



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Mirikizumab (Colitis Ulcerosa, vorbehandelt)

Vom 18. Januar 2024

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20
5.	Beschluss	23
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	30
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b>	<b>35</b>
1.	Bewertungsgrundlagen	35
2.	Bewertungsentscheidung	35
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	35
2.2	Nutzenbewertung	35
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b>	<b>36</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	45
5.1	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	45
5.2	Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	62
5.3	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	69

5.4	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG .....	84
5.5	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH .....	91
5.6	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	97
5.7	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	102
5.8	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	108
5.9	Stellungnahme der Galapagos Biopharma Germany GmbH .....	112
5.10	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).....	127
5.11	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).....	142
5.12	Stellungnahme der Dr. Falk Pharma GmbH.....	159
D.	Anlagen .....	167
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	167
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	176

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Mirikizumab am 15. Juli 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. Juli 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des

Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Mirikizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Mirikizumab (Omvo) gemäß Fachinformation**

Omvo ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.01.2024):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:**

- Ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:**

- Vedolizumab oder Ustekinumab oder Tofacitinib oder Filgotinib oder Ozanimod oder einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)

#### **Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V),

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Zur Behandlung der Colitis ulcerosa (CU) kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel 5-Aminosalizylate (Mesalazin, Sulfasalazin, Olsalazin), Glukokortikoide, Azathioprin, TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Infliximab, Adalimumab, Golimumab), der Interleukin-Inhibitor Ustekinumab, der Integrin-Inhibitor Vedolizumab, JAK-Inhibitoren (Tofacitinib, Upadacitinib, Filgotinib) sowie der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Ozanimod infrage.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Die operative Resektion stellt eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf dar, die nicht den Regelfall abbildet und für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist.

- zu 3. Es liegt eine Entscheidung des G-BA zur Verordnungsfähigkeit von Escherichia coli bei Colitis ulcerosa vor. Escherichia coli wurde vom Verordnungsausschluss nach AM-RL Anlage III Nr. 22 ausgenommen. Die Verordnung von Escherichia coli Stamm Nissle 1917 ist nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin erlaubt.

Des Weiteren liegen im Anwendungsgebiet Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Wirkstoffen nach § 35a SGB V zur Behandlung der Colitis ulcerosa vor. Für den Wirkstoff Vedolizumab der Beschluss vom 8. Januar 2015, für den Wirkstoff Tofacitinib der Beschluss vom 21. Februar 2019, für den Wirkstoff Filgotinib der Beschluss vom 19. Mai 2022, für den Wirkstoff Ozanimod der Beschluss vom 16. Juni 2022 und für den Wirkstoff Upadacitinib der Beschluss vom 16.02.2023.

Zudem liegt ein Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) - 6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Beschluss vom 21.10.2021) vor.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem gemäß § 35a Absatz 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittel-Kommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Anhand der etablierten Therapiealgorithmen und zugelassenen Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende Aufteilung der Patientengruppen vorgenommen:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen.
- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen.

Eine weitere Differenzierung der Patientenpopulation, im Sinne von Personen, die auf jegliche biologische Therapie versagt haben, wird aufgrund fehlender abgrenzender Kriterien sowie fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa liegen umfangreiche publizierte Daten sowie Leitlinien vor.

Die konventionelle Behandlung der Colitis ulcerosa umfasst 5-Aminosalicylate, sowie - entsprechend der zugelassenen Anwendungsgebiete der TNF- $\alpha$ -Antagonisten - Glukokortikoide und Azathioprin oder 6-Mercaptopurin. Diese Wirkstoffe bzw. diese Wirkstoffklassen kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Behandlungssituation nicht mehr in Betracht.

Demnach kommen noch als zugelassene medikamentöse Behandlungsoptionen TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Infliximab, Adalimumab, Golimumab), der Interleukin-Inhibitor Ustekinumab, der Integrin-Inhibitor Vedolizumab, JAK-Inhibitoren (Tofacitinib, Upadacitinib, Filgotinib) sowie der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Ozanimod als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.

In der aktuellen deutschen S3 Leitlinie<sup>2</sup> werden diese Wirkstoffe mit Ausnahme von dem erst kürzlich im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoff Upadacitinib für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Therapie mit TNF- $\alpha$ -Antagonisten unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr darauf ansprechen, gleichermaßen empfohlen. Eine Priorisierung einzelner Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen wurde aufgrund fehlender oder unzureichender Vergleichsdaten nicht vorgenommen.

Vor dem Hintergrund, dass der Einsatz von JAK Inhibitoren mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert ist<sup>3</sup>, haben jedoch Tofacitinib und Filgotinib in der früheren Behandlungssituation, d.h. nach Versagen oder bei Unverträglichkeit auf eine konventionelle Therapie, aus Sicht des G-BA in der ärztlichen Praxis nicht denselben Stellenwert, wie die anderen in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe. Filgotinib und Tofacitinib werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe a) bestimmt.

Für Patientinnen und Patienten, die eine weitere Therapieeskalation und damit ein breiteres Spektrum an Therapiemöglichkeiten in dieser schwer einzustellenden Behandlungssituation benötigen, da sie bereits unzureichend auf Biologika angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Patientengruppe b), stellen die JAK Inhibitoren Tofacitinib und Filgotinib unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der Vortherapie(n) jedoch eine weitere gleichermaßen geeignete Therapieoption dar und kommen daher in dieser Patientengruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Nach Versagen auf eine vorhergehende Therapie mit einem Biologikum, v.a. für Wirkstoffe, die nicht zu der Wirkstoffklasse der TNF- $\alpha$ -Antagonisten gehören, ist die Evidenzlage schwach. Spezifische Empfehlungen zur Vorgehensweise finden sich in der S3-Leitlinie nur für ein Versagen auf TNF- $\alpha$ -Antagonisten. Bei primärem oder sekundärem Versagen auf eine Therapie mit TNF- $\alpha$ -Antagonisten sollte nach einer möglichen Therapieintensivierung ein Wechsel auf Ustekinumab, Vedolizumab, Tofacitinib, Filgotinib, Ozanimod oder Calcineurininhibitoren erfolgen. Ein Wechsel auf einen alternativen TNF-Antikörper wird nur bei sekundärem Versagen als eine der Therapieoptionen empfohlen. Calcineurininhibitoren sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

Insgesamt wird in dieser Therapielinie ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse als zweckmäßig erachtet. Bei einem primären Versagen auf TNF- $\alpha$ -Antagonisten wird jedoch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse aufgrund der geringen Erfolgsrate nicht empfohlen. Grundsätzlich ist bei der Wahl des Wirkstoffes in Patientengruppe b) die Vortherapie und auch der Zulassungsstatus zu berücksichtigen.

Wie bereits dargelegt, wurde der Wirkstoff Upadacitinib erst kürzlich zugelassen (Zulassung am 22. Juli 2022) und findet noch keine Erwähnung in Leitlinien. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird daher Upadacitinib für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für beide Patientengruppen bestimmt.

Das Anwendungsgebiet von Mirikizumab umfasst ausschließlich erwachsene Personen mit mittelschwerer bis schwerer, aktiver Colitis ulcerosa. Auf Basis der systematischen Literaturrecherche lassen sich keine Empfehlungen für den Einsatz von Escherichia coli

---

<sup>2</sup> Kucharzik T et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.1). Z Gastroenterol 2023; 61: 1046–1134

<sup>3</sup> siehe Fachinformation zu Xeljanz (Tofacitinib) Stand Oktober 2023 und Jyseleca (Filgotinib) Stand März 2023

zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa nach Versagen konventioneller Therapie oder einer Therapie mit Biologika ableiten.

Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie infrage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist.

In der Gesamtschau werden für a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption bestimmt. Für b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, wird ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Ustekinumab oder einen JAK Inhibitor (Filgotinib, Tofacitinib) oder Ozanimod oder einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n) als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption bestimmt.

#### *Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vor allem den Änderungen in der aktualisierten S3-Leitlinie und den sich darauf beziehenden Stellungnahmen klinischer Experten Rechnung getragen. Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen. Dementsprechend werden Ozanimod für Patientengruppe a) und Filgotinib und Ozanimod für Patientengruppe b) als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen ergänzt.

Die Anpassung im Wortlaut in Patientengruppe b) ist redaktionell.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

#### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mirikizumab wie folgt bewertet:

- a) Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.
- b) Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor)

unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

#### Begründung:

Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, liegen keine direkt vergleichenden Studien von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier die Daten der randomisierten aufeinander aufbauenden Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 zum Vergleich von Mirikizumab mit Placebo dar. Es handelt sich um die Auswertungen von Patientinnen und Patienten, die in der Studie LUCENT 1 ein Ansprechen auf Mirikizumab hatten und in die Studie LUCENT 2 rerandomisiert wurden. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die ein unzureichendes Ansprechen, einen Verlust des Ansprechens oder eine Unverträglichkeit gegenüber mindestens einer konventionellen oder biologischen Therapie hatten. Während der gesamten 52-wöchigen Studienphase war gemäß der Studienprotokolle der Einsatz aller in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aufgeführten Wirkstoffe verboten. Die Studien sind somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

In der Gesamtschau ist damit für a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen und für b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen, ein Zusatznutzen für Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Omvo“ mit dem Wirkstoff Mirikizumab. Mirikizumab ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen
- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Für beide Patientengruppen liegen keine direkt vergleichenden Studien von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier die Daten der randomisierten aufeinander aufbauenden Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 zum Vergleich von Mirikizumab mit Placebo dar. Es handelt sich um die Auswertungen von Patientinnen und Patienten, die in der Studie LUCENT 1 ein Ansprechen auf Mirikizumab hatten und in die Studie LUCENT 2

rerandomisiert wurden. Während der gesamten 52-wöchigen Studienphase war der Einsatz aller in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aufgeführten Wirkstoffe verboten. Die Studien sind somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

In der Gesamtschau ist damit für Patientengruppe a) und b) ein Zusatznutzen für Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen.

Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren erachtet.

Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Omvoh (Wirkstoff: Mirikizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Oktober 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/omvoh-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/omvoh-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Mirikizumab ist durch in der Therapie mit Colitis ulcerosa erfahrene Ärztinnen und Ärzte zu erfolgen.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2024).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mirikizumab	kontinuierlich alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod				
Adalimumab	kontinuierlich alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Infliximab	kontinuierlich alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Golimumab	kontinuierlich alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Vedolizumab	kontinuierlich alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Ustekinumab	kontinuierlich alle 84 Tage	4,3	1	4,3
Ozanimod	kontinuierlich 1 x täglich	365,0	1	365,0

b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mirikizumab	kontinuierlich alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Ozanimod oder Filgotinib oder einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)				
Vedolizumab	kontinuierlich alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Tofacitinib	kontinuierlich 2 x täglich	365,0	1	365,0
Ustekinumab	kontinuierlich alle 84 Tage	4,3	1	4,3
Adalimumab	kontinuierlich alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Infliximab	kontinuierlich alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Golimumab	kontinuierlich alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Ozanimod	kontinuierlich 1 x täglich	365,0	1	365,0
Filgotinib	kontinuierlich 1 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mirikizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	13,0	26 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Infliximab	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	26,1	26,1 x 120 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	13,0	13,0 x 50 mg
Vedolizumab	108 mg	108 mg	1 x 108 mg	26,1	26,1 x 108 mg
Ustekinumab	90 mg	90 mg	1 x 90 mg	4,3	4,3 x 90 mg
Ozanimod	0,92 mg	0,92 mg	1 x 0,92 mg	365,0	365 x 0,92 mg

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mirikizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	13,0	26 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)					
Vedolizumab	108 mg	108 mg	1 x 108 mg	26,1	26,1 x 108 mg
Tofacitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365,0	730 x 5 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Ustekinumab	90 mg	90 mg	1 x 90 mg	4,3	4,3 x 90 mg
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Infliximab	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	26,1	26,1 x 120 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	13,0	13,0 x 50 mg
Ozanimod	0,92 mg	0,92 mg	1 x 0,92 mg	365,0	365 x 0,92 mg
Filgotinib	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365,0	365 x 200 mg

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

#### **Kosten der Arzneimittel:**

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

und

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mirikizumab 100 mg	6 PEN	4 878,33 €	2,00 €	€275,31 €	4 601,02 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab 40 mg <sup>4</sup>	6 ILO	2 859,20 €	2,00 €	0,00 €	2 857,20 €
Golimumab 50 mg <sup>8</sup>	3 IFE	2 605,96 €	2,00 €	0,00 €	2 603,96 €
Infliximab 120 mg	6 IFE	4 118,45 €	2,00 €	231,91 €	3 884,54 €
Tofacitinib 5 mg	182 FTA	2 924,03 €	2,00 €	0,00 €	2 922,03 €
Ustekinumab 90 mg	1 PEN	5 818,60 €	2,00 €	329,01 €	5 487,59 €
Vedolizumab 108 mg	6 ILO	3 656,49 €	2,00 €	205,53 €	3 448,96 €
Filgotinib 200 mg	90 FTA	3 048,17 €	2,00 €	170,79 €	2 875,38 €
Ozanimod 0,92 mg	98 HKP	5 494,97 €	2,00 €	310,53 €	5 182,44 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFE= Injektionslösung in einer Fertigspritze; HKP = Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen					

Stand Lauer-Tabax: 1. Januar 2024

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Vor der Anwendung der Wirkstoffe Adalimumab, Golimumab, Infliximab; Vedolizumab, Ustekinumab, Tofacitinib und Filgotinib, sowie von Mirikizumab sind die Patientinnen und Patienten auf aktive und auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen zu untersuchen. Zudem sind die Patientinnen und Patienten vor Beginn einer Therapie mit den TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (Adalimumab, Golimumab und Infliximab) und JAK Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib) der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen.

<sup>4</sup> Festbetrag

Bezeichnung Therapie	der	Bezeichnung Leistung	der	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Mirikizumab Adalimumab Golimumab Infliximab Vedolizumab Ustekinumab Tofacitinib Filgotinib		Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)		1	58,00 €	58,00 €
		Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)		1	17,42 €	17,42 €
Adalimumab Golimumab Infliximab		HBs-Antigen (GOP 32781)		1	5,50 €	5,50 €
Tofacitinib Filgotinib		anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) <sup>5</sup>		1	5,50 €	5,50 €
		anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)		1	5,90 €	5,90 €
		HBV-DNA (GOP 32817) <sup>6</sup>		1	89,50 €	89,50 €

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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

<sup>5</sup> Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

<sup>6</sup> Abrechnung der GOP 32817 zur Diagnostik einer HBV-Reaktivierung oder vor, während, zum Abschluss oder nach Abbruch einer spezifischen antiviralen Therapie.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt

worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

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

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

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

### Referenzen:

Fachinformation zu Mirikizumab (Omvoh); Omvoh<sup>®</sup> 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigen Omvoh<sup>®</sup> 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2023

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Januar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Juli 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 14. Juli 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Mirikizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Juli 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Mirikizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 9. Oktober 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. November 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 27. November 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Januar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Januar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juli 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	14. November 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	05.12.2023 19.12.2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Januar 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 18. Januar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. **Beschluss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Mirikizumab (Colitis ulcerosa, vorbehandelt)

Vom 18. Januar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Januar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 23. Januar 2024 (BAnz AT 16.02.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Mirikizumab wie folgt ergänzt:**

## Mirikizumab

Beschluss vom: 18. Januar 2024  
In Kraft getreten am: 18. Januar 2024  
BAnz AT 04.03.2024 B3

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Mai 2023):

Omvoth ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

### Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Januar 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:

- Ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod

##### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:

- Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)

##### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>7</sup>

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:  
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
∅: Es liegen keine Daten vor.  
n. b.: nicht bewertbar

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

<sup>7</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-73) sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

ca. 3 500 bis 16 500 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

ca. 1 800 bis 8 500 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Omvoh (Wirkstoff: Mirikizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Oktober 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/omvoh-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/omvoh-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Mirikizumab ist durch in der Therapie mit Colitis ulcerosa erfahrene Ärztinnen und Ärzte zu erfolgen.

Mirikizumab sollte bei Patientinnen und Patienten, die bis Woche 24 keinen therapeutischen Nutzen durch eine erweiterte Induktionstherapie zeigen, abgesetzt werden.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mirikizumab	19 937,75 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	75,42 €
gesamt:	20 013,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	12 428,82 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,82 €
gesamt:	12 610,64 €
Infliximab	16 897,75 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,82 €
gesamt:	17 079,57 €
Golimumab	11 283,83 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,82 €
gesamt:	11 465,65 €
Vedolizumab	15 002,98 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	75,42 €
gesamt:	15 078,40 €
Ustekinumab	23 596,64 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	75,42 €
gesamt:	23 672,06 €
Ozanimod	19 301,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabaxe: 1. Januar 2024)

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mirikizumab	19 937,75 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	75,42 €
gesamt:	20 013,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Vedolizumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: gesamt:	15 002,98 € 75,42 € 15 078,40 €
Tofacitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: gesamt:	11 720,23 € 181,82 € 11 902,05 €
Ustekinumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: gesamt:	23 596,64 € 75,42 € 23 672,06 €
Adalimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: gesamt:	12 428,82 € 181,82 € 12 610,64 €
Infliximab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: gesamt:	16 897,75 € 181,82 € 17 079,57 €
Golimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: gesamt:	11 283,83 € 181,82 € 11 465,65 €
Ozanimod	19 301,94 €
Filgotinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: gesamt:	11 661,26 € 181,82 € 11 843,08 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2024)

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

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

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen
  - Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.
  
- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen
  - Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

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

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. Januar 2024 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 18. Januar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Mirikizumab (Colitis ulcerosa, vorbehandelt)**

Vom 18. Januar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Januar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 23. Januar 2024 (BAnz AT 16.02.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Mirikizumab wie folgt ergänzt:

### **Mirikizumab**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Mai 2023):

Omvoh ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Januar 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:

- Ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:

- Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einem qualifizierten elektronischen Siegel versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studienergebnisse nach Endpunkten:\*

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

ca. 3 500 bis 16 500 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

ca. 1 800 bis 8 500 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Omvoh (Wirkstoff: Mirikizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Oktober 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/omvoh-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/omvoh-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Mirikizumab ist durch in der Therapie mit Colitis ulcerosa erfahrene Ärztinnen und Ärzte zu erfolgen.

\* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-73), sofern nicht anders indiziert.



Mirikizumab sollte bei Patientinnen und Patienten, die bis Woche 24 keinen therapeutischen Nutzen durch eine erweiterte Induktionstherapie zeigen, abgesetzt werden.

#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Mirikizumab	19 937,75 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	75,42 €
gesamt:	20 013,17 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Adalimumab	12 428,82 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,82 €
gesamt:	12 610,64 €
Infliximab	16 897,75 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,82 €
gesamt:	17 079,57 €
Golimumab	11 283,83 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,82 €
gesamt:	11 465,65 €
Vedolizumab	15 002,98 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	75,42 €
gesamt:	15 078,40 €
Ustekinumab	23 596,64 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	75,42 €
gesamt:	23 672,06 €
Ozanimod	19 301,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2024)

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Mirikizumab	19 937,75 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	75,42 €
gesamt:	20 013,17 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Vedolizumab	15 002,98 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	75,42 €
gesamt:	15 078,40 €
Tofacitinib	11 720,23 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,82 €
gesamt:	11 902,05 €
Ustekinumab	23 596,64 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	75,42 €
gesamt:	23 672,06 €
Adalimumab	12 428,82 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,82 €
gesamt:	12 610,64 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Infliximab	16 897,75 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,82 €
gesamt:	17 079,57 €
Golimumab	11 283,83 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,82 €
gesamt:	11 465,65 €
Ozanimod	19 301,94 €
Filgotinib	11 661,26 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,82 €
gesamt:	11 843,08 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Januar 2024)

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

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

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen
- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.
- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen
- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

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

## II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. Januar 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 18. Januar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Juli 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Mirikizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mirikizumab (Colitis Ulcerosa, vorbehandelt)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Mirikizumab
- **Handelsname:** Omvoh
- **Therapeutisches Gebiet:** Colitis ulcerosa (Krankheiten des Verdauungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.07.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.10.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.11.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Januar 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-07-15-D-950)

### Modul 1

(PDF 546,59 kB)

### Modul 2

(PDF 353,21 kB)

### Modul 3A

(PDF 1,99 MB)

### Modul 4A

(PDF 2,87 MB)

### Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 1,50 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,12 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Mirikizumab (Omvoh)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/975/>

16.10.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mirikizumab (Colitis Ulcerosa, vorbehandelt) - Gemeinsamer Bundesausschuss  
OmvoH ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:

- Ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab

**b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:

- Ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)

Stand der Information: Juli 2023

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.10.2023 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 595,31 kB)

### Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 137,18 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.11.2023
  - Mündliche Anhörung: 27.11.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.11.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**  
**Word**  
(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.11.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Mirikizumab - 2023-07-15-D-950*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 27.11.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.11.2023 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Januar 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. November 2023 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Mirikizumab**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	06.11.2023
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	27.10.2023
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	30.10.2023
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG	31.10.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	03.11.2023
Pfizer Pharma GmbH	03.11.2023
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	03.11.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.11.2023
Galapagos Biopharma Germany GmbH	06.11.2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	06.11.2023
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	06.11.2023
Dr. Falk Pharma GmbH	06.11.2023

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Lilly Deutschland GmbH</b>						
Herr Boelz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Prof. Dr. Kretschmer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Lehmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Meier	ja	nein	nein	nein	ja	ja
<b>Takeda Pharma Vertrieb GmbH &amp; Co. KG</b>						
Herr Dr. Kudernatsch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Schmerbach	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG</b>						
Frau Dr. Bleses	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Sandra	ja	ja	nein	nein	nein	ja
<b>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co.KG</b>						

Herr Köster	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Frau Zalesiak	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Herr Dykukha	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Zeier	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Pfizer Pharma GmbH						
Herr Dr. Klaus	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Kulchytska	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Hohmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Schmidt	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Galapagos Biopharma Germany GmbH						
Frau Helf	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Schedel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Herr Dr. Klinge	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Rosien	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)						
Prof. Dr. Bachmann	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Dr. Falk Pharma GmbH						
Herr Erschig	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Wittmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	06. November 2023
Stellungnahme zu	Mirikizumab (Omvo <sup>®</sup> ) – Vorgangsnummer 2023-07-15-D-950
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Str. 2-4 61352 Bad Homburg

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 16.10.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Mirikizumab (Omvo<sup>®</sup>). Als pharmazeutischer Unternehmer (pU) und Hersteller des Wirkstoffes Mirikizumab (Omvo<sup>®</sup>) (1) nehmen wir als Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden kurz „Lilly“) nachfolgend zu der Nutzenbewertung des IQWiG (2) Stellung.</p> <p><u>Grundlage der Nutzenbewertung:</u></p> <p>Grundlage des zum 15.07.2023 vorgelegten Nutzendossiers ist die am 26.05.2023 erfolgte Zulassung von Mirikizumab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.</p> <p>Der G-BA unterteilt die Zielpopulation von Mirikizumab in zwei Teilpopulationen:</p> <p>Teilpopulation A (entspricht Fragestellung 1 im IQWiG Bericht): Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</p> <p>Teilpopulation B (entspricht Fragestellung 2 im IQWiG Bericht):</p> <p>Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</p> <p><u>Allgemeine Anmerkungen zur IQWiG Nutzenbewertung:</u></p> <p>Das IQWiG gibt in der Nutzenbewertung an, dass ein Zusatznutzen für Mirikizumab für die Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, nicht belegt sei. Auch wird von Seiten des IQWiG moniert, dass im Nutzendossier keine separaten Aussagen für die Teilpopulationen A und B getroffen wurden, sondern lediglich Daten für die gesamte Zulassungspopulation berichtet wurden (2).</p> <p>Angesichts der Ergebnisse der zulassungsbegründenden LUCENT-Studien (LUCENT 1 und LUCENT 2) möchte Lilly an dieser Stelle den medizinischen Nutzen von Mirikizumab für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, hervorheben. Auch wenn die LUCENT-Studien aus formellen Gründen zur Ableitung</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier die Daten der randomisierten aufeinander aufbauenden Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 zum Vergleich von Mirikizumab mit Placebo dar. Es handelt sich um die Auswertungen von Patientinnen und Patienten, die in der Studie LUCENT 1 ein Ansprechen auf Mirikizumab hatten und in die Studie LUCENT 2 rerandomisiert wurden. Während der gesamten 52-wöchigen Studienphase war der Einsatz aller in der zweckmäßigen</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eines Zusatznutzens ungeeignet sind, verdeutlichen deren Placebo-kontrollierte Ergebnisse den beträchtlichen medizinischen Nutzen für die vorliegende Patientenpopulation. Die Ergebnisse der LUCENT-Studien zeigen, dass Patienten unter Mirikizumab-Behandlung einen therapierelevanten Nutzen hinsichtlich der primären Therapieziele in der Behandlung der Colitis ulcerosa erzielen, wie das rasche Erreichen einer klinischen Remission und die Erhaltung einer langfristigen kortikosteroidfreien klinischen und endoskopischen Remission. Auch für Colitis ulcerosa assoziierte Symptome wie abdominelle Schmerzen und Fatigue konnte eine signifikante Verbesserung erzielt werden. Besonders hervorzuheben ist in diesem Kontext die in der vorliegenden Indikation erstmals anhand einer validierten Skala gezeigte deutliche Verbesserung der Bowel Urgency (imperativer Stuhldrang) durch Mirikizumab (3). Patienten bewerten die Bowel Urgency als besonders unangenehmes Symptom, welches eine große Belastung darstellt (4). Die Behandlung mit Mirikizumab bedingt somit eine spürbare Linderung der Erkrankung, die eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit sich bringt. Zudem belegen die Daten der LUCENT-Studien ein mit Placebo vergleichbares, überaus günstiges Sicherheitsprofil. Zusammenfassend stellt Mirikizumab demnach eine sichere, wirksame und langanhaltende Therapieoption für konventionell oder biologisch vortherapierte Patienten dar (3). Auf eine separate Auswertung der Daten der LUCENT-Studien nach Teilpopulationen wurde verzichtet. Gründe hierfür waren zum einen das Placebo-kontrollierte Design der LUCENT-Studien und zum anderen die Tatsache, dass die entsprechende Subgruppenanalyse, welche die Aufteilung in die</p>	<p>Vergleichstherapie des G-BA aufgeführten Wirkstoffe verboten. Die Studien sind somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>In der Gesamtschau ist damit für Patientengruppe a) und b) ein Zusatznutzen für Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Teilpopulationen A und B reflektiert, keine Hinweise auf Unterschiede des Behandlungseffekts zwischen den beiden Teilpopulationen lieferte (5). Die Ergebnisse der LUCENT-Studien für die Gesamtpopulation können demnach auf die Teilpopulationen A und B übertragen werden.</p> <p>Neben diesen allgemeinen Aspekten wird Lilly auf folgende spezifische Punkte näher eingehen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Höherer Verbrauch durch Berücksichtigung der in den Fachinformationen der ZVT abgedeckten Dosisanpassungen bei unzureichendem Ansprechen oder gewichtsabhängigen Dosierung</li><li>• Herstellerrabatt bei Biosimilars und Bioidentika</li></ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II. 17 – II. 18	<p><b>Behandlungsdauer und Verbrauch</b></p> <p>Im IQWiG-Bericht wird die Vorgehensweise kritisiert, patientenindividuelle Anpassungen von Dosierung oder Behandlungsfrequenz durch reale Versorgungsdaten darzustellen. Das IQWiG merkt in diesem Zusammenhang an, <i>"dass dies nicht der Vorgabe der Dossievorlage entspricht, Angaben zu liefern, die der Fachinformation zu entnehmen sind"</i>.</p> <p>An anderer Stelle erkennt das IQWiG jedoch die Argumentation von Lilly an, dass in Einklang mit den jeweiligen Fachinformationen eine erhöhte Dosierung der Wirkstoffe aufgrund von Gewicht, unzureichendem Ansprechen oder auch durch einen Wirkverlust benötigt wird. Diesbezüglich schreibt das IQWiG, dass <i>"unter Berücksichtigung der Fachinformationen von Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab (i.v.) bei Wirkverlust ein höherer Verbrauch durch eine höhere Anzahl an Behandlungstagen anfällt"</i> und dass <i>"sich aus der Fachinformation von Golimumab zudem bei unzureichendem Ansprechen ein höherer Verbrauch pro Gabe ergibt"</i>. Hinsichtlich der gewichtsabhängigen Dosierung erwähnt das IQWiG, dass <i>"sich der Verbrauch von Infliximab (i. v.) und</i></p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Golimumab gemäß den Fachinformationen nach dem Körpergewicht richtet".</i></p> <p><u>Stellungnahme mit Begründung:</u></p> <p>Im Nutzendossier von Lilly wurden gemäß Dossiertemplate die Angaben zum Verbrauch der ZVT auf Grundlage der Fachinformationen ermittelt. Die in diesem Zusammenhang dargestellten Daten bilden die Kosten entsprechend der geringsten Erhaltungsdosis nach Fachinformation ab. Ergänzend dazu wurden reale Arzneimittelkosten mit Hilfe einer repräsentativen Versorgungsdatenanalyse berechnet, um zu quantifizieren, wie viele Mehrkosten durch die intensivere Behandlung einiger Patienten, welche konform mit der jeweiligen Fachinformation mit einer höheren Dosierung therapiert wurden, zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) anfallen.</p> <p>Entsprechend wurden im Nutzendossier die durchschnittlichen Dosierungen der ZVT für die beiden Teilpopulationen dargestellt. Das erlaubte die Quantifizierung der real anfallenden Kosten für die GKV, welche durch die Behandlung mit Adalimumab, Ustekinumab, Vedolizumab, Tofacitinib und Golimumab (6-10) entstehen.</p> <p>Anhand der Fachinformation von Golimumab wird im Folgenden exemplarisch gezeigt, wie dieser erhöhte Bedarf an Wirkstoff und</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der <b>Fachinformationen</b> sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2024).</p> <p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p> <p>Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<p>dementsprechend die Quantifizierung der real anfallenden Kosten für die GKV zu Stande kommen. Ein Teil des höheren Verbrauchs des Wirkstoffes Golimumab lässt sich durch die gewichtsabhängige Dosierung dieser Substanz erklären (7, 11). Patienten mit weniger als 80 kg Körpergewicht erhalten die geringste Erhaltungsdosis, welche 50 mg alle 4 Wochen beträgt. Für Golimumab Patienten mit einem Körpergewicht von 80 kg oder mehr ist eine Erhaltungsdosis von 100 mg alle 4 Wochen indiziert. In diesem Kontext sei erwähnt, dass das Durchschnittsgewicht der erwachsenen Männer in Deutschland von über 18 Jahren bei über 85,8 kg liegt (12). Zusätzlich kann bei Patienten, deren Körpergewicht unter 80 kg liegt, die Dosis basierend auf dem klinischen Ansprechen auf 100 mg Golimumab alle 4 Wochen erhöht werden. Dadurch ergeben sich Jahrestherapiekosten gemäß Fachinformation für die geringste Erhaltungsdosis von 11.283,83€ und für die maximale Erhaltungsdosis von 20.836,57€ (ohne Berücksichtigung des Verwurfs) (13).</p> <p>Basierend auf einem unzureichenden klinischen Ansprechen können bei Behandlung mit Adalimumab, Ustekinumab, Vedolizumab und Tofacitinib in Einklang mit der Fachinformation ebenfalls die Dosierung und/oder die Frequenz der Gabe erhöht werden (6, 8-10, 14). Für die genannten Wirkstoffe werden im Folgenden die Kosten der Erhaltungstherapie ohne die Berücksichtigung von Verwurf in einer Spanne dargestellt. Die</p>	<p><b>Jahrestherapiekosten:</b></p> <p>a) <u>Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</u></p> <table border="1" data-bbox="1198 1129 2078 1391"> <thead> <tr> <th data-bbox="1198 1129 1601 1214">Bezeichnung der Therapie</th> <th data-bbox="1601 1129 2078 1214">Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1198 1214 2078 1270">Zu bewertendes Arzneimittel:</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 1270 1601 1391">Mirikizumab</td> <td data-bbox="1601 1270 2078 1310">19 937,75 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 1310 1601 1350">zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</td> <td data-bbox="1601 1310 2078 1350">75,42 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 1350 1601 1391"></td> <td data-bbox="1601 1350 2078 1391">20 013,17 €</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient	Zu bewertendes Arzneimittel:		Mirikizumab	19 937,75 €	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	75,42 €		20 013,17 €
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient											
Zu bewertendes Arzneimittel:												
Mirikizumab	19 937,75 €											
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	75,42 €											
	20 013,17 €											

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)													
	<p>Untergrenze der Spanne beschreibt hierbei die geringste, gemäß Fachinformation zugelassene Erhaltungsdosis und die Obergrenze der Spanne die maximale Erhaltungsdosis gemäß Fachinformation. Daraus ergeben sich für die Therapie der Colitis ulcerosa gemäß Fachinformationen folgende Kostenspannen ohne Verwurf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für Adalimumab 12.428,82 € bis 24.857,64 €,</li> <li>• für Ustekinumab 22.586,09 € bis 34.141,77 €,</li> <li>• für Vedolizumab 14.364,35 € bis 28.859,74 €,</li> <li>• und für Tofacitinib 11.251,23€ bis 22.279,32 € (13).</li> </ul> <p>Durchschnittlich bekommen über die Hälfte der Biologika-naiven Patienten (Teilpopulation A), die mit Adalimumab, Golimumab oder Vedolizumab behandelt werden, eine höhere Dosis des Arzneimittels als die in der Fachinformation festgelegte geringste Erhaltungsdosis. Analog bekommen durchschnittlich über die Hälfte der Biologika-erfahrenen Patienten (Teilpopulation B), die mit Adalimumab, Ustekinumab, Vedolizumab, Tofacitinib oder auch Golimumab behandelt werden, eine höhere Dosis als die in der Fachinformation festgelegte geringste Erhaltungsdosis. Daher ist die Darstellung der Jahrestherapiekosten im Erhaltungsjahr in Spannen erforderlich, welche sich aus der geringsten und der maximalen Erhaltungsdosis ergeben (15).</p>	<table border="1"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1200 531 1603 651">gesamt:</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1200 651 2080 707" style="background-color: #cccccc;">Zweckmäßige Vergleichstherapie:</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1200 707 1603 863">Adalimumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:</td> <td data-bbox="1603 707 2080 863">12 428,82 € 181,82 € 12 610,64 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1200 863 1603 1021">Infliximab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:</td> <td data-bbox="1603 863 2080 1021">16 897,75 € 181,82 € 17 079,57 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1200 1021 1603 1179">Golimumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:</td> <td data-bbox="1603 1021 2080 1179">11 283,83 € 181,82 € 11 465,65 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1200 1179 1603 1337">Vedolizumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:</td> <td data-bbox="1603 1179 2080 1337">15 002,98 € 75,42 € 15 078,40 €</td> </tr> </table>		gesamt:		Zweckmäßige Vergleichstherapie:		Adalimumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	12 428,82 € 181,82 € 12 610,64 €	Infliximab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	16 897,75 € 181,82 € 17 079,57 €	Golimumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	11 283,83 € 181,82 € 11 465,65 €	Vedolizumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	15 002,98 € 75,42 € 15 078,40 €
gesamt:															
Zweckmäßige Vergleichstherapie:															
Adalimumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	12 428,82 € 181,82 € 12 610,64 €														
Infliximab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	16 897,75 € 181,82 € 17 079,57 €														
Golimumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	11 283,83 € 181,82 € 11 465,65 €														
Vedolizumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	15 002,98 € 75,42 € 15 078,40 €														

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		Ustekinumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	23 596,64 € 75,42 € 23 672,06 €
		Ozanimod	19 301,94 €
		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Januar 2024)	
		b) <u>Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</u>	
		Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
		Zu bewertendes Arzneimittel:	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		Mirikizumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: gesamt:	19 937,75 € 75,42 € 20 013,17 €
		Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
		Vedolizumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: gesamt:	15 002,98 € 75,42 € 15 078,40 €
		Tofacitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: gesamt:	11 720,23 € 181,82 € 11 902,05 €
		Ustekinumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: gesamt:	23 596,64 € 75,42 € 23 672,06 €
		Adalimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: gesamt:	12 428,82 € 181,82 € 12 610,64 €

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		Infliximab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: gesamt:	16 897,75 € 181,82 € 17 079,57 €
		Golimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: gesamt:	11 283,83 € 181,82 € 11 465,65 €
		Ozanimod	19 301,94 €
		Filgotinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: gesamt:	11 661,26 € 181,82 € 11 843,08 €
		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Januar 2024)	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																															
II. 18	<p><b>Herstellerrabatt bei Biosimilars und Bioidentika</b></p> <p>Gemäß IQWiG-Bericht ist für Adalimumab kein Generikarabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt worden, was zu einer Überschätzung der Kosten zu Lasten der GKV führt.</p> <p><u>Stellungnahme mit Begründung:</u></p> <p>Lilly vertritt die Ansicht, dass die Rabattregelung des §130 a Absatz 3b SGB V nicht für Adalimumab anwendbar ist und deshalb die Anwendung des Generikarabatts nach §130 a Absatz 3b SGB V zu einer Unterschätzung der Kosten zu Lasten der GKV führen wird (16).</p> <p>Wenngleich der Wirkstoff Adalimumab nicht mehr unter Patentschutz steht, ist die Rabattregelung des §130 a Absatz 3b SGB V nicht zutreffend. Dort wird ausschließlich der Abschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel geregelt. Bei einem Biosimilar handelt es sich hingegen um ein Arzneimittel mit physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften, das einem anderen biologischen Arzneimittel (Referenzarzneimittel), das bereits in der Europäischen Union vermarktet wird, sehr</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1196 576 1514 871">Bezeichnung der Therapie</th> <th data-bbox="1514 576 1626 871">Packungsgröße</th> <th data-bbox="1626 576 1738 871">Kosten (Apothekenabgabepreis)</th> <th data-bbox="1738 576 1850 871">Rabatt § 130 SGB V</th> <th data-bbox="1850 576 1962 871">Rabatt § 130a SGB V</th> <th data-bbox="1962 576 2074 871">Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" data-bbox="1196 871 2074 927">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1196 927 1514 1031">Mirikizumab 100 mg</td> <td data-bbox="1514 927 1626 1031">6 PEN</td> <td data-bbox="1626 927 1738 1031">4 878,33 €</td> <td data-bbox="1738 927 1850 1031">2,00 €</td> <td data-bbox="1850 927 1962 1031">€275,3 1 €</td> <td data-bbox="1962 927 2074 1031">4 601,02 €</td> </tr> <tr> <td colspan="6" data-bbox="1196 1031 2074 1086">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1196 1086 1514 1158">Adalimumab 40 mg<sup>8</sup></td> <td data-bbox="1514 1086 1626 1158">6 ILO</td> <td data-bbox="1626 1086 1738 1158">2 859,20 €</td> <td data-bbox="1738 1086 1850 1158">2,00 €</td> <td data-bbox="1850 1086 1962 1158">0,00 €</td> <td data-bbox="1962 1086 2074 1158">2 857,20 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1196 1158 1514 1222">[...]</td> <td data-bbox="1514 1158 1626 1222">[...]</td> <td data-bbox="1626 1158 1738 1222">[...]</td> <td data-bbox="1738 1158 1850 1222">[...]</td> <td data-bbox="1850 1158 1962 1222">[...]</td> <td data-bbox="1962 1158 2074 1222">[...]</td> </tr> <tr> <td colspan="6" data-bbox="1196 1222 2074 1318">Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFE= Injektionslösung in einer Fertigspritze; HKP = Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen</td> </tr> </tbody> </table>						Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Zu bewertendes Arzneimittel						Mirikizumab 100 mg	6 PEN	4 878,33 €	2,00 €	€275,3 1 €	4 601,02 €	Zweckmäßige Vergleichstherapie						Adalimumab 40 mg <sup>8</sup>	6 ILO	2 859,20 €	2,00 €	0,00 €	2 857,20 €	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFE= Injektionslösung in einer Fertigspritze; HKP = Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen					
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte																																												
Zu bewertendes Arzneimittel																																																	
Mirikizumab 100 mg	6 PEN	4 878,33 €	2,00 €	€275,3 1 €	4 601,02 €																																												
Zweckmäßige Vergleichstherapie																																																	
Adalimumab 40 mg <sup>8</sup>	6 ILO	2 859,20 €	2,00 €	0,00 €	2 857,20 €																																												
[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]																																												
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFE= Injektionslösung in einer Fertigspritze; HKP = Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen																																																	

<sup>8</sup> Festbetrag

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ähnlich, aber nicht identisch ist (17). Trotz der hohen Ähnlichkeit zum Referenzarzneimittel können Abweichungen aufgrund der natürlichen Variabilität der biologischen Quelle und des biopharmazeutischen Herstellungsverfahrens auftreten. Aufgrund der differenzierten Zusammensetzung und molekularen Größe besteht die Möglichkeit einer unerwünschten Immunreaktion, welche sich auf die Wirksamkeit und Sicherheit des Biosimilars auswirken kann, weswegen der G-BA in benannter Richtlinie selbst beschlossen hat, eine Austauschbarkeit von Biosimilars und den Originalen zu vermeiden. Biosimilars werden folglich differenziert von Generika im System betrachtet. Bei wirkstoffgleichen Produkten gilt dies nicht. Die Rabattregelung des §130 a Absatz 3b SGB V ist für Bioidentika anwendbar, deren Originalwirkstoff nicht mehr unter Patentschutz steht und zusätzlich wirkstoffgleich ist. Eine Ausnahme hiervon bilden Bioidentika, deren Generikarabatt von den Anbietern bereits nach §130 a Absatz 3b SGB V abgelöst wurde.</p> <p>In Deutschland sind für Adalimumab ausschließlich Biosimilars, nicht aber die für eine Anwendbarkeit der Regelung erforderlichen Bioidentika verfügbar. Die entsprechende Überprüfung erfolgte mit Hilfe der Lauertaxe, welche die Unterscheidung zwischen Biosimilars und Bioidentika ermöglicht. Bei den Überprüfungen am 01.04.2023 und erneut am 01.11.2023 in der Lauertaxe wurden für</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den Wirkstoff Adalimumab keine Bioidentika sondern lediglich Biosimilars gefunden (18).</p> <p>§130 a Absatz 3b SGB V ist folglich nicht anwendbar. Die Darstellung eines fiktiven Generikarabatts führt zu unterschätzen Kosten zu Lasten der GKV. Weitere Rabatte sind in der Lauer-Taxe nicht ausgewiesen.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation - Omvoh® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen, Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2023; Mai 2023.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mirikizumab (Colitis Ulcerosa) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Projekt: A23-73. 2023; 09. Oktober 2023.
3. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Mirikizumab (Omvoh®), Modul 4 A. 2023; 14. Juli 2023.
4. Travis S, Potts Bleakman A, Dubinsky MC, Schreiber S, Panaccione R, Hibi T, et al. The Communicating Needs and Features of IBD Experiences (CONFIDE) Study: US and European Patient and Health Care Professional Perceptions of the Experience and Impact of Symptoms of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2023.
5. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4A - Anhang 4-G: Ergänzende Daten zur Studie LUCENT 2. 2023; 14. Juli 2023.
6. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation - Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze - Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. 2021; Juni 2021.
7. Janssen Biologics B.V. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel) - Simponi® 100 mg Injektionslösung - Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. 2020; Oktober 2020.
8. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation - STELARA® 45 mg Injektionslösung - STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. 2023; Mai 2023.
9. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation - XELJANZ® 5 mg/ 10 mg Filmtabletten. 2023; März 2023.
10. Takeda Pharma A/S. Fachinformation - Entyvio® 108 mg Injektionslösung. 2023; April 2023.
11. WIG2 GmbH. Study Report - 2022-11976 Ulcerative Colitis Claims Data Analysis in Germany – Treatment patterns and dose escalation. 2023; 14. März 2023.
12. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen: Männer - Endergebnisse des Mikrozensus 2021. 2023; 27. März 2023.
13. Lilly Deutschland GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten von Adalimumab, Golimumab, Ustekinumab, Vedolizumab - Datenstand der Lauertaxe: 01.11.2023. 2023; 03. November 2023.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Upadacitinib (Colitis Ulcerosa) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Projekt: A22-91. 2022; 29. November 2022.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Vorlage für Modul 3. 2018; 16. August 2018.
16. Sozialgesetzbuch. Sozialgesetzbuch (SGB V) - Fünftes Buch - Gesetzliche Krankenversicherung, § 130a SGB V Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. 2023; 16. August 2023.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VIIa zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie - Biotechnologisch hergestellte biologische Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V. 2023; 18. Oktober 2023.
18. Lilly Deutschland GmbH. 2023\_11\_01\_Pruefung\_Biosimilar\_Bioidentikum. 2023; 01. November 2023.

## 5.2 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	27.10.2023
Stellungnahme zu	Mirikizumab/Omvoh®
Stellungnahme von	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Potsdamer Str. 125 10783 Berlin Deutschland

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Takeda Pharma Vertrieb GmbH &amp; Co.KG (nachfolgend Takeda) hat das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V der Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly) und die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum laufenden Verfahren von Mirikizumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, zu Kenntnis genommen.</p> <p>Takeda vermarktet das Arzneimittel Vedolizumab (Entyvio®), welches unter anderem für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF<math>\alpha</math>)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, zugelassen ist. Somit überlappen sich die Indikationsgebiete von Mirikizumab und Vedolizumab. Folgerichtig ist Vedolizumab vom G-BA als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Verfahren festgelegt worden (1). Gemäß dem 5. Kapitel §19 Absatz 1 Satz 1 VerfO ist Takeda somit als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur Stellungnahme berechtigt (2).</p> <p>Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG für den Wirkstoff Mirikizumab.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.104	<p><u><b>IQWiG:</b></u></p> <p><b>Einordnung in bisherige Verfahren</b></p> <p>Im gleichen Anwendungsgebiet liegen bislang 4 Verfahren vor: Tofacitinib aus dem Jahr 2018, Filgotinib und Ozanimod aus dem Jahr 2021 sowie Upadacitinib aus dem Jahr 2022. In der Dossierbewertung zu Tofacitinib wurde die Anzahl von 3542 bis 16 484 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 sowie 1825 bis 8492 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 in der GKV-Zielpopulation insgesamt als unsicher bewertet. Die im zugehörigen Beschluss gefassten Patientenzahlen (Fragestellung 1: ca. 3500 bis 16 500 Patientinnen und Patienten; Fragestellung 2: ca. 1800 bis 8500 Patientinnen und Patienten) wurden in den Beschlüssen der darauffolgenden Verfahren zu Filgotinib, Ozanimod und Upadacitinib ebenfalls herangezogen.</p> <p>Aus methodischer Sicht stellt die Angabe des pU keine bessere Schätzung als die zuletzt in den Beschlüssen herangezogenen Patientenzahlen für die Fragestellungen 1 und 2 dar.</p> <p><u>Anmerkung Takeda:</u></p>	<p>Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen.</p> <p>Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren erachtet.</p> <p>Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG bewertet die Herleitung der Patientenzahlen als unsicher, wobei sich diese auf die Herleitung aus dem Dossier zu Tofacitinib berufen (3). Jedoch berücksichtigt weder die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier von Tofacitinib (3) noch die aus dem zugrundeliegenden Verfahren (4) ausreichend den Aspekt des Therapieversagens, der mit dem unzureichenden Ansprechen auf ein Biologikum auf Fragestellung 2 abstellt.</p> <p>Ein beträchtlicher Teil an Patienten, die erstmals auf Biologika eingestellt werden, weist ein Therapieversagen im ersten Jahr nach Therapiestart auf. Die Publikation von Bokemeyer et al. 2022 (5) konnte diesen Anteil mit 75% beziffern. Die Definition eines unzureichenden Ansprechens ist die gleiche wie in einer früheren Publikation von Patel et al. (6) und beinhaltet Therapieabbruch, Therapiewechsel, Dosisescalation, Therapieescalation mit konventionellen Therapeutika, langanhaltender Einsatz von Kortikosteroiden, Colitis ulcerosa-bedingte Hospitalisierung sowie Colitis ulcerosa-bedingte Operation. Aufgrund der klar beschriebenen Vorgehensweise auf Basis einer deutschen Datengrundlage und der Aktualität sind diese Daten aus Sicht von Takeda anderen Quellen vorzuziehen. Gemäß Dokumentvorlage des Moduls 3 (7) sollen alle potenziell für die vorliegende Indikation in Frage kommenden Patienten, bezogen auf einen 1-Jahreszeitraum, ermittelt werden. Infolgedessen und unter der</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Annahme stabiler Patientenzahlen ist ein Therapieversagen innerhalb eines Jahres bei 75% der Biologika therapierten Patienten anzunehmen und als relevanter Anteil für die weiteren Berechnungen heranzuziehen. Nach Versagen einer Biologikatherapie fallen Patienten in Fragestellung 2 und gelten als Biologika erfahren.</p> <p>In Modul 3 leitet Lilly die Patienten für Fragestellung 2 insbesondere aufgrund folgender Kriterien ab (4):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibung eines 2. Biologikums</li> <li>• 6-monatiger Behandlungstop eines Biologikums trotz Colitis ulcerosa Diagnose nach letzter Verschreibung</li> </ul> <p>Zwar adressieren beide Kriterien ein unzureichendes Ansprechen, jedoch nicht ausreichend. Jedoch fehlen weiterhin Kriterien wie Dosisescalation, Therapieescalation mit konventionellen Therapeutika, langanhaltender Einsatz von Kortikosteroiden, Colitis ulcerosa-bedingte Hospitalisierung sowie Colitis ulcerosa-bedingte Operation, um ein Therapieversagen annähernd vollständig abzubilden (6).</p> <p>Insofern eignen sich weder die Patientenzahlen aus dem Tofacitinib-Dossier, welches nur Therapiewechsel als Kriterium für Fragestellung 2 heranzieht, noch die Patientenzahlen aus dem Mirikizumab-Dossier.</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Folglich ist eine Korrektur der Patientenzahlen notwendig, die die Verhältnisse von Fragestellung 1 zu Fragestellung unter Berücksichtigung eines Therapieversagens nach Bokemeyer et al. (5) richtigstellt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Keine der bisherigen Schätzungen der Patientenzahlen in Colitis ulcerosa adressieren hinreichend die adäquate Unterscheidung von Fragestellung 1 und 2. Eine Neuberechnung der Verhältnisse auf Basis des allgemeinen Therapieversagens (5) ist notwendig.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mirikizumab (Colitis Ulcerosa,vorbehandelt); Zweckmäßige Vergleichstherapie; Stand: Juli 2023. 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, in Kraft getreten am 22. Juli 2023. 2023.
3. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Tofacitinib (XELJANZ®); Modul 3B. 2018.
4. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Mirikizumab (Omvoh®); Modul 3A. 2023.
5. Bokemeyer B, Picker N, Wilke T, Rosin L, Patel H. Inadequate Response, Treatment Patterns, Health Care Utilization, and Associated Costs in Patients With Ulcerative Colitis: Retrospective Cohort Study Based on German Claims Data. *Inflamm Bowel Dis*. 2022.
6. Patel H, Lissos T, Rubin DT. Indicators of suboptimal biologic therapy over time in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease in the United States. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175099.
7. Gemeinsamer B. Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018; Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3. 2018.

### 5.3 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	24.Oktober.2023
Stellungnahme zu	Mirikizumab (Omvoh®)
Stellungnahme von	<i>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG</i> <i>Mainzer Straße 81</i> <i>65189 Wiesbaden</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Oktober 2023 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Mirikizumab (Omvo<sup>®</sup>) (Lilly Deutschland GmbH) in der Indikation Colitis ulcerosa veröffentlicht (<a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/975/#nutzenbewertung">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/975/#nutzenbewertung</a>). Die AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG nach §35a SGB V (IQWiG Bericht-Nr. 1653).</p> <p>Mirikizumab ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU) bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.</p> <p>Der G-BA hat folgende Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) für das Indikationsgebiet festgelegt:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen:</li></ol>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>- ein TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab</li></ul> <p>2. Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF<math>\alpha</math>-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder einen TNF-<math>\alpha</math>-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)</li></ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 46	<p><b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen A und B</b></p> <p>Das IQWiG gibt in der Nutzenbewertung an, dass das Vorgehen des pU zur Ableitung der Patientenpopulation rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar ist. Nicht desto trotz führt das IQWiG für viele Berechnungsschritte Unsicherheiten an. Besonders kritisiert wird das Vorgehen des pU hinsichtlich des Teilschritts der Aufteilung der Patientenpopulation in die Teilpopulationen A und B. Das IQWiG kann das Vorgehen des pU in diesem Teilschritt nicht nachvollziehen. Aufgrund der benannten Unsicherheiten wird daher in der Gesamtschau der Patientenzahlen durch das IQWiG angegeben, dass die Herleitung des pU keine bessere Herleitung der Patientenzahlen erlaubt als die zuletzt in den Beschlüssen durch den G-BA herangezogene.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>AbbVie stimmt zu, dass die Herleitung der Patientenzahlen des pU mit Unsicherheiten behaftet ist. Darüber hinaus stimmt AbbVie zu, dass vor allem hinsichtlich der Aufteilung der Patientenpopulation in die Teilpopulationen A und B Unsicherheiten hervorzuheben sind (Schritte 4a und 4b in der Nutzenbewertung).</p>	<p>Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib (Beschluss 21.02.2019) herangezogen.</p> <p>Auch die damals im Verfahren zu Tofacitinib vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unsicher als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren erachtet.</p> <p>Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der Patienten in beiden Patientenpopulation eher im oberen Bereich der Spanne bewegt.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die durch den pU in Auftrag gegebene Kassendatenanalyse der WIG2 GmbH, welche in diesem Teilschritt herangezogen wird, ist im Dossier methodisch nicht genauer beschrieben. Darüber hinaus konnte mittels Hand-Recherche keine Publikation hierzu identifiziert werden, welche eine bessere Beurteilung der Methodik ermöglichen würde. Das IQWiG, welches Einblick auf den zugehörigen Bericht der Kassendatenanalyse hatte, weist zudem auf Inkonsistenzen bezüglich der Aufgreifkriterien hin. Darüber hinaus können die Anteilswerte auf die sich der pU bei der Ableitung bezieht, laut Angaben des IQWiG nicht unmittelbar aus dem Bericht entnommen werden. Die Verwendung der Kassendatenanalyse der WIG2 GmbH zur Aufteilung der Patientenpopulation wird daher aufgrund methodischer Unklarheiten in Frage gestellt.</p> <p>Neben der Kassendatenanalyse der WIG2 GmbH wird ebenso eine Kassendatenanalyse aus dem Tofacitinib Dossier zur Aufteilung der Patientenpopulation durch den pU herangezogen (1). Diese Analyse wird durch AbbVie als mit weniger Unsicherheiten behaftet angesehen. Darüber hinaus basierten die Patientenzahlen in den letzten G-BA Beschlüssen auf der Herleitung aus dem Tofacitinib-Dossier, sodass diese Analyse jeweils auch durch die Beschlüsse des G-BA berücksichtigt wurde (2-4).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	AbbVie schlägt vor für die Aufteilung der Patientenpopulation in die jeweiligen Teilpopulationen A und B, wie in bisherigen Beschlüssen auch, die Angaben der Routinedatenanalyse aus dem Tofacitinib-Beschluss heranzuziehen, sodass eine Aufteilung von 66% in die Teilpopulation A und 34% in die Teilpopulation B erfolgt.	
S.47/4 8	<p><b>Kostendarstellung</b></p> <p>Bei der Darstellung der Kosten gibt der pU in seinem Dossier für alle Wirkstoffe sowohl Kosten für das Induktionsjahr als auch für die Folgejahre an. In der Nutzenbewertung werden ausschließlich die Angaben zu den Folgejahren dargestellt und bewertet. Der Grund hierfür beruht auf der Tatsache, dass von einer kontinuierlichen Therapie auszugehen ist, in der die mit der Induktion verbundenen Kosten in den Folgejahren nicht anfallen.</p> <p>Darüber hinaus stellt der pU sowohl die Kosten für einen Behandlungsmodus dar, mit dem die Erhaltungstherapie üblicherweise begonnen wird (Untergrenze) als auch die Kosten bei patientenindividueller Therapieeskalation (Obergrenze). Als Basis zur Bestimmung der Therapieeskalation je Wirkstoff zieht der pU eine von ihm bei der WIG2 GmbH in Auftrag gegebene Kassendatenanalyse heran. Da die Dossievorlage eine Angabe des Verbrauchs basierend auf der Fachinformation vorsieht, wurden</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Angaben basierend auf der Kassendatenanalyse durch das IQWiG in der Nutzenbewertung nicht dargestellt und bewertet.</p> <p>Basierend auf den Angaben in den Fachinformationen weist das IQWiG allerdings darauf hin, dass für die Wirkstoffe Ustekinumab, Adalimumab, Vedolizumab und Golimumab bei Berücksichtigung eines höheren Verbrauchs durch Wirkverlust oder unzureichenden Ansprechens auch höhere Arzneimittelkosten entstehen können als aktuell durch die Untergrenze abgebildet.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>AbbVie stimmt dem IQWiG zu, dass ausschließlich die Kosten für eine Erhaltungstherapie zu berücksichtigen sind.</p> <p>Bezüglich der Relevanz von Therapieeskalationen in der realen Versorgungssituation stimmt AbbVie mit dem pU überein. Die DGVS-Leitlinie betont, dass aufgrund limitiert verfügbarer, remissionserhaltender Therapien diese in einer optimalen Dosierung und in optimalen Dosierungsintervallen angewendet werden sollten (5). Bei notwendiger Therapieeskalation wird also empfohlen, vor einem Therapiewechsel zunächst eine Dosisoptimierung zu prüfen. Entsprechend werden auch im Versorgungsalltag die Dosierung bestehender Therapien regelhaft optimiert, sodass die Therapien bei mehr als der Hälfte der</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2024).</p> <p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p> <p>Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>												
	<p>Patienten eskaliert wird (6). Entgegen dem Vorgehen des pU sollten allerdings um den Versorgungsalltag und die patientenindividuell möglichen Dosisoptimierungen adäquat abzubilden, alle durch die Fachinformation möglichen Therapieeskalationen der Präparate abgebildet werden.</p> <p>Die Möglichkeit einer Therapieeskalation und der dadurch entstehenden höheren Therapiekosten wird ebenfalls durch das IQWiG in der Nutzenbewertung von Mirikizumab für folgende Präparate aufgeführt: Adalimumab, Ustekinumab, Vedolizumab (i. v.) und Golimumab. AbbVie ist daher der Ansicht, dass für diese Präparate neben den Kosten für die Untergrenze auch die Kosten der Obergrenze laut Fachinformation anzugeben sind (7-10).</p> <p>Neben den durch das IQWiG aufgeführten Präparaten wird zudem auch bei Tofacitinib die Möglichkeit einer Therapieeskalation gesehen. So kann bei Tofacitinib bei Patienten mit Colitis ulcerosa ohne erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE), schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und Malignome die Dosis von 5 mg auf 10 mg 2 mal täglich erhöht werden, wenn bei der Gabe von 5 mg ein Wirkverlust zu beobachten ist. Auch bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für VTE, MACE und Malignome kann eine Dosiserhöhung auf 10 mg</p>	<p>Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.</p> <p><b>Jahrestherapiekosten:</b></p> <p>a) <u>Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</u></p> <table border="1" data-bbox="1198 957 2083 1316"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Zu bewertendes Arzneimittel:</td> </tr> <tr> <td>Mirikizumab</td> <td>19 937,75 €</td> </tr> <tr> <td>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</td> <td>75,42 €</td> </tr> <tr> <td>gesamt:</td> <td>20 013,17 €</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie:</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient	Zu bewertendes Arzneimittel:		Mirikizumab	19 937,75 €	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	75,42 €	gesamt:	20 013,17 €	Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient													
Zu bewertendes Arzneimittel:														
Mirikizumab	19 937,75 €													
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	75,42 €													
gesamt:	20 013,17 €													
Zweckmäßige Vergleichstherapie:														

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)							
	<p>2 mal täglich in Betracht kommen, wenn es keine geeignete Behandlungsalternative gibt (11).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>AbbVie kommt daher zu dem Schluss, dass für die Wirkstoffe Adalimumab, Ustekinumab, Vedolizumab, Golimumab und Tofacitinib neben der Untergrenze auch eine Obergrenze der Kosten basierend auf den Therapieeskalationen, welche in den jeweiligen Fachinformationen benannt werden, anzugeben ist. Die zu ergänzenden Kosten für die Obergrenze der jeweiligen Therapien sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p><i>Tabelle 1: Obergrenze der Jahrestherapiekosten für die GKV/Patient - ohne zusätzliche und sonstige GKV-Leistungen</i></p> <table border="1" data-bbox="293 1098 1173 1367"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)</th> <th>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</th> <th>Obergrenze der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Adalimumab</td> <td>Population A/B</td> <td>24.857,64 €<sup>a,f</sup></td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Obergrenze der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Adalimumab	Population A/B	24.857,64 € <sup>a,f</sup>	<p>Adalimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: gesamt:</p>	<p>12 428,82 € 181,82 € 12 610,64 €</p>
Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Obergrenze der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €							
Adalimumab	Population A/B	24.857,64 € <sup>a,f</sup>							
	<p>Infliximab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: gesamt:</p>	<p>16 897,75 € 181,82 € 17 079,57 €</p>							
	<p>Golimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: gesamt:</p>	<p>11 283,83 € 181,82 € 11 465,65 €</p>							
	<p>Vedolizumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: gesamt:</p>	<p>15 002,98 € 75,42 € 15 078,40 €</p>							
	<p>Ustekinumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: gesamt:</p>	<p>23 596,64 € 75,42 € 23 672,06 €</p>							

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	Golimumab	Population A/B	20.836,57 € <sup>b,f</sup>	Ozanimod	19 301,94 €								
	Ustekinumab	Population A/B	34.141,77 € <sup>c</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2024)									
	Vedolizumab	Population A/B	28.859,74 € <sup>d</sup>										
	Tofacitinib	Population B	22.279,32 € <sup>e</sup>	b) <u>Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</u>									
	<p>Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.</p> <p>Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.</p> <p>Die Berechnungen basieren auf dem Stand der Lauer-Taxe vom: 15.10.2023.</p> <p>a: Bei Gabe von 40 mg Adalimumab wöchentlich bzw. 80 mg Adalimumab alle 2 Wochen. Rechnerisch ergeben sich für 80 mg s.c. alle 2 Wochen etwas höhere Kosten als für 40 mg s.c. wöchentlich. Dieser höhere Wert wird hier dargestellt, um die gesamte Spanne abzubilden.</p> <p>b: Bei Gabe von 100 mg Golimumab alle 4 Wochen</p> <p>c: Bei Gabe von 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen</p> <p>d: Bei Gabe von 300 mg Vedolizumab i.v. alle 4 Wochen</p> <p>e: Bei Gabe von 10 mg Tofacitinib 2 x täglich</p>					<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1198 965 1601 1053">Bezeichnung der Therapie</th> <th data-bbox="1601 965 2060 1053">Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1198 1053 2060 1109"><b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 1109 1601 1300">Mirikizumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: gesamt:</td> <td data-bbox="1601 1109 2060 1300">19 937,75 € 75,42 € 20 013,17 €</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1198 1300 2060 1372"><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></td> </tr> </tbody> </table>		Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient	<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>		Mirikizumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: gesamt:	19 937,75 € 75,42 € 20 013,17 €
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient												
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>													
Mirikizumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: gesamt:	19 937,75 € 75,42 € 20 013,17 €												
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>													

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	f: Festbetrag CU: Colitis ulcerosa; i.v.: Intravenös; s.c.: Subkutan	Vedolizumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	15 002,98 € 75,42 € 15 078,40 €
		Tofacitinib zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	11 720,23 € 181,82 € 11 902,05 €
		Ustekinumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	23 596,64 € 75,42 € 23 672,06 €
		Adalimumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	12 428,82 € 181,82 € 12 610,64 €
		Infliximab	16 897,75 € 181,82 €

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	17 079,57 €
		Golimumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	11 283,83 € 181,82 € 11 465,65 €
		Ozanimod	19 301,94 €
		Filgotinib zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	11 661,26 € 181,82 € 11 843,08 €
		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2024)	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
S. 49	<p><b>Beachtung der Rabatte auf Basis des Festbetrags in den Therapiekosten</b></p> <p>Das IQWiG verweist darauf, dass die Arzneimittelkosten für Adalimumab und Infliximab (i.v. und s.c.) aufgrund des nicht berücksichtigten Herstellerrabattes auf Basis des Festbetrags überschätzt sind.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Für Arzneimittel, für die ein Festbetrag auf Grund von § 35 SGB V festgesetzt ist, gelten nach § 130a Abs. 3 SGB V die Herstellerrabatte nach § 130a Abs. 1, 1a und 2 SGB V nicht.</p> <p>Die Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V finden nur dann Anwendung, soweit mindestens zwei patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel mit unterschiedlichen Warenzeichen in Verkehr gebracht werden. Daher fallen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V für biotechnologische Original-Arzneimittel und sog. Biosimilars von vorneherein nicht an. Lediglich im Falle von sog. Bioidenticals</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Packungsgröße</th> <th>Kosten (Apothekenabgabepreis)</th> <th>Rabatt § 130 SGB V</th> <th>Rabatt § 130a SGB V</th> <th>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td>Mirikizumab 100 mg</td> <td>6 PEN</td> <td>4 878,33 €</td> <td>2,00 €</td> <td>€275,31 €</td> <td>4 601,02 €</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Zu bewertendes Arzneimittel						Mirikizumab 100 mg	6 PEN	4 878,33 €	2,00 €	€275,31 €	4 601,02 €	Zweckmäßige Vergleichstherapie										
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte																										
Zu bewertendes Arzneimittel																															
Mirikizumab 100 mg	6 PEN	4 878,33 €	2,00 €	€275,31 €	4 601,02 €																										
Zweckmäßige Vergleichstherapie																															

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
	<p>(wirkstoffgleichen biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln) können Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V ausnahmsweise anfallen. Darüber hinaus können die Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V durch eine entsprechende Senkung des Listenpreises vermindert werden oder gelten nicht, sofern der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer mindestens 30% niedriger ist als der gültige Festbetrag.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Es liegt aus Sicht von AbbVie keine Überschätzung der Arzneimittelkosten aufgrund eines nicht berücksichtigten Herstellerrabattes für Adalimumab und Infliximab vor.</p>	Adalimumab 40 mg <sup>9</sup>	6 ILO	2 859,20 €	2,00 €	0,00 €	2 857,20 €
		Infliximab 120 mg	6 IFE	4 118,45 €	2,00 €	231,91 €	3 884,54 €
		[...]	[...]				
		<p>Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFE= Injektionslösung in einer Fertigspritze; HKP = Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigen</p>					

<sup>9</sup> Festbetrag

## Literaturverzeichnis

1. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Tofacitinib (XELJANZ®) Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited Tofacitinib (XELJANZ®) Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben Modul 3 B. 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2552/2018-08-14\\_Modul3B\\_Tofacitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2552/2018-08-14_Modul3B_Tofacitinib.pdf). [Abgerufen am: 19.10.2023].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt). 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9270/2023-02-16\\_AM-RL-XII\\_Upadacitinib-Colitis-ulcerosa\\_D-848\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9270/2023-02-16_AM-RL-XII_Upadacitinib-Colitis-ulcerosa_D-848_TrG.pdf). [Abgerufen am: 19.10.2023].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ozanimod (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8572/2022-06-16\\_AM-RL-XII\\_Ozanimod\\_D-769\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8572/2022-06-16_AM-RL-XII_Ozanimod_D-769_TrG.pdf). [Abgerufen am: 19.10.2023].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Filgotinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8514/2022-05-19\\_AM-RL-XII\\_Filgotinib\\_D-743\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8514/2022-05-19_AM-RL-XII_Filgotinib_D-743_TrG.pdf). [Abgerufen am: 19.10.2023].
5. Kucharzik T DA, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al.,. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.1). 2023. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009I\\_S3\\_Colitis-ulcerosa\\_2023-03.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009I_S3_Colitis-ulcerosa_2023-03.pdf). [Abgerufen am: 20.10.2023].
6. Dignass A, Waller J, Cappelleri JC, Modesto I, Kisser A, Dietz L, et al. Living with ulcerative colitis in Germany: a retrospective analysis of dose escalation, concomitant treatment use and healthcare costs. J Med Econ. 2020;23(4):415-27.
7. AbbVie Deutschland GmbH Co. KG. Fachinformation für Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze/ in einem Fertigpen, Stand: Juni 2021.
8. Janssen Biologics B. V. Fachinformation für Simponi® 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor/Fertigspritze, Stand: Mai 2023.
9. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation für STELARA® 45 mg Injektionslösung STELARA® 45 mg/-90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Stand: Mai 2023.
10. Takeda Pharma A/S. Fachinformation für ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: April 2023.
11. Pfizer Europe MA EEIC. Fachinformation für XELJANZ® 5 mg/10 mg Filmtabletten, Stand: März 2023.

#### 5.4 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG

Datum	31.10.2023
Stellungnahme zu	Mirikizumab – Omvoh (2023-07-15-D-950)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 16.10.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Mirikizumab im folgendem neuen Anwendungsgebiet:</p> <p>Omvo ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Europäische Kommission, 2023; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2023).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend in jeweils beiden Fragestellungen zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2023).</p> <p>Als forschendes Unternehmen ist Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend BI genannt), Teil der weltweiten Anstrengungen hinsichtlich der Behandlung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Die Initiativen von BI beinhalten auch die Forschung und Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung von Morbus Crohn.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Mirikizumab.</p>	
<p><b>Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p><b>1. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.	
<b>2. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</b>  Die vorliegende Nutzenbewertung wurde unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt.  Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, welche die Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben haben. Um die Möglichkeit zu haben, auch zu diesen Fragen Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
<b>3. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</b>  Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.  Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Literaturverzeichnis

- [1]. Europäische Kommission. (2023). ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. Retrieved October 23, 2023, from [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg\\_hum\\_act.htm?sort=n](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm?sort=n)
- [2]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2023). Mirikizumab (Colitis Ulcerosa). Retrieved October 23, 2023, from <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/975/>

## 5.5 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	03.11.2023
Stellungnahme zu	Mirikizumab (OMVOH®)
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Arzneimittel in der Indikation Colitis ulcerosa, und nimmt im Verfahren zu Mirikizumab wie folgt Stellung.</p> <p>Am 16. Oktober 2023 veröffentlichte der G-BA auf seiner Webseite im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die Dossierbewertung zu Mirikizumab (Therapeutisches Gebiet: Colitis ulcerosa, Krankheiten des Verdauungssystems) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [1].</p> <p>Omvoch ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen [2].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Allgemeine Anmerkung zum therapeutischen Bedarf</b></p> <p>Der pU führt aus, dass Aufgrund der chronischen und lebenslang bestehenden Colitis ulcerosa sowie aufgrund von Therapieversagen die Behandlungsmöglichkeiten im Krankheitsverlauf immer weiter eingeschränkt werden. Zudem bestehen für die aktuellen Arzneimittel verschiedene Kontraindikationen und Nebenwirkungen. Eine Erweiterung der medikamentösen Optionen sei daher essentiell, um den Patientinnen und Patienten weitere Alternativen anbieten und einen operativen Eingriff hinauszögern oder verhindern zu können [1].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>MSD stimmt zu, dass für Patient:innen mit mittelschwerer und schwerer Colitis ulcerosa ein Bedarf an langfristigen Therapien mit gutem Nebenwirkungsprofil besteht, die den fortschreitenden Progress der Erkrankung aufhält und mit der die Patient:innen eine langanhaltende Remission erreichen.</p>	
<p><b>Anmerkung zur Festlegung der zweckmäßigen Therapie</b></p> <p>Abweichend von der vom G-BA im Rahmen der Beratungsgespräche festgelegten zweckmäßigen Therapie, fügt der pU noch Filgotinib und Ozanimod in die zweckmäßige Therapie hinzu [3]. Der pU begründet es damit, dass auf Basis der Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie [4] sowohl Filgotinib als auch Ozanimod den in Kapitel 5 § 6 der Verfahrensordnung des G-BA festgelegten Kriterien zur Auswahl der zweckmäßigen Therapie entsprechen und daher als zweckmäßige Therapie berücksichtigt werden sollten [3].</p> <p>Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird vom IQWiG nicht weiter kommentiert. Als Grund, führt das IQWiG aus, dass der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt habe [1].</p> <p><u>Anmerkung</u></p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ein TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod</li> </ul> <p>b) <u>Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</u></p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
MSD ist der Meinung, dass die Argumentation des pU zur Festlegung der zweckmäßigen Therapie nachvollziehbar ist und muss in dem Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt werden.	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Vedolizumab oder Ustekinumab oder Tofacitinib oder Filgotinib oder Ozanimod oder einen TNF-<math>\alpha</math>-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)</li></ul>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023). Mirikizumab (Colitis Ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. IQWiG-Berichte Nr. 1653. Stand: 09.10.2023. [Zugriff: 03.11.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6823/2023-07-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Mirikizumab\\_D-950.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6823/2023-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Mirikizumab_D-950.pdf).
2. Eli Lilly (2023). Fachinformation OMVOH® Omvoh® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen, 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2023. [Zugriff: 03.11.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Lilly Deutschland GmbH (2023). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Mirikizumab (Omvoh®). Modul 3 A "Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen". Stand: 14.07.2023. [Zugriff: 03.11.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6820/2023\\_07\\_14\\_Modul3A\\_Mirikizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6820/2023_07_14_Modul3A_Mirikizumab.pdf).
4. Kucharzik T., Dignass A. U., Atreya R., et al. (2020). Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline. August 2020 – AWMF-Registriernummer: 021-009. Z Gastroenterol;58(12):e241-e326.

## 5.6 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	27. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Mirikizumab (Omvoh)
Stellungnahme von	<i>Pfizer Pharma GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
keine	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.17, Z. 1-10	<p>Bewertung des IQWiG:</p> <p>„Der pU stellt für Adalimumab, Golimumab, Infliximab (intravenös [i. v.] und s. c.), Tofacitinib, Ustekinumab und Vedolizumab (i. v. und s. c.) Kosten sowohl für einen regelhaften Behandlungsmodus als auch für patientenindividuelle Anpassungen von Dosierung oder Behandlungsfrequenz (betrifft vom pU angegebene Obergrenzen der Kosten) dar. Die letztgenannten Angaben basieren auf einer Analyse von Versorgungsdaten durch die WIG2 GmbH [22]. <b>Dies entspricht nicht der Vorgabe der Dossievorlage, Angaben zu liefern, die der Fachinformation zu entnehmen sind.</b> Vor diesem Hintergrund werden die Angaben des pU auf Basis der Analyse von Versorgungsdaten nicht dargestellt und nicht bewertet. Somit beziehen sich die Angaben in den folgenden Abschnitten II 2.1 bis II 2.5 ausschließlich auf die vom pU ausgewiesenen Untergrenzen der Kosten.“</p>	
S. II.17, Z. 27-30	<p>„Den Fachinformationen von Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab (i. v.) [23,27,29] lässt sich entnehmen, dass bei Patientinnen und Patienten, bei denen ein Wirkverlust eintritt, die Dosierungsfrequenz erhöht werden kann. Demnach ergeben sich für</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.18, Z. 7-11	<p><i>die Obergrenze der jeweiligen Wirkstoffe unter Berücksichtigung einer Spanne mehr Behandlungstage.“</i></p> <p><i>„Unter Berücksichtigung der Fachinformationen von Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab (i. v.) [23,27,29] fällt bei Wirkverlust ein höherer Verbrauch durch eine höhere Anzahl an Behandlungstagen an (siehe Abschnitt II 2.1). Aus der Fachinformation von Golimumab [26] ergibt sich zudem bei unzureichendem Ansprechen ein höherer Verbrauch pro Gabe.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In den genannten Abschnitten zu Behandlungsdauer, Verbrauch und Jahrestherapiekosten geht das IQWiG darauf ein, dass gemäß Fachinformation bei Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab eine Dosisescalation möglich ist und daraus ein höherer Verbrauch und entsprechend höhere Arzneimittelkosten als Obergrenze resultieren würden.</p> <p>Es bleibt unklar, ob das IQWiG die Darstellung einer Obergrenze der Kosten basierend auf möglichen Dosisescalationen grundsätzlich kritisch sieht oder ob der Darstellung einer entsprechenden Obergrenze grundsätzlich gefolgt wird, jedoch die gewählte</p>	<p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p> <p>Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Informationsgrundlage (Versorgungsdaten vs. Fachinformation) als nicht der Modulvorlage entsprechend erachtet wird. Vorgeschlagene Änderung: -	Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

## 5.7 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	03. November 2023
Stellungnahme zu	Mirikizumab (Omvoh®), Colitis Ulcerosa (IQWiG-Berichte – Nr. 1653, Dossierbewertung A23-73- Version 1.0, 09.10.2023)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29  80636 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Mirikizumab (Omvoh®) ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen [1].</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 16.10.2023 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2].</p> <p>Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Mirikizumab Stellung zu nehmen. Der Wirkstoff Ozanimod (Zeposia®) ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben [3], daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Mirikizumab auch BMS.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
IQWiG S. II.18	<p><b>Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Rabatte bei festbetragsregulierten Biologika</b></p> <p>Bewertung des IQWiG: Das IQWiG gibt an: „Es ergeben sich für Adalimumab und Infliximab (i. v. und s. c.) bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der im Fall von Adalimumab und Infliximab (i. v.) auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben“ [2].</p> <p>Stellungnahme: Aus Sicht von BMS ist ein Ansetzen von Herstellerrabatten auf Basis des Festbetrags nicht sachgerecht.</p> <p>Bei festbetragsgeregelten Arzneimitteln entfallen gemäß § 130a Abs. 3 SGB V die Herstellerrabatte nach § 130a Abs. 1 sowie Abs. 1a SGB V. Prinzipiell kann für festbetragsregulierte Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V ein Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers anfallen, sofern es sich um</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1196 715 1516 1010">Bezeichnung der Therapie</th> <th data-bbox="1516 715 1624 1010">Packungsgröße</th> <th data-bbox="1624 715 1738 1010">Kosten (Apothekenabgabepreis)</th> <th data-bbox="1738 715 1852 1010">Rabatt § 130 SGB V</th> <th data-bbox="1852 715 1966 1010">Rabatt § 130a SGB V</th> <th data-bbox="1966 715 2083 1010">Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" data-bbox="1196 1010 2083 1066">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1196 1066 1516 1166">Mirikizumab 100 mg</td> <td data-bbox="1516 1066 1624 1166">6 PEN</td> <td data-bbox="1624 1066 1738 1166">4 878,33 €</td> <td data-bbox="1738 1066 1852 1166">2,00 €</td> <td data-bbox="1852 1066 1966 1166">€275,31 €</td> <td data-bbox="1966 1066 2083 1166">4 601,02 €</td> </tr> <tr> <td colspan="6" data-bbox="1196 1166 2083 1222">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1196 1222 1516 1294">Adalimumab 40 mg<sup>10</sup></td> <td data-bbox="1516 1222 1624 1294">6 ILO</td> <td data-bbox="1624 1222 1738 1294">2 859,20 €</td> <td data-bbox="1738 1222 1852 1294">2,00 €</td> <td data-bbox="1852 1222 1966 1294">0,00 €</td> <td data-bbox="1966 1222 2083 1294">2 857,20 €</td> </tr> </tbody> </table>						Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Zu bewertendes Arzneimittel						Mirikizumab 100 mg	6 PEN	4 878,33 €	2,00 €	€275,31 €	4 601,02 €	Zweckmäßige Vergleichstherapie						Adalimumab 40 mg <sup>10</sup>	6 ILO	2 859,20 €	2,00 €	0,00 €	2 857,20 €
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte																																
Zu bewertendes Arzneimittel																																					
Mirikizumab 100 mg	6 PEN	4 878,33 €	2,00 €	€275,31 €	4 601,02 €																																
Zweckmäßige Vergleichstherapie																																					
Adalimumab 40 mg <sup>10</sup>	6 ILO	2 859,20 €	2,00 €	0,00 €	2 857,20 €																																

<sup>10</sup> Festbetrag

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
	<p>patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel handelt und der Rabatt nicht abgelöst ist.</p> <p>Für den festbetragsregulierten Wirkstoff Adalimumab kommt ein solcher Abschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V nicht in Frage, da kein wirkstoffgleiches Arzneimittel zugelassen ist. Es sind lediglich Biosimilars zum Originator Humira® verfügbar, jedoch keine Bioidenticals, die aufgrund einer bezugnehmenden Zulassung, gleicher Ausgangsstoffe und eines gleichen Herstellungsprozesses als wirkstoffgleich angesehen werden könnten. Dementsprechend umfasst die Anlage 1 (Austauschbarkeit biotechnologisch hergestellter Arzneimittel) zum Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Abs. 2 SGB V zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband keine austauschbaren, als wirkstoffgleich anzusehenden Arzneimittel zum Wirkstoff Adalimumab [4]. Auch der Lauer-Taxe ist zu entnehmen, dass für im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Adalimumab (Humira® und verfügbare Biosimilars) kein Rabatt anfällt.</p> <p>Für den Wirkstoff Infliximab erstreckt sich der Festbetrag nur auf Arzneimittel mit intravenöser Darreichungsform (Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, z. B. Remicade® oder Remsima®) [5]; die subkutane Darreichungsform des Fertigarzneimittels Remsima® (Injektionslösung in einer</p>	Infliximab 120 mg	6 IFE	4 118,45 €	2,00 €	231,91 €	3 884,54 €
		[...]	[...]				
		<p>Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFE= Injektionslösung in einer Fertigspritze; HKP = Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigen</p>					

Stellungnehmer: *Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fertigspritze) ist hingegen nicht festbetragsreguliert. Für letzteres fällt daher ein Rabatt gemäß § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers an, der entsprechend im Dossier berücksichtigt wurde. Bei Betrachtung der festbetragsregulierten Infliximab-Präparate mit intravenöser Darreichungsform zeigt sich, dass zum Originator Remicade® wiederum nur Biosimilars verfügbar sind, jedoch keine als wirkstoffgleich anzusehenden Bioidenticals. Es sei angemerkt, dass eines der Biosimilars gleichzeitig unter zwei Handelsnamen zugelassen wurde (Remsima® und Inflectra® [6, 7]) und vertrieben wird. Folglich werden die beiden Fertigarzneimittel Remsima® und Inflectra® in Anlage 1 zum Rahmenvertrag nach § 129 Abs. 2 SGB V als untereinander austauschbar aufgeführt [4]. Eine Austauschbarkeit und Wirkstoffgleichheit mit dem Originator Remicade® und anderen Infliximab-Präparaten ist jedoch nicht gegeben. Zusammenfassend fällt folglich für festbetragsregulierte Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Infliximab kein Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V an, wie auch der Lauer-Steuer zu entnehmen ist.</p>	

## Literaturverzeichnis

- [1] Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation Omvoh®. Online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/024090> [zuletzt angerufen am 03.11.2023]
- [2] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2023): IQWiG-Berichte – Nr. 1653, Mirikizumab (Colitis Ulcerosa) Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV, Dossierbewertung A23-73-Version 1.0, 09.10.2023. Online verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6823/2023-07-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Mirikizumab\\_D-950.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6823/2023-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Mirikizumab_D-950.pdf) [zuletzt angerufen am 03.11.2023]
- [3] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2023): Fachinformation Zeposia Hartkapseln Online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023003> [zuletzt angerufen am 03.11.2023]
- [4] Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) und Deutscher Apothekerverband e. V. (DAV) (2021): Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V. Fassung vom 1. Oktober 2021. [Zugriff: 03.11.2023]. URL: [2021-10-01 AM RV 129 Abs.2 SGBV redaktionelle Gesamtfassung Stand 01102021.pdf \(gkv-spitzenverband.de\)](https://www.gkv-spitzenverband.de/AM/RV/129/Abs.2/SGBV/redaktionelle/Gesamtfassung/Stand_01102021.pdf)
- [5] GKV-Spitzenverband (2022): Festbeträge und Zuzahlungsfreistellungsgrenzen. Stand: 01.01.2022. [Zugriff: 03.11.2023]. URL: [Linien extern 20221001 \(gkv-spitzenverband.de\)](https://www.gkv-spitzenverband.de/Linien/extern/20221001)
- [6] European Medicines Agency (EMA) (2013): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report: Remsima. International non-proprietary name: Infliximab. Procedure No. EMEA/H/C/002576/0000. [Zugriff: 03.11.2023]. URL: [Remsima, INN: infliximab \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/ema/press/news/press-news/press-news-article/infliximab-rem-sima)
- [7] European Medicines Agency (EMA) (2013): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report: Inflectra. International non-proprietary name: Infliximab. Procedure No. EMEA/H/C/002778/0000. [Zugriff: 03.11.2023]. URL: [Inflectra; INN: infliximab \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/ema/press/news/press-news/press-news-article/inflectra)

## 5.8 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.11.2023
Stellungnahme zu	Mirikizumab (Omvoh)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Oktober 2023 eine Nutzenbewertung zu Mirikizumab (Omvoh) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Mirikizumab ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen. Der G-BA unterteilt hier in Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die A) auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, sowie B) auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen. Für die erste Patient:innengruppe stellt TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab die zweckmäßige Vergleichstherapie dar, für die Patient:innengruppe B) handelt es sich hier um einen Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder einen TNF-<math>\alpha</math>-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n). In beiden Patient:innengruppen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da eine aktive Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den eingereichten Studien nicht umgesetzt wurde und somit keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorliegen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
würden. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.	
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

## 5.9 Stellungnahme der Galapagos Biopharma Germany GmbH

Datum	06.11.2023
Stellungnahme zu	Mirikizumab (Omvoh)
Stellungnahme von	<i>Galapagos Biopharma Germany GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 16.10.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Mirikizumab (Omvoh®) gemäß § 35a SGB V (1). Der Wirkstoff wurde am 26.05.2023 erstmals von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen und in der Indikation Colitis ulcerosa (CU) bewertet. Galapagos nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG für den Wirkstoff Mirikizumab (Omvoh®) in der Indikation CU vom 16.10.2023.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.16 - II.19	<p><b>Kosten der Therapie für die GKV</b></p> <p><u>Anmerkungen des IQWiG:</u></p> <p>Galapagos bezieht im Nachgang Position zu folgenden Anmerkungen des IQWiG:</p> <p><i>„Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Mirikizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht der pU jeweils Angaben sowohl für das Induktionsjahr als auch für die Folgejahre. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben zu den Folgejahren dargestellt und bewertet.“ [...]</i></p> <p><i>„Der pU ermittelt für Mirikizumab in der Erhaltungstherapie Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 22.024,96 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind wegen des veranschlagten Verwurfs überschätzt. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.“ [...]</i></p> <p><i>„Bei der Hochrechnung auf das gesamte Jahr rechnet er – mit Ausnahme von Tofacitinib – allerdings mit Verwurf auf ganze</i></p>	

*Packungen. Dies führt zu Überschätzungen des Verbrauchs, da Reste der letzten Packung nicht verworfen werden, sondern im Folgejahr zu verwenden sind.“ [...]*

*„Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten von Adalimumab sind wegen des veranschlagten Verwurfs als Untergrenze überschätzt.“ „Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten von Golimumab sind wegen des veranschlagten Verwurfs als Untergrenze überschätzt.“ „Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten von Infliximab (i. v.) sind wegen des veranschlagten Verwurfs überschätzt.“ „Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten von Infliximab (s. c.) sind wegen des veranschlagten Verwurfs überschätzt.“ „Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten von Ustekinumab sind wegen des veranschlagten Verwurfs als Untergrenze überschätzt.“ „Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten von Vedolizumab (i. v.) sind wegen des veranschlagten Verwurfs als Untergrenze überschätzt.“ „Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten von Vedolizumab (s. c.) sind wegen des veranschlagten Verwurfs überschätzt.“*

#### Position Galapagos:

Bei der vorliegenden Indikation CU handelt es sich um eine chronische und lebenslang bestehende Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Das Therapieschema der bestehenden Therapieoptionen, die zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben, zugelassen sind, sieht im Regelfall eine Induktionsphase gefolgt von einer Erhaltungsphase vor (2-14). So auch das Therapieschema von Mirikizumab (Omvo<sup>®</sup>) (15). Gemäß Fachinformation ist eine zwölfwöchige Induktionsphase angezeigt,

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die bei Fehlen eines ausreichenden therapeutischen Nutzens um weitere zwölf Wochen verlängert werden kann. Im Anschluss an die 12 bis 24-wöchige Induktionsphase folgt die Erhaltungstherapie, sofern ein ausreichender therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden kann. Ist dies nicht der Fall, sollte Mirikizumab (Omvoh®) abgesetzt werden. Zusätzlich gibt es die Möglichkeit, eine Reinduktion (maximal drei Dosen) zu erhalten, falls der therapeutische Nutzen in der Erhaltungstherapie verloren geht. Ist dies erfolgreich, kann die Erhaltungsphase fortgesetzt werden (15). Das IQWiG hat für die Darstellung der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels Mirikizumab sowie für die zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Tofacitinib, Ustekinumab, Vedolizumab jedoch ausschließlich die Erhaltungstherapie betrachtet (1).</p> <p>Eine ausschließliche Darstellung und Bewertung der Kosten für die Erhaltungstherapie bzw. der Folgejahre ist jedoch aus Sicht von Galapagos nicht sachgerecht. Dies ist dadurch begründet, dass die Behandlung im vorliegenden Indikationsgebiet vielfach durch unterschiedliche Dosierungen und Intervalle in der Induktions- und der Erhaltungstherapie bzw. einer möglichen zusätzlichen Reinduktionsphase gekennzeichnet ist. Viele der Patientinnen und Patienten sprechen bereits innerhalb des ersten Jahres nicht mehr auf ihre Therapien an und die entsprechenden Dosierungen bzw. deren Frequenz werden gemäß Fachinformation erhöht. Der</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>daraus resultierende gesteigerte Wirkstoffverbrauch führt zu höheren Jahrestherapiekosten während des ersten Behandlungsjahres für die GKV (16).</p> <p>Aus Real-World-Daten einer retrospektiven Kohortenstudie, basierend auf Krankenkassendaten der AOK Plus (Behandlungszeitraum von 2015 bis 2019), geht hervor, dass 75 % der Patienten innerhalb eines Jahres ein unzureichendes Ansprechen auf ihre Therapie zeigen (Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Tofacitinib, Vedolizumab). Jeder zweite Patient sprach bereits nach 4,8 Monaten unzureichend an (17). Aus <i>Danese et al.</i> (2019) geht zudem hervor, dass 19 % - 58 % der Patienten bereits während der Induktionsphase einer Therapie mit TNF <math>\alpha</math> Inhibitoren versagen. Hinzu kommt, dass einige der Patienten, die initial auf diese Therapie angesprochen haben, diese aufgrund eines sekundären Therapieversagens (17 % - 22 %) oder aufgrund unerwünschter Ereignisse (&lt;10 %) abbrechen müssen (18). So konnte beispielsweise in einer „Real-World-Beobachtung“ aus Graz bei Patienten mit CU in nur ca. 50 % der Fälle nach einem Jahr noch eine Therapie mit einem TNF <math>\alpha</math> Inhibitor fortgeführt werden (19). Klinische Experten sowie der Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng) bestätigen, dass das unzureichende Ansprechen und der Wirkverlust ein häufig auftretendes Problem in der Versorgungsrealität darstellt (20, 21).</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei Mirikizumab sowie den zVT Adalimumab, Golimumab, Tofacitinib, Ustekinumab und Vedolizumab besteht gemäß der jeweiligen Fachinformation die Besonderheit, dass bei Nicht-Ansprechen auf die niedrigste mögliche Erhaltungsdosis oder bei einem Wirkverlust, die Dosierung angepasst werden kann (2, 3, 5, 6, 9, 10, 12-14). Der Patient erhält dabei entweder eine erhöhte Wirkstoffmenge des Arzneimittels pro Gabe oder die Verabreichung erfolgt in gesteigerter Frequenz oder wird wie im Falle von Mirikizumab mit einer erhöhten Wirkstoffmenge reinduziert. Im Folgenden werden alle diese Fälle unter dem in der Literatur üblichen Begriff der Dosiseskulation zusammengefasst.</p> <p>Der bng erachtet die Eskalationen der Dosis als notwendig, da etwa 50 % der Patienten mit CU von der Basistherapie nicht in einem hinreichenden Ausmaß und nicht auf längere Sicht profitieren (22). Die Ausschöpfung der maximalen Dosierung ist gängige Praxis, wie auch aus den Krankenkassendaten der AOK Plus hervorgeht (17). Gemäß <i>Danese et al.</i> (2019) erfolgt bei rund 19 % - 40 % der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU in den ersten zwei Jahren eine Dosisanpassung (18).</p> <p>Durch die Dosiseskulation kumuliert sich die verabreichte Wirkstoffmenge und somit der Jahresverbrauch, und damit steigen respektive die Jahrestherapiekosten des jeweiligen Arzneimittels. Infolgedessen sollten die Jahrestherapiekosten als Spanne</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<p>angegeben werden, um die zulassungskonforme therapeutische Option der Dosisescalation abzubilden und die Versorgungsrealität widerzuspiegeln.</p> <p>Berücksichtigt man die abweichende Dosierung der Induktion im ersten Therapiejahr sowie die regelhaft genutzte Möglichkeit der Dosisescalation gemäß Fachinformation in den Folgejahren, so ergeben sich für Mirikizumab sowie den zVT Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Tofacitinib, Ustekinumab und Vedolizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU die nachfolgenden Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr:</p> <p>Tabelle 1: Jahrestherapiekosten des zu bewertendes Arzneimittels sowie der zVT</p> <table border="1" data-bbox="286 986 1173 1327"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 986 607 1198">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th> <th data-bbox="607 986 1173 1198">Arzneimittelkosten<sup>a</sup> pro Patient pro Jahr in €<sup>a b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="286 1198 607 1254"><i>Zu bewertendes Arzneimittel</i></td> <td data-bbox="607 1198 1173 1254"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1254 607 1327">Mirikizumab</td> <td data-bbox="607 1254 1173 1327">Erstes Therapiejahr<sup>c</sup>: 19.249,36 € - 19.360,68 €</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Arzneimittelkosten <sup>a</sup> pro Patient pro Jahr in € <sup>a b</sup>	<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>		Mirikizumab	Erstes Therapiejahr <sup>c</sup> : 19.249,36 € - 19.360,68 €	<p><b>Jahrestherapiekosten:</b></p> <p>a) <u>Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</u></p> <table border="1" data-bbox="1196 1177 2083 1321"> <thead> <tr> <th data-bbox="1196 1177 1599 1265">Bezeichnung der Therapie</th> <th data-bbox="1599 1177 2083 1265">Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1196 1265 2083 1321"><i>Zu bewertendes Arzneimittel:</i></td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient	<i>Zu bewertendes Arzneimittel:</i>	
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Arzneimittelkosten <sup>a</sup> pro Patient pro Jahr in € <sup>a b</sup>											
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>												
Mirikizumab	Erstes Therapiejahr <sup>c</sup> : 19.249,36 € - 19.360,68 €											
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient											
<i>Zu bewertendes Arzneimittel:</i>												

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Folgejahre<sup>d</sup>: 19.138,04 € - 19.249,36 €</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i></td> </tr> <tr> <td>Adalimumab</td> <td>Erstes Therapiejahr: 14.796,21 €</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Folgejahre<sup>e</sup>: 12.415,21 € - 24.830,43 €</td> </tr> <tr> <td>Golimumab</td> <td>Erstes Therapiejahr: 14.387,29 €<sup>f</sup></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Folgejahre: 11.314,83 – 20.893,82 €<sup>e</sup></td> </tr> <tr> <td>Infliximab (i.v.)</td> <td>Erstes Therapiejahr: 24.469,83 €</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Folgejahre: 18.190,40 €</td> </tr> <tr> <td>Infliximab (s.c.)</td> <td>Erstes Therapiejahr<sup>g</sup>: 19.881,73 €</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Folgejahre: 16.159,46 €</td> </tr> </table>		Folgejahre <sup>d</sup> : 19.138,04 € - 19.249,36 €	<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		Adalimumab	Erstes Therapiejahr: 14.796,21 €		Folgejahre <sup>e</sup> : 12.415,21 € - 24.830,43 €	Golimumab	Erstes Therapiejahr: 14.387,29 € <sup>f</sup>		Folgejahre: 11.314,83 – 20.893,82 € <sup>e</sup>	Infliximab (i.v.)	Erstes Therapiejahr: 24.469,83 €		Folgejahre: 18.190,40 €	Infliximab (s.c.)	Erstes Therapiejahr <sup>g</sup> : 19.881,73 €		Folgejahre: 16.159,46 €	<table border="1"> <tr> <td>Mirikizumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:</td> <td>19 937,75 € 75,42 € 20 013,17 €</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i></td> </tr> <tr> <td>Adalimumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:</td> <td>12 428,82 € 181,82 € 12 610,64 €</td> </tr> <tr> <td>Infliximab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:</td> <td>16 897,75 € 181,82 € 17 079,57 €</td> </tr> <tr> <td>Golimumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:</td> <td>11 283,83 € 181,82 € 11 465,65 €</td> </tr> <tr> <td>Vedolizumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:</td> <td>15 002,98 € 75,42 € 15 078,40 €</td> </tr> </table>	Mirikizumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	19 937,75 € 75,42 € 20 013,17 €	<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i>		Adalimumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	12 428,82 € 181,82 € 12 610,64 €	Infliximab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	16 897,75 € 181,82 € 17 079,57 €	Golimumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	11 283,83 € 181,82 € 11 465,65 €	Vedolizumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	15 002,98 € 75,42 € 15 078,40 €	
	Folgejahre <sup>d</sup> : 19.138,04 € - 19.249,36 €																																		
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>																																			
Adalimumab	Erstes Therapiejahr: 14.796,21 €																																		
	Folgejahre <sup>e</sup> : 12.415,21 € - 24.830,43 €																																		
Golimumab	Erstes Therapiejahr: 14.387,29 € <sup>f</sup>																																		
	Folgejahre: 11.314,83 – 20.893,82 € <sup>e</sup>																																		
Infliximab (i.v.)	Erstes Therapiejahr: 24.469,83 €																																		
	Folgejahre: 18.190,40 €																																		
Infliximab (s.c.)	Erstes Therapiejahr <sup>g</sup> : 19.881,73 €																																		
	Folgejahre: 16.159,46 €																																		
Mirikizumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	19 937,75 € 75,42 € 20 013,17 €																																		
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i>																																			
Adalimumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	12 428,82 € 181,82 € 12 610,64 €																																		
Infliximab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	16 897,75 € 181,82 € 17 079,57 €																																		
Golimumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	11 283,83 € 181,82 € 11 465,65 €																																		
Vedolizumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	15 002,98 € 75,42 € 15 078,40 €																																		

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	Tofacitinib	Erstes Therapiejahr <sup>h</sup> : 12.943,21 €  Folgejahre <sup>i</sup> : 11.251,23 €	Ustekinumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	23 596,64 € 75,42 € 23 672,06 €		
	Ustekinumab	Erstes Therapiejahr: 35.079,73 €  Folgejahre <sup>i</sup> : 22.823,71 € - 34.235,57 €	Ozanimod	19 301,94 €		
	Vedolizumab (i.v.)	Erstes Therapiejahr: 19.464,47 €  Folgejahre <sup>k</sup> : 14.469,51 € - 28.939,03 €	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2024)			
	Vedolizumab (s.c.)	Erstes Therapiejahr <sup>l</sup> : 17.687,87 € <sup>m</sup>  Folgejahre: 14.348,63 €	b) <u>Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</u>			
Datenstand Lauer Taxe: 01.11.2023 a: Zur Berechnung der durchschnittlichen Jahresverbrauchs wird die jeweils wirtschaftlichste Packungsgröße herangezogen sowie auf zwei Nachkommastellen gerundet. b: Jahrestherapiekosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte, ohne Berücksichtigung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen			<table border="1"> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient</th> </tr> </table>	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient	
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient					
			<table border="1"> <tr> <td>Zu bewertendes Arzneimittel:</td> </tr> </table>		Zu bewertendes Arzneimittel:	
Zu bewertendes Arzneimittel:						

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<p>c: berücksichtigt in der Spanne sind eine mögliche Verlängerung der Induktionsphase von 12 auf 24 Wochen, sowie die Dosierungen alle 4 Wochen von 100 mg Mirikizumab in der Erhaltungsphase  d: berücksichtigt in der Spanne sind die Dosierungen von einmal täglich 15 mg und 30 mg Upadacitinib in der Erhaltungsphase  e: berücksichtigt in der Spanne sind die Dosierungen von alle 7 Tage 40 mg Adalimumab und alle 14 Tage 80 mg Adalimumab  f: Dosierung berechnet auf Basis eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77 kg gemäß aktuellem Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes (23)  g: die Induktionsphase von Infliximab erfolgt gemäß Fachinformation i.v.  h: berücksichtigt in der Spanne sind eine mögliche Verlängerung der Induktionsphase von 8 auf 16 Wochen, sowie die Dosierungen von zweimal täglich 5 mg und 10 mg Tofacitinib in der Erhaltungsphase  i: berücksichtigt in der Spanne sind die Dosierungen von zweimal täglich 5 mg und 10 mg Tofacitinib in der Erhaltungsphase  j: berücksichtigt in der Spanne sind die Dosierungen von alle 12 Wochen 90 mg Ustekinumab s.c. und alle 8 Wochen 90 mg Ustekinumab s.c.  k: berücksichtigt in der Spanne sind die Dosierungen von alle 8 Wochen 300 mg i.v. Vedolizumab und alle 4 Wochen 300 mg i.v. Vedolizumab  l: die Induktionsphase von Vedolizumab erfolgt gemäß Fachinformation i.v.</p> <p>CU: Colitis ulcerosa; i.v.: intravenös; s.c.: subkutan</p> <p>Die in der obigen Tabelle angegebenen Arzneimittelkosten weichen aufgrund der Berücksichtigung des genauen Packungsverbrauchs in den Therapiejahren von den Angaben des pharmazeutischen Unternehmer sowie von den in der Nutzenbewertung des IQWiG dargestellten Arzneimittelkosten ab (1, 24).</p>	<p>Mirikizumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:</p>	<p>19 937,75 € 75,42 € 20 013,17 €</p>
		Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
		<p>Vedolizumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:</p>	<p>15 002,98 € 75,42 € 15 078,40 €</p>
		<p>Tofacitinib zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:</p>	<p>11 720,23 € 181,82 € 11 902,05 €</p>
		<p>Ustekinumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:</p>	<p>23 596,64 € 75,42 € 23 672,06 €</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		Adalimumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	12 428,82 € 181,82 € 12 610,64 €
		Infliximab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	16 897,75 € 181,82 € 17 079,57 €
		Golimumab zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	11 283,83 € 181,82 € 11 465,65 €
		Ozanimod	19 301,94 €
		Filgotinib zusätzlich notwendige GKV- Leistungen: gesamt:	11 661,26 € 181,82 € 11 843,08 €
		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Januar 2024)	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mirikizumab (Colitis Ulcerosa), IQWiG-Berichte – Nr. 1653, Stand: 09. Oktober 2023.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Humira® 80 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Juni 2021.
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Juni 2021.
4. Galapagos NV. Fachinformation Jyseleca® Filmtabletten. Stand: März 2023.
5. Takeda Pharma A/S. Fachinformation ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2023.
6. Takeda Pharma A/S. Fachinformation ENTYVIO® 108 mg Injektionslösung. 2023.
7. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten. Stand: Juli 2023.
8. Janssen Biologics B.V. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2022.
9. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® 100 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Stand: Mai 2023.
10. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Stand: Mai 2023.
11. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Zeposia® Hartkapseln. Stand: März 2023.
12. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2023.
13. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg Injektionslösung STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. 2023.
14. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 5 mg/ 10 mg Filmtabletten. Stand: März. 2023.
15. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Omvoh® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2023.

16. Galapagos Biopharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Filgotinib (Jyseleca®) Modul 3 A: Zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben. Stand: 01. Dezember 2021.
17. Bokemeyer B, Picker N, Wilke T, Rosin L, Patel H. Inadequate Response, Treatment Patterns, Health Care Utilization, and Associated Costs in Patients With Ulcerative Colitis: Retrospective Cohort Study Based on German Claims Data. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28(11):1647-57.
18. Danese S, Allez M, van Bodegraven AA, Dotan I, Gisbert JP, Hart A, et al. Unmet Medical Needs in Ulcerative Colitis: An Expert Group Consensus. *Dig Dis.* 2019;37(4):266-83.
19. Blesl A, Binder L, Hogenauer C, Wenzl H, Borenich A, Pregartner G, et al. Limited long-term treatment persistence of first anti-TNF therapy in 538 patients with inflammatory bowel diseases: a 20-year real-world study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54(5):667-77.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Filgotinib (D-743). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 11. April 2022.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Ozanimod (D-769). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 25. April 2022.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tofacitinib (Colitis ulcerosa) vom 21. Februar 2019.
23. Statistisches Bundesamt (DeStatis). Mikrozensus - Fragen der Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung 2017. Stand: 02. August 2018.
24. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Mirikizumab (Omvo®) Modul 3 A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen haben. Stand: 14. Juli 2023.

### 5.10 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	6. November 2023
Stellungnahme zu	Mirikizumab (Colitis Ulcerosa), Nr. 1653, A23-73, Version 1.0, Stand: 09.10.2023
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Die Colitis ulcerosa (CU) gehört zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Die chronische Entzündung der Dickdarmmukosa beginnt bei der CU charakteristischerweise unmittelbar hinter dem Anus und setzt sich kontinuierlich nach proximal in Richtung Dünndarm fort. Leitsymptome der Erkrankung sind blutige Durchfälle und krampfartige Schmerzen. Zumeist wechseln sich Exazerbationen mit Phasen der Remission ab.</p> <p>Zur Aktivitätsbeurteilung der CU kann der Mayo-Score herangezogen werden. Dieser beinhaltet sowohl klinische (Stuhlfrequenz, rektaler Blutabgang, globale ärztliche Einschätzung) als auch endoskopische Charakteristika. Jede Domäne wird durch ein Scoring System von 0 (normal/keine Beschwerden) bis 3 (starke Beschwerden) kategorisiert, entsprechend einem Gesamtscore von 0 bis 12 Punkten. Der modifizierte Mayo-Score beinhaltet nicht die Domäne „globale ärztliche Einschätzung“. Sein Wertebereich reicht deshalb von 0 bis 9 Punkten.</p> <p><b><u>Arzneimittel</u></b></p> <p>Mirikizumab ist seit Mai 2023 zugelassen zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer mittelschweren bis schweren aktiven CU, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (1).</p> <p>Mirikizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper gegen Interleukin-23 (Anti-IL-23), der selektiv an die p19-Untereinheit des</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
humanen IL-23-Zytokins bindet und dessen Wechselwirkung mit dem IL-23-Rezeptor hemmt. IL-23 beeinflusst die Differenzierung, Expansion und das Überleben von T-Zell-Untergruppen sowie bestimmten angeborenen Immunzellen. Durch die Blockade von IL-23 soll Mirikizumab die intestinalen Entzündungsprozesse bei CU hemmen.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
IQWiG Dossier- bewertung S. I.9 – I.10	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Der Zusatznutzen von Mirikizumab wird bewertet bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Mirikizumab</p> <table border="1" data-bbox="331 799 1200 1281"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 799 454 863">Fragestellung</th> <th data-bbox="454 799 792 863">Indikation</th> <th data-bbox="792 799 1200 863">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="331 863 1200 911">Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 911 454 1086">1</td> <td data-bbox="454 911 792 1086">Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</td> <td data-bbox="792 911 1200 1086">ein TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab<sup>c</sup> oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1086 454 1281">2</td> <td data-bbox="454 1086 792 1281">Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum<sup>d</sup> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</td> <td data-bbox="792 1086 1200 1281">ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder einen TNF-<math>\alpha</math>-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab<sup>c</sup> oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)<sup>e</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 1281 1200 1390">a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). Es wird davon ausgegangen, dass Mirikizumab eine Langzeittherapie darstellt (Induktion und Erhaltung). Somit werden Wirkstoffe, die ausschließlich für eine initiale Reduktion der Krankheitsaktivität gemäß Leitlinie in Erwägung gezogen werden, nicht weiter betrachtet. Kortikosteroide werden</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa <sup>b</sup>			1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab <sup>c</sup> oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab	2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum <sup>d</sup> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab <sup>c</sup> oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n) <sup>e</sup>	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>												
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa <sup>b</sup>														
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab <sup>c</sup> oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab												
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum <sup>d</sup> unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab <sup>c</sup> oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n) <sup>e</sup>												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die weiterhin eine medikamentöse Therapie infrage kommt, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der ZVT nicht zu berücksichtigen ist.</p> <p>c. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden.</p> <p>d. Der G-BA benennt als Biologikum: TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.</p> <p>e. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF-<math>\alpha</math>-Antagonisten, ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt, bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF-<math>\alpha</math>-Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden. TNF: Tumornekrosefaktor</p> <p>Bei der CU mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität gilt als primäre „konventionelle“ Induktionstherapie die Gabe systemischer Kortikosteroide. Bei unzureichendem Ansprechen auf systemische Kortikosteroide empfiehlt die Leitlinie der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) (2) die Behandlung mit Biologika (TNF-<math>\alpha</math>-Antikörper, Vedolizumab, Ustekinumab), JAK(Januskinase)-Inhibitoren (Tofacitinib, Filgotinib), dem Immunmodulator Ozanimod oder Calcineurininhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus).</p> <p>Die Auswahl des Arzneimittels erfolgt individuell in Abhängigkeit von dem Nebenwirkungsspektrum, der Schnelligkeit des Wirkungseintritts, dem Patientenalter, der Schwere der Erkrankung, den Vorbehandlungen und den Begleiterkrankungen. Statt eines weiteren medikamentösen Therapieversuchs sollte laut</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ein TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod</li> </ul> <p>b) <u>Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist oder</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>DGVS-Leitlinie immer auch die Indikation einer Proktokolektomie geprüft werden.</p> <p>Spricht ein Patient auf die Induktionstherapie an, wird im Allgemeinen die Behandlung für den Remissionserhalt fortgesetzt. Aufgrund schwerer unerwünschter Wirkungen sind systemische Kortikosteroide und Calcineurininhibitoren jedoch nicht für eine dauerhafte Therapie geeignet. Nach Remissionsinduktion mit systemischen Kortikosteroiden oder Calcineurininhibitoren erfolgt deshalb überlappend eine Therapieumstellung auf eine neue Substanz. Hierbei können auch Thiopurine eingesetzt werden.</p> <p>Die durch den G-BA festgelegte ZVT weicht in folgenden Punkten von den aktuellen Empfehlungen der DGVS ab:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ozanimod erscheint nicht als Therapieoption.</li> <li>2. JAK-Inhibitoren werden nicht als Behandlungsoption für die Patientengruppe 1 (unzureichendes Ansprechen auf die konventionelle Therapie) genannt.</li> </ol> <p>Tofacitinib wird seit der laut IQWiG-Dossierbewertung am 28.07.2023 erfolgten Anpassung der ZVT nicht mehr als Behandlungsoption für die Patientengruppe 1 aufgeführt. Die Gründe für diese Anpassung sind unklar, da aktuell nur die „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ mit Stand vom Dezember 2021 auf den Seiten des G-BA verfügbar sind (3). Es ist jedoch anzunehmen, dass sich der G-BA an den Empfehlungen des PRAC (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz) vom 28.10.2022 orientiert (4). Entsprechend</p>	<p><u>Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vedolizumab oder Ustekinumab oder Tofacitinib oder Filgotinib oder Ozanimod oder einen TNF-<math>\alpha</math>-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)</li> </ul> <p><i>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vor allem den Änderungen in der aktualisierten S3-Leitlinie und den sich darauf beziehenden Stellungnahmen klinischer Experten Rechnung getragen. Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen. Dementsprechend werden Ozanimod für Patientengruppe a) und Filgotinib und Ozanimod für Patientengruppe b) als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen ergänzt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diesen Empfehlungen sollen JAK-Inhibitoren bei Patienten im Alter <math>\geq 65</math> Jahren, mit Nikotinabusus oder mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen nur dann eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Ein entsprechender Rote-Hand-Brief wurde am 17.03.2023 (5) versandt. Auch aus Sicht der AkdÄ haben JAK-Inhibitoren bei Patienten mit CU vor allem einen Stellenwert nach Versagen von Biologika, da eine schwere CU unabhängig von weiteren Faktoren mit einem erhöhten Karzinomrisiko einhergeht.</p> <p>Nach Einschätzung der AkdÄ müsste präzisiert werden, was unter einer „konventionellen“ Erhaltungstherapie zu verstehen ist. Es ist unklar, ob auch „small molecules“ (niedermolekulare Verbindungen) wie Ozanimod als „konventionelle“ Therapie gelten.</p> <p>Zudem sind Filgotinib und Upadacitinib in Fragestellung 2 als weitere Wirkstoffe aus der Gruppe der JAK-Inhibitoren zu ergänzen.</p>	<p>Die konventionelle Behandlung der Colitis ulcerosa umfasst 5-Aminosalizylate, sowie - entsprechend der zugelassenen Anwendungsgebiete der TNF-<math>\alpha</math>-Antagonisten - Glukokortikoide und Azathioprin oder 6-Mercaptopurin.</p> <p>Der Wirkstoff Upadacitinib wurde erst kürzlich zugelassen (Zulassung am 22. Juli 2022) und findet noch keine Erwähnung in Leitlinien. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird daher Upadacitinib für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für beide Patientengruppen bestimmt.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.11-I.12</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 80-93</p>	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Die Zulassungsstudien LUCENT 1 und LUCENT 2 vergleichen Mirikizumab gegen Placebo. Es wurden keine Studien identifiziert, die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden können.</p> <p><b>Studiendesign</b></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) zum Vergleich von Mirikizumab mit Placebo</li> <li>• Induktionsstudie LUCENT 1: Randomisierung 3:1 zu Mirikizumab 300 mg i.v. und Placebo i.v. alle vier Wochen</li> <li>• Erhaltungsstudie LUCENT 2: erneute Randomisierung der Mirikizumab-Ansprecher 2:1 zu Mirikizumab 200 mg s.c. und Placebo s.c. alle vier Wochen</li> </ul> <p><b>Studiendauer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsphase 52 Wochen (12 Wochen Induktion, 40 Wochen Erhaltung)</li> </ul> <p><b>Studienpopulation (modifizierte Intention-to-treat-Population)</b></p> <p>Die modifizierte Intention-to-treat-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens einmal die Studienmedikation erhalten hatten und nicht betroffen waren von der fehlerhaften elektronischen Endpunkterfassung (Polen und Türkei).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LUCENT 1: n = 1162</li> <li>• LUCENT 2: n = 544</li> </ul> <p><b>Einschlusskriterien für LUCENT 1 (Auswahl)</b></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mittelschwere bis schwere aktive CU, operationalisiert als modifizierter Mayo-Score mit einem Wert von 4 bis 9 und einem Subscore des endoskopischen Befunds <math>\geq 2</math></li> <li>• kein adäquates Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber mindestens einer konventionellen Therapie oder 1–2 Biologika/JAK-Inhibitoren</li> </ul> <p><b>Einschlusskriterien für LUCENT 2 (Auswahl)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klinisches Ansprechen auf Mirikizumab in Woche 12 in der LUCENT-1-Studie, operationalisiert als Reduktion um <math>\geq 2</math> Punkte und <math>\geq 30\%</math> im modifizierten Mayo-Score plus Subscore rektale Blutung von 0–1 oder Abnahme von <math>\geq 1</math> Punkt im Subscore rektale Blutung im Vergleich zu Baseline</li> </ul> <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klinische Remission, operationalisiert als Stuhlfrequenz-Subskala 0 oder 1 (bei Verringerung gegenüber Induktionsbaseline <math>\geq 1</math> Punkt), rektale Blutung-Subskala 0, Endoskopie-Subskala 0 oder 1</li> </ul> <p><b>Patientencharakteristika</b></p> <p>In beiden Studien waren die Patientencharakteristika zwischen den Armen ausgeglichen. Es wurden sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsstudie etwas mehr männliche als weibliche Patienten eingeschlossen (58 % Männer). Die untersuchten Patienten waren im Mittel etwa 42 Jahre alt und litten mehrjährig</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>(durchschnittlich 7 Jahre) an einer CU. Der modifizierte Mayo-Gesamtscore bei Studienbeginn lag im Mittel bei 6,5 Punkten. Die häufigste biologische Vortherapie bestand in einem TNF-alpha-Antagonisten (35 % der Patienten). Etwa 60 % der Patienten hatten als Vortherapie weder ein Biologikum noch Tofacitinib erhalten. Der Anteil europäischer Patienten betrug 35 %.</p> <p><b>Begleittherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fortführung von Immunmodulatoren (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat) möglich, Dosisänderung nicht erlaubt</li> <li>• Fortführung von Aminosalicylaten möglich, Dosisänderung nicht empfohlen</li> <li>• Fortführung von oralen Kortikosteroiden in unveränderter Dosis bis Woche 12 (Beginn Studie LUCENT 2), anschließend Ausschleichen</li> </ul> <p>Tabelle 2: Colitis-ulcerosa-spezifische Therapie zu Studienbeginn in den Studien LUCENT 1 und LUCENT 2</p> <table border="1" data-bbox="331 1118 1205 1273"> <thead> <tr> <th></th> <th>LUCENT 1</th> <th>LUCENT 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Systemische Kortikosteroide</td> <td>39 %</td> <td>38 %</td> </tr> <tr> <td>Orale Aminosalicylate</td> <td>74 %</td> <td>75 %</td> </tr> <tr> <td>Thiopurin</td> <td>23 %</td> <td>21 %</td> </tr> </tbody> </table>		LUCENT 1	LUCENT 2	Systemische Kortikosteroide	39 %	38 %	Orale Aminosalicylate	74 %	75 %	Thiopurin	23 %	21 %	
	LUCENT 1	LUCENT 2												
Systemische Kortikosteroide	39 %	38 %												
Orale Aminosalicylate	74 %	75 %												
Thiopurin	23 %	21 %												
IQWiG Dossier- bewertung S. I.12–I.13	<b><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></b>	Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier die Daten der randomisierten aufeinander aufbauenden Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 zum Vergleich von Mirikizumab mit Placebo dar. Es												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A S.91–92	<p>Die AkdÄ folgt der Einschätzung des IQWiG, dass keine geeigneten Daten vorliegen, um den Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zur ZVT zu bewerten. In den Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 erfolgte kein Vergleich gegen einen aktiven Komparator. Mangels geeigneter Daten ist auch kein indirekter Vergleich über den Brückenkompator Placebo möglich. Zudem erlaubt das Design von LUCENT 1 und LUCENT 2 keine Aussage zur Effektivität und Sicherheit von Mirikizumab bei allen potenziell für die Therapie infrage kommenden Patienten: Die Erhaltungsstudie vergleicht die Effektivität einer fortgesetzten Mirikizumab-Behandlung mit einem Behandlungsstopp bei Patienten, die zuvor während einer 12-wöchigen Induktionsphase klinisch angesprochen hatten. Es ist jedoch leitliniengerechte Praxis, bei Patienten mit schwerer CU nach klinischem Ansprechen die Behandlung fortzuführen. Für die Behandlungsentscheidung sind deshalb Studiendaten relevant, die es ermöglichen, bei der Einleitung der Induktionstherapie die Wahrscheinlichkeit einer langfristigen Remission einzuschätzen. Hierfür müssten die Daten aller Patienten über die gesamte Studiendauer in die Analyse einbezogen werden.</p>	<p>handelt sich um die Auswertungen von Patientinnen und Patienten, die in der Studie LUCENT 1 ein Ansprechen auf Mirikizumab hatten und in die Studie LUCENT 2 rerandomisiert wurden. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die ein unzureichendes Ansprechen, einen Verlust des Ansprechens oder eine Unverträglichkeit gegenüber mindestens einer konventionellen oder biologischen Therapie hatten. Während der gesamten 52-wöchigen Studienphase war gemäß der Studienprotokolle der Einsatz aller in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aufgeführten Wirkstoffe verboten. Die Studien sind somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>
Dossier pU Modul 4A S.93–141	<p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p><b>Wirksamkeit</b></p> <p>In der <u>Induktionsstudie LUCENT 1</u> wurde zu Woche 12 unter Mirikizumab eine klinische Remission doppelt so häufig wie unter Placebo erreicht, allerdings unter Mirikizumab auch nur bei etwa jedem vierten Patienten (klinische Remission, Mirikizumab vs.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Placebo: 24,2 % vs. 13,3 %; <math>p &lt; 0,001</math>) (6). Bei Patienten, die mit Biologika oder Tofacitinib vorbehandelt waren, bestand eine geringere Wirksamkeit von Mirikizumab (Behandlungsunterschied, vorbehandelte Patienten vs. nicht vorbehandelte Patienten: 5,7 % vs. 15,1 %) (7).</p> <p>Die <u>Erhaltungsstudie LUCENT 2</u> schloss nur Patienten ein, die in der Induktionsstudie auf Mirikizumab klinisch angesprochen hatten. Knapp die Hälfte der Patienten, die nach erfolgreicher Induktion weiterbehandelt wurden, waren nach 40 Wochen in einer klinischen Remission. Der Unterschied zwischen Therapiefortsetzung und Behandlungsstopp war signifikant (49,9 % vs. 25,1 %; relatives Risiko 1,92; 95 % Konfidenzintervall 1,46–2,51).</p> <p>Da aus Sicht der AkdÄ die Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 ungeeignet zur Nutzenbewertung sind (siehe oben), wird auf die Ergebnisse hinsichtlich sekundärer Endpunkte nicht eingegangen.</p> <p><b>Sicherheit</b></p> <p>Die vorliegenden Studien zu Mirikizumab zeigen eine insgesamt gute Verträglichkeit bei Patienten mit CU. Die Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse (UE) unterschied sich weder in der Induktions- noch in der Erhaltungsstudie signifikant zwischen den Studienarmen. Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) waren unter der fortgesetzten Therapie mit Mirikizumab etwas seltener als nach dem Wechsel auf Placebo (unter Ausschluss von CU-assoziierten SUE: 5,2 % vs. 3,3 % [LUCENT 2]). In der Studie LUCENT 2 verstarb im Placeboarm ein Patient an COVID-19.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Gesamtzahl an Infektionen war in den Studienarmen ähnlich, unter Mirikizumab traten jedoch gehäuft opportunistische Infektionen auf, insbesondere Herpes Zoster in der Erhaltungsstudie (0 vs. 4 Fälle). Opportunistische Infektionen mit Candida, Cytomegalie-Virus und Tuberkulose traten sowohl in der Induktions- als auch Erhaltungsphase ausschließlich unter Mirikizumab auf (0 vs. 5 Fälle) (6).</p> <p>Unter Einschluss der Open-label-Studienphasen (n = 1217) wurde bei insgesamt acht Patienten unter Mirikizumab eine onkologische Erkrankung festgestellt, darunter drei Kolonkarzinome. Bei Patienten ohne Mirikizumab-Exposition (Placeboarm LUCENT 1, n = 294) wurde keine onkologische Erkrankung festgestellt. Das Risiko für onkologische Erkrankungen unter Mirikizumab kann aufgrund der geringen Fallzahlen nicht valide eingeschätzt werden.</p> <p><b>Diskussion</b></p> <p>Mirikizumab stellt eine neue Behandlungsoption für Patienten mit mittelschwerer oder schwerer CU dar, die zuvor auf mindestens eine andere Therapie unzureichend angesprochen haben. Bei vorausgegangenem Versagen von Biologika oder Tofacitinib ist die Wirksamkeit von Mirikizumab geringer (klinische Remission nach 12 Wochen, Mirikizumab vs. Placebo: 15 % vs. 10 %). Außerdem ist auch bei initialem Ansprechen mit einem Wirkungsverlust bei etwa der Hälfte der Patienten nach 40 Wochen zu rechnen. Seltene oder spät auftretende SUE können aufgrund der Patientenzahl und Studiendauer der Studie LUCENT 2 nicht sicher beurteilt werden. Insgesamt ist aktuell die Datenlage unzureichend, um Nutzen und</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Risiken von Mirikizumab im Vergleich zu anderen Therapieoptionen einzuschätzen.	
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen bei beiden Fragestellungen als nicht belegt an, da der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten vorlegen kann. Auch nach Einschätzung der AkdÄ ist es nicht möglich, anhand der vorliegenden Studiendaten den Stellenwert von Mirikizumab bei der Behandlung der CU zu bewerten. Der Zusatznutzen ist deshalb aus Sicht der AkdÄ bei beiden Fragestellungen nicht belegt.</p>	<p>In der Gesamtschau ist für a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen und für b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen, ein Zusatznutzen für Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils nicht belegt.</p>
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Mirikizumab bei Erwachsenen mit einer mittelschweren bis schweren aktiven CU, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, nicht belegt ist.</p>	<p>s.o.</p>

## Literatur

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation "Omvo® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen; Omvo® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Mai; 2023.
2. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.1) – Februar 2023 – AWMF-Registriernummer: 021-009 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V – Vorgang: 2021-B-388 Mirikizumab: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6824/2023-07-15\\_Informationen-zVT\\_Mirikizumab\\_D-950.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6824/2023-07-15_Informationen-zVT_Mirikizumab_D-950.pdf) (letzter Zugriff: 25. Oktober 2023). Berlin; Dezember 2021.
4. European Medicines Agency (EMA). EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic> (letzter Zugriff: 27.10.2023); 2022.
5. Pfizer Pharma GmbH, Galapagis NV, Lilly Deutschland GmbH, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Pfizer Pharma GmbH. Cibinqo (Abrocitinib), Jyseleca (Filgotinib), Olumiant (Baricitinib), Rinvoq (Upadacitinib) und Xeljanz (Tofacitinib) Aktualisierte Empfehlungen zur Minimierung der Risiken für maligne Erkrankungen, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, schwerwiegende Infektionen, venöse Thromboembolie und Mortalität in Zusammenhang mit der Anwendung von Janus-Kinase-Inhibitoren (JAKi); Rote-Hand-Brief; 17.3.2023.
6. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM, Howaldt S, Pokrotnieks J et al. Mirikizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine* 2023; 388(26):2444–55. doi: 10.1056/NEJMoa2207940.
7. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM, Howaldt S, Pokrotnieks J et al. Mirikizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (Supplement). *The New England journal of medicine* 2023; 388(26):2444–55. doi: 10.1056/NEJMoa2207940.

### 5.11 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Datum	06. November 2023
Stellungnahme zu	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mirikizumab (Colitis Ulcerosa, vorbehandelt)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.

## Stellungnahme zu allgemeinen und spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: **Prof. Dr. med. Oliver Bachmann & Prof. Dr. med. Andreas Sturm (für DGVS)**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Colitis ulcerosa (CU) ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED), bei der rezidivierende oder permanent aktive Entzündungen des Darms auftreten. Im Rahmen der CU können aber auch Entzündungen außerhalb des Darmes, vor allen Dingen an den Gelenken und der Haut, stattfinden [1]. Die Erkrankung belastet die Patienten nicht nur physisch durch perianale Blutverluste, Durchfälle, Inkontinenz, Schmerzen, Gewichtsverlust und Fatigue, sondern schränkt auch die Lebensqualität in sämtlichen Lebensbereichen ein. CU beeinträchtigt das soziale und psychische Wohlergehen der Betroffenen, sowie ihre Fähigkeit, den Lebensalltag zu bewältigen [2]. Bedingt durch ihre heterogenen Pathomechanismen und genetischen Variabilitäten gibt es verschiedene Verlaufsformen der Erkrankung. Dabei liegt in mehr als 30 % der Fälle ein chronisch aktiver, progressiver und destruierender Krankheitsverlauf vor, der die Behandlung erschwert und das Darmkrebsrisiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung signifikant erhöht. Eine CU-Therapie soll neben der Symptomkontrolle auch die</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: **Prof. Dr. med. Oliver Bachmann & Prof. Dr. med. Andreas Sturm (für DGVS)**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Progression der Erkrankung langfristig aufhalten, Schädigungen des Darms verhindern, die Lebensqualität normalisieren sowie eine Mukosaheilung erreichen [3, 4]. Eine langanhaltende Remission wird, trotz bisher verfügbarer Therapieoptionen, nicht ausreichend erreicht; ein hoher Anteil der Patienten spricht nur unzureichend auf die vorhandenen Therapien an bzw. verliert das Ansprechen. Die für die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU zugelassenen Biologika (TNF-<math>\alpha</math>, Integrin- und Interleukin (IL)-12/-23-Inhibitoren) und „small molecules“ (Ozanimod, Filifotinib, Upadacitinib) erreichen nur bedingt eine komplette Remission inklusive Mukosaheilung [3]. Entsprechend besteht weiterhin ein hoher Bedarf an hochwirksamen, innovativen Therapiealternativen mit gutem Nebenwirkungsprofil, damit die langfristigen Therapieziele der anhaltenden klinischen, steroidfreien Remission, verbunden mit einer Normalisierung der Lebensqualität und einer mukosalen Heilung, erreicht werden können.</p> <p>Wie auch beim Morbus Crohn ist die Pathogenese der CU noch nicht vollständig geklärt. An der Entstehung der Erkrankung ist ein komplexes Zusammenspiel aus genetischen Faktoren,</p>	

Stellungnehmer: **Prof. Dr. med. Oliver Bachmann & Prof. Dr. med. Andreas Sturm (für DGVS)**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Umwelteinflüssen, einer veränderten Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms und einer Fehlregulation des mukosalen Immunsystems beteiligt [1]. Bei der CU - wie auch bei anderen immunvermittelten, inflammatorischen Erkrankungen - erfolgt die Übertragung pro-entzündlicher extrazellulärer Signale über proinflammatorische Zytokine wie z.B. Tumor Nekrosefaktose (TNF)-<math>\alpha</math> und Interleukin (IL)-12, IL-23, die dann auf Zellniveau unter anderem durch den Januskinase (JAK)-Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT)-Signalweg entzündliche Signale in die Zelle transportieren.</p> <p>In diesem Entzündungsgeschehen spielt IL-23 eine zentrale Rolle bei der Entstehung der Colitis ulcerosa [5]. Im Tiermodell und bei betroffenen Patienten konnte gezeigt werden, dass Mukosa, Serum und Plasma erhöhte Spiegel an IL-23 aufweisen [5]. IL-23 wird vor allem von Monozyten, Makrophagen und aktivierten dendritischen Zellen produziert und kann entzündliche Reaktionen induzieren [6]. Allerdings besitzt IL-23 keine intrinsische enzymatische Aktivität; vielmehr beruht die Induktion entzündlicher Prozesse auf der Aktivierung der JAK/STAT-Signalkaskade [6]. IL-23 ist zudem</p>	

Stellungnehmer: **Prof. Dr. med. Oliver Bachmann & Prof. Dr. med. Andreas Sturm (für DGVS)**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>maßgeblich an der Erhaltung und Proliferation von T-Helfer (Th)17-Zellen beteiligt [6]. Tatsächlich weist die Mukosa von Colitis ulcerosa-Patienten signifikant erhöhte Th17-Level auf [7]. Th17-Zellen sezernieren proinflammatorische Zytokine wie TNF-<math>\alpha</math>, IL-17A und IL-17F, was zu einer Rekrutierung von Neutrophilen, Mastzellen und Makrophagen in entzündliches Gewebe führt. Aktivierte Neutrophile rekrutieren durch die Sekretion von u. a. IL-17 daraufhin weitere an der Entzündung beteiligte Zelltypen, welches eine Verstärkung und Chronifizierung der Entzündungsantwort hervorruft [5]. Die Entzündung wird zudem durch die Hemmung der Differenzierung regulatorischer T-Zellen (Treg) durch IL-23 weiter begünstigt. Tregs sind u. a. für die Regulierung verschiedener Immunreaktionen verantwortlich, so dass diese regulatorische Funktion bei Colitis ulcerosa-Patienten vermindert ist [5, 7].</p> <p>Mirikizumab bindet an IL-23, wodurch die oben beschriebene Entzündungskaskade unterbrochen wird. Aufgrund der spezifischen Bindung an die p19-Untereinheit des Molekülkomplexes bleibt der IL-12-Signalweg und damit ein wichtiger Mechanismus für die Immunantwort gegen bakterielle und virale Infektionen, sowie auch die Antitumor-</p>	

Stellungnehmer: **Prof. Dr. med. Oliver Bachmann & Prof. Dr. med. Andreas Sturm (für DGVS)**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Immunität hingegen weiterhin intakt [8, 9]. Hieraus könnte sich ein potenziell besseres Sicherheitsprofil gegenüber z.B. Ustekinumab ergeben [10]. Ustekinumab ist für die gleiche Indikation wie Mirikizumab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben oder Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben, zugelassen. Ustekinumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (Handelsname Stelara®; Hersteller Janssen-Cilag), der gegen die Zytokine Interleukin-12 (IL-12) und Interleukin-23 (IL-23) gerichtet ist. Ob die selektivere Bindung an die p19-Untereinheit des IL-12/23 Komplexes und somit die Fokussierung auf die IL-23-Blockade durch Mirikizumab mit einem verbesserten Wirkungs- oder Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Ustekinumab verbunden ist, konnte allerdings bisher nicht prospektiv gezeigt werden.</p> <p>Grundlage für die Zulassung von Mirikizumab waren die doppelblinden, Placebo-kontrollierten LUCENT-1 12-Wochen-</p>	<p>Die Ausführungen zu den Studien LUCENT-1 und LUCENT-2 werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: **Prof. Dr. med. Oliver Bachmann & Prof. Dr. med. Andreas Sturm (für DGVS)**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Induktions- und die LUCENT-2 40-Wochen-Erhaltungsstudien, die zusammen eine 52-wöchige Behandlungsphase abbilden [11]. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer moderat-schweren C. ulcerosa (modifizierter Mayo-Score 4-9 und Mayo endoskopischer Subscore 2-3), die ein inadäquates Ansprechen, einen Verlust des Ansprechens oder eine Unverträglichkeit hinsichtlich Glukokortikoiden, Immunmodulatoren, Biologika oder JAK-Inhibitoren bei der Behandlung ihrer CU aufwiesen. 5-ASA-Präparate und Steroide in stabilen Dosierungen waren zulässig, stattgehabte anti-p40 oder p19-Therapien sowie Versagen auf <math>\geq 3</math> Biologikatherapien verboten. Während der Induktionsphase wurden Patienten 3:1 auf Mirikizumab (300 mg Woche 0, 4, 8) oder Placebo randomisiert, wobei nach Behandlungsversagen auf „advanced therapies“, Steroidgebrauch, Krankheitsaktivität und Herkunft stratifiziert wurde. Bei Ansprechen zu Woche 12 (Abfall modifizierter Mayo-Score <math>\geq 2</math> Punkte, rektaler Blutungsscore <math>\geq 1</math> Punkt) wurde 2:1 re-randomisiert (200 mg Mirikizumab s.c. vs. Placebo alle 4 Wochen). Bei Ansprechen auf Placebo wurde mit Placebo weiterbehandelt, bei Verlust des Ansprechens bei oder nach Woche</p>	

Stellungnehmer: **Prof. Dr. med. Oliver Bachmann & Prof. Dr. med. Andreas Sturm (für DGVS)**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>12 wurden 3 Dosierungen Mirikizumab i.v. als Rescue-Therapie verabreicht. Patienten ohne Ansprechen während der Induktionsphase erhielten eine erweiterte Induktionstherapie (3x300 mg Mirikizumab).</p> <p>In LUCENT-1 wurden 868 Patienten auf Mirikizumab und 294 Patienten auf Placebo (mITT-Population) randomisiert, in LUCENT-2 365 Patienten auf Mirikizumab und 179 auf Placebo. Die Patienteneigenschaften waren ausgewogen. In der erweiterten Induktionsbehandlung fanden sich mehr Patienten mit vorherigem Therapieversagen und schwererer endoskopischer Entzündung. Zu Woche 12 der Induktionsphase waren mehr Patienten unter Mirikizumab (24,2%) als unter Placebo (13,3%) in klinischer Remission (<math>p &lt; 0,001</math>). Auch sekundäre Endpunkte wie klinisches Ansprechen, symptomatische Remission zu Woche 4 und 12, klinisches Ansprechen mit vorherigem Therapieversagen, histologisch-endoskopische Verbesserung und imperativer Stuhldrang wurden unter Mirikizumab häufiger erreicht. Vorbehandelte Patienten schienen in der nicht-adjustierter Analyse mit Mirikizumab häufiger alle sekundären Endpunkte zu erreichen.</p>	

Stellungnehmer: **Prof. Dr. med. Oliver Bachmann & Prof. Dr. med. Andreas Sturm (für DGVS)**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch IBDQ und Biomarker schienen unter Mirikizumab verglichen mit Placebo gebessert. Bei Woche 40 der LUCENT-2-Studie waren 49,9% der Mirikizumab- vs. 25,1% der Placebo-behandelten Patienten in klinischer Remission. Auch steroidfreie Remission, Remissionserhalt, endoskopische Remission, histologisch-endoskopische mukosale Remission und Remission des imperativen Stuhldrangs wurden signifikant häufiger unter Mirikizumab erreicht. Mirikizumab-behandelte Patienten mit Remission in Woche 40 waren in 97,8% steroidfrei. Auch in der Erhaltungsphase schienen vorbehandelte Patienten unter Mirikizumab in der unadjustierten Analyse häufiger den primären und alle sekundären Endpunkte zu erreichen. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse war zwischen der Mirikizumab- und der Placebo-Gruppe vergleichbar. Bei den 1217 Mirikizumab-behandelten Patienten traten 15 opportunistische Infektionen (6x Herpes zoster, 4x Candidiasis, 1x intestinale Tuberkulose) und 8 Malignome (2x Kolonkarzinom, 1x NMSC, 1x Magenkrebs, 2x Plattenepithelkarzinom, 1x Rektumkarzinom, 1x Kaposi-Sarkom) auf. In der Placebo-Gruppe wurden eine Herpes-zoster-Infektion und keine Malignome</p>	

Stellungnehmer: **Prof. Dr. med. Oliver Bachmann & Prof. Dr. med. Andreas Sturm (für DGVS)**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beobachtet. Erhöhte Leberwerte, Hypersensitivität, Reaktionen an der Injektionsstelle traten unter Mirikizumab häufiger auf. Unter Mirikizumab wurde bei 4 Patienten das Auftreten einer Depression berichtet (Placebo: keine Fälle).</p> <p>Zusammenfassend wurde in den LUCENT-1 und LUCENT-2-Studien gezeigt, dass Mirikizumab bei CU über 12 und über weitere 40 Wochen – auch bei mit konventioneller Therapie, Biologika, oder Tofacitinib vorbehandelten Patienten – im Hinblick auf klinische, symptomatische, endoskopische und histologische Parameter effektiv ist.</p> <p>Die Induktionsdosis bei CU beträgt 300 mg Mirikizumab als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten in den Wochen 0, 4 und 8. Die Erhaltungsdosis beträgt 200 mg als subkutane Injektion alle 4 Wochen nach Abschluss der Induktionsphase. Bei Patienten, die in Woche 12 der Induktionsphase keinen adäquaten Nutzen erzielen, kann Mirikizumab im Sinne einer erweiterten Induktionstherapie in den Wochen 12, 16 und 20 als intravenöse Infusionstherapie (300 mg) fortgesetzt werden. Wenn auch dann</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier die Daten der randomisierten aufeinander aufbauenden Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 zum Vergleich von Mirikizumab mit Placebo dar. Es handelt sich um die Auswertungen von Patientinnen und Patienten, die in der Studie LUCENT 1 ein Ansprechen auf Mirikizumab hatten und in die Studie LUCENT 2 rerandomisiert wurden. Während der gesamten 52-wöchigen Studienphase war der Einsatz aller in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aufgeführten Wirkstoffe verboten. Die Studien sind somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>In der Gesamtschau ist damit für Patientengruppe a) und b) ein Zusatznutzen für Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: **Prof. Dr. med. Oliver Bachmann & Prof. Dr. med. Andreas Sturm (für DGVS)**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kein therapeutischer Nutzen nachweisbar ist, sollte die Therapie abgesetzt, andernfalls mit der subkutanen Erhaltungsdosis fortgeführt werden. Bei Verlust des Ansprechens während der Erhaltungstherapie können 300 mg Mirikizumab alle 4 Wochen für insgesamt 3 Dosen als Re-Induktionstherapie verabreicht werden, gefolgt von der subkutanen Erhaltungstherapie. Für eine wiederholte Re-Induktion liegen keine Daten vor. Mirikizumab ist zugelassen für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen [12].</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapien hat der G-BA TNF-Antagonisten (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab festgelegt. Angesichts der aktuellen Version 6.1 der DGVS-Leitlinie Colitis ulcerosa wären hier Filgotinib und Ozanimod zu ergänzen [3]. Direkte Vergleiche zwischen Mirikizumab und den Vergleichstherapien existieren nicht. Auch sind bislang keine Studien</p>	<p>Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vor allem den Änderungen in der aktualisierten S3-Leitlinie und den sich darauf beziehenden Stellungnahmen klinischer Experten Rechnung getragen. Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen. Dementsprechend werden Ozanimod für Patientengruppe a) und Filgotinib und Ozanimod für</p>

Stellungnehmer: **Prof. Dr. med. Oliver Bachmann & Prof. Dr. med. Andreas Sturm (für DGVS)**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>publiziert, in denen neben Mirikizumab und Placebo ein aktiver Vergleichsarm enthalten wäre. Auch indirekte Vergleiche im Sinne von Netzwerk-Metaanalysen mit Mirikizumab sind bislang nicht publiziert. Daher ist ein Zusatznutzen im Hinblick auf die zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht belegt.</p> <p>Ein innovativer Aspekt des Mirikizumab-Entwicklungsprogramms ist die systematische Einbeziehung des imperativen Stuhldrangs als Zielkriterium [11]. Tatsächlich handelt es dabei um ein Symptom, das die Betroffenen in besonderer Weise belastet und zu den berichteten Symptomen gehört, welches die Lebensqualität am stärksten einschränkt [13]. In den LUCENT-Studien zeigte sich eine Überlegenheit von Mirikizumab verglichen mit Placebo im Hinblick auf den Stuhldrang [11]. Allerdings existieren diese Daten nur in sehr eingeschränkter Weise – wenn überhaupt – für die ZVT, so dass auch hierdurch ein Zusatznutzen nur postuliert, aber nicht belegt werden kann, solange keine Vergleichsstudien mit dem gleichen Endpunkt mit ZVTs durchgeführt wurden.</p>	<p>Patientengruppe b) als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen ergänzt.</p>

Stellungnehmer: **Prof. Dr. med. Oliver Bachmann & Prof. Dr. med. Andreas Sturm (für DGVS)**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der IL23-/IL-17-Signalweg ist für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen von großer pathophysiologischer Wichtigkeit (s.o.). Das seit vielen Jahren etablierte Medikament Ustekinumab beeinflusst als p40-Antikörper den IL-12 und IL-23-Signalweg und hat seine Wirksamkeit in der Behandlung von M. Crohn und CU unter Beweis gestellt. Im Kontext der Hypothese, dass die Blockade von IL-23 entscheidenden Anteil in der Initiierung und Perpetuierung der CU hat und eine Vermeidung der IL-12-Blockade Sicherheitsvorteile bedeuten könnte (s.o.), fokussiert sich die Entwicklung seit einigen Jahren auf p19-Antikörper. Von diesen sind aktuell Risankizumab für die Therapie des M. Crohn, Mirikizumab für die Therapie der CU zugelassen und Guselkumab in fortgeschrittener klinischer Entwicklung. In anderen entzündlichen Erkrankungen - wie der Psoriasis – existieren Daten, dass eine p19 Blockade einer p40-Blockade überlegen sein könnte [14]. Initiale Anhaltspunkte bei CED liegen hierbei nur für Risankizumab in der Therapie des M. Crohn in Form einer unverblindeten Studie (SEQUENCE) vor [15]. Für den Einsatz von Mirikizumab bei C. ulcerosa ist bisher keine Studie mit Ustekinumab als direktem Vergleichsarm publiziert, so dass auch</p>	

Stellungnehmer: **Prof. Dr. med. Oliver Bachmann & Prof. Dr. med. Andreas Sturm (für DGVS)**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durch diesbezügliche indirekte Evidenz und Daten aus anderer Indikation mit einem anderen Wirkstoff kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.</p> <p>In der Stellungnahme des IQWiG wurden zwei Patientenpopulationen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa unterschieden, die auch im klinischen Alltag relevant sind: Erwachsene, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben oder Erwachsene, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben. In dem Gutachten wurde für keine der beiden Patientenpopulationen eine Evidenz für einen direkten Vergleich zur Vergleichstherapie mit den zugelassenen Biologica oder „small molecules“ genannt. Es liegen zudem keine Studien zu Mirikizumab vor, die für einen adjustierten oder historischen indirekten Vergleich zur sogenannten zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) geeignet sind. In ihrem Dossier stellt der pU fest, dass die dargestellten</p>	<p>Anhand der etablierten Therapiealgorithmen und zugelassenen Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende Aufteilung der Patientengruppen vorgenommen:</p> <p>a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen.</p> <p>b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen.</p> <p>Eine weitere Differenzierung der Patientenpopulation, im Sinne von Personen, die auf jegliche biologische Therapie versagt haben, wird aufgrund fehlender abgrenzender Kriterien sowie fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen.</p>

Stellungnehmer: **Prof. Dr. med. Oliver Bachmann & Prof. Dr. med. Andreas Sturm (für DGVS)**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnisse eindrücklich den patientenrelevanten Nutzen von Mirikizumab zeigen, dass aber aufgrund des placebokontrollierten Studiendesigns keine quantifizierbare Aussage über den Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der vom G-BA vergebenen ZVT möglich ist.</p> <p>Als erster zur Behandlung der CU zugelassener Vertreter der p19-Inhibitoren erweitert Mirikizumab unser therapeutisches Portfolio. Die innovativen Endpunkte „imperativer Stuhldrang“ und „endoskopisch-histologische Remission“, in denen Mirikizumab seine Wirksamkeit unter Beweis stellt, adressieren wichtige subjektive und objektive Therapieziele. Zur Positionierung von Mirikizumab im therapeutischen Algorithmus sind weitere Studien erforderlich, welche die relative Wirksamkeit und Verträglichkeit in Bezug auf andere Therapeutika, insbesondere den p40-Inhibitor Ustekinumab, zum Inhalt haben. Ohne Zweifel ist durch die Zulassung von Mirikizumab als weitere Behandlungsoption bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa von einem Zugewinn für den Patienten und Arzt auszugehen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: **Prof. Dr. med. Oliver Bachmann & Prof. Dr. med. Andreas Sturm (für DGVS)**

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Literatur

1. Ordas, I., et al., *Ulcerative colitis*. Lancet, 2012. **380**(9853): p. 1606-19.
2. Ghosh, S. and R. Mitchell, *Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey*. J Crohns Colitis, 2007. **1**(1): p. 10-20.
3. Kucharzik, T., et al., [Not Available]. Z Gastroenterol, 2023. **61**(8): p. 1046-1134.
4. Turner, D., et al., *STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD*. Gastroenterology, 2021. **160**(5): p. 1570-1583.
5. Noviello, D., et al., *The IL23-IL17 Immune Axis in the Treatment of Ulcerative Colitis: Successes, Defeats, and Ongoing Challenges*. Front Immunol, 2021. **12**: p. 611256.
6. Pastor-Fernandez, G., I.R. Mariblanca, and M.N. Navarro, *Decoding IL-23 Signaling Cascade for New Therapeutic Opportunities*. Cells, 2020. **9**(9).
7. Sewell, G.W. and A. Kaser, *Interleukin-23 in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Implications for Therapeutic Intervention*. J Crohns Colitis, 2022. **16**(Supplement\_2): p. ii3-ii19.
8. Hamza, T., J.B. Barnett, and B. Li, *Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications*. Int J Mol Sci, 2010. **11**(3): p. 789-806.
9. Tugues, S., et al., *New insights into IL-12-mediated tumor suppression*. Cell Death Differ, 2015. **22**(2): p. 237-46.
10. Al-Bawardy, B., R. Shivashankar, and D.D. Proctor, *Novel and Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Disease*. Front Pharmacol, 2021. **12**: p. 651415.
11. D'Haens, G., et al., *Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis*. N Engl J Med, 2023. **388**(26): p. 2444-2455.
12. *Fachinformation Mirikizumab*. 2023.
13. Travis, S., et al., *The Communicating Needs and Features of IBD Experiences (CONFIDE) Study: US and European Patient and Health Care Professional Perceptions of the Experience and Impact of Symptoms of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis*. Inflamm Bowel Dis, 2023.
14. Gordon, K.B., 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*. Lancet, 2018. **392**(10148): p. 650-661.
15. Peyrin-Biroulet, L., et al., *RISANKIZUMAB VERSUS USTEKINUMAB FOR PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE CROHN'S DISEASE: RESULTS FROM THE PHASE 3B SEQUENCE STUDY*. 2023.

## 5.12 Stellungnahme der Dr. Falk Pharma GmbH

Datum	06.11.2023
Stellungnahme zu	Mirikizumab (Omvoh®)
Stellungnahme von	<i>Dr. Falk Pharma GmbH</i> Leinenweberstrasse 5 79108 Freiburg

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Oktober 2023 eine Nutzenbewertung zu Mirikizumab (Omvoh®) von der Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mirikizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich ausschließlich auf das folgende / die folgenden Anwendungsgebiete von Mirikizumab, einem humanisierten monoklonalen IgG4-Antikörper gegen Interleukin-23 (Anti-IL-23), der selektiv an die p19-Untereinheit des humanen IL-23-Zytokins bindet. Mirikizumab ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.</li><li>• Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.</li></ul>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt:</p> <p><b>Fragestellung Teilpopulation 1:</b></p> <p>Mirikizumab ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation 1:</b></p> <p>Ein TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab</p> <p>Durch die Lilly Deutschland GmbH ergänzt: Filgotinib oder Ozanimod</p> <p><b>Fragestellung Teilpopulation 2:</b></p> <p>Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.</p> <p>Durch die Lilly Deutschland GmbH ergänzt:</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Ein TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod</li></ul> <p>b) <u>Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:</b></p>

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Filgotinib oder Ozanimod</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation 2:</b></p> <p>Ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder einen TNF-<math>\alpha</math>-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n).</p> <p>Das IQWiG sieht in beiden Fragestellungen (Teilpopulationen) keinen Zusatznutzen für Mirikizumab.</p> <p>Der pU sieht in beiden Teilpopulationen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p>Zur Beurteilung des Zusatznutzens durch den pU von Mirikizumab wurden die randomisierten und placebokontrollierten Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 in die Nutzenbewertung als bestverfügbare Evidenz einbezogen.</p> <p>Aufgrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Dossiereingang, beziehen sich die Angaben des pU im Dossier auf die alte zweckmäßige Vergleichstherapie in der Teilpopulation 2. Dies ist auch nicht weiter verwunderlich, eine Anpassung wäre nach Dossiereingang ohnehin nicht mehr möglich gewesen.</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Vedolizumab oder Ustekinumab oder Tofacitinib oder <b>Filgotinib oder Ozanimod</b> oder einen TNF-<math>\alpha</math>-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)</li></ul>

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Laut Verfahrensordnung „soll die Vergleichstherapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Für die Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie verweist der pU auf die aktuelle S3-Leitlinie für die Indikation Colitis ulcerosa.</p> <p>Diese empfiehlt sowohl die Januskinasen-Inhibitoren Tofacitinib und Filgotinib als auch Ozanimod als Therapieoptionen für erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.</p> <p>Das IQWiG erkennt diese Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht an. Eine Begründung dazu liefert das IQWiG nicht.</p> <p>Laut IQWiG sind die Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 jedoch nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu bewerten, da für Patient:innen unter Behandlung mit Placebo in den Studien eine aktive Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist. Die Studien sind somit nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu zeigen.</p>	<p><i>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vor allem den Änderungen in der aktualisierten S3-Leitlinie und den sich darauf beziehenden Stellungnahmen klinischer Experten Rechnung getragen. Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen. Dementsprechend werden Ozanimod für Patientengruppe a) und Filgotinib und Ozanimod für Patientengruppe b) als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen ergänzt.</p> <p>Während der gesamten 52-wöchigen Studienphase war gemäß der Studienprotokolle der Einsatz aller in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aufgeführten Wirkstoffe verboten. Die Studien sind somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>In der Gesamtschau ist damit für a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen und für b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein</p>

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Damit werden auch die positiven Ergebnisse aus den beiden LUCENT Studien ignoriert und fließen nicht in die Bewertung mit ein, obwohl diese im Versorgungsalltag durchaus eine therapeutische Relevanz haben könnten.</p> <p>Dies wären u.a.:</p> <p>Beim Anteil der Patient:innen mit endoskopischer Remission zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab.</p> <p>Für den Anteil der Patient:innen mit dauerhafter symptomatischer Remission zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab.</p> <p>In den LUCENT-Studien zeigte sich für den Anteil der Patient:innen mit kortikosteroidfreier Remission ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab.</p> <p>Hinsichtlich des Anteils der Patient:innen mit histologisch-endoskopischer mukosaler Remission (HEMR) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab.</p> <p>Dies bedeutet für die betroffenen Colitis ulcerosa-Patient:innen eine bedeutende Linderung oder sogar Freiheit von belastenden Krankheitssymptomen. Folglich besteht in der Nutzendimension Morbidität ein deutlicher, therapeutisch relevanter Nutzen von Mirikizumab.</p> <p>All diese positiven und patientenrelevanten Ergebnisse werden nach der Bewertung des gemeinsamen Bundesausschuss nicht in das</p>	<p>Biologikum (TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit aufweisen, ein Zusatznutzen für Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Arztinformationssystem (AIS) aufgenommen, sollte der G-BA der IQWiG Bewertung folgen. Dies hat auch zur Konsequenz, dass in manchen KVen von einer Verschreibung abgeraten wird. Der G-BA sollte dies in seiner Urteilsfindung berücksichtigen, bevor diese Therapieoption Patient:innen vorenthalten wird.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Keine Anmerkungen zu spezifischen Aspekten.	

## Literaturverzeichnis

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Mirikizumab (D-950)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 27. November 2023

von 12:02 Uhr bis 12:25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Lilly Deutschland GmbH (Lilly)**:

Frau Prof. Dr. Kretschmer  
Herr Dr. Maier  
Herr Bölz  
Frau Dr. Lehmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Dr. Klinge  
Herr Dr. Rosien

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)**:

Herr Prof. Dr. Bachmann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (Takeda)**:

Frau Dr. Schmerbach  
Herr Dr. Kudernatsch

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KGaA (AbbVie)**:

Frau Dr. Blees  
Frau Sander

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. (Boehringer)**:

Herr Cöster  
Frau Zalesiak

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD)**:

Herr Dykukha  
Frau Dr. Zeier

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Pfizer Pharma GmbH (Pfizer)**:

Frau Kulchytska  
Herr Klaus

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)**:

Frau Schmidt  
Frau Hohmann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Galapagos Biopharma Germany GmbH (Galapagos)**:

Frau Schedel  
Frau Helf

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Dr. Falk Pharma GmbH (Falk)**:

Herr Wittmann

Herr Erschig

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:02 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich hoffe, Sie verstehen mich jetzt. – Ja, ich sehe Nicken. Wir haben hier leichte technische Probleme.

Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA: Montagmorgen, Anhörungstag. Wir sind jetzt bei Mirikizumab, Markteinführung zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 19. Oktober dieses Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Lilly Deutschland GmbH Stellung genommen hat. Zum anderen haben als weitere pUs AbbVie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, Dr. Falk Pharma, Galapagos-Biopharma, MSD Sharp & Dohme, Pfizer Pharma und Takeda Stellung genommen, außerdem die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft als Fachgesellschaften beziehungsweise als AkdÄ sowie als Verbände der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Wir haben heute eine sehr stattliche Teilnehmerliste. Ich muss die Anwesenheit feststellen: Für Lilly ist Frau Kretschmer anwesend, zudem Herr Dr. Maier, Herr Bölz und Frau Dr. Lehmann. Für die AkdÄ sind Herr Dr. Klinge und Herr Dr. Rosien anwesend, für die DGVS ist Herr Professor Dr. Bachmann anwesend. Für Takeda sind Frau Dr. Schmerbach und Herr Dr. Kundernatsch anwesend. Für AbbVie sind Frau Dr. Blees und Frau Sander anwesend. Für Boehringer sind Herr Cöster und Frau Zalesiak anwesend.

Da sich Herr Dykukha und Frau Dr. Zeier nicht melden, machen wir da erst einmal ein Fragezeichen.

Für Pfizer sind Frau Kulchytska und Herr Klaus anwesend, für Bristol sind Frau Schmidt und Frau Hohmann anwesend, für Galapagos sind Frau Schedel und Frau Helf anwesend, für Dr. Falk sind Herr Wittmann und Herr Erschig anwesend, und für den vfa ist Herr Bussilliat anwesend. Ist sonst noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen worden ist? – Ist Herr Dykukha jetzt da? – Dann lassen wir ihn mit Fragezeichen; okay, alles klar.

Wer möchte für Lilly einführen? Ich vermute, das machen Sie, Frau Professor Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Genau, wie gewohnt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie haben das Wort, wie gewohnt.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, guten Morgen! Wir sind heute mit dem Wirkstoff Mirikizumab in der Indikation mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa bei Ihnen, und zwar für Patienten, für die die konventionellen Therapeutika oder die Biologikatherapie nicht mehr ausreichen.

Das Team, das für die Beantwortung Ihrer Fragen da ist, stellt sich jetzt gleich vor, damit Sie wieder Namen und Gesicht zusammenbringen können. Dafür übergebe ich zuerst an meine Kollegin Frau Lehmann.

**Frau Dr. Lehmann (Lilly):** Guten Tag, mein Name ist Tanja Lehmann. Ich arbeite im Bereich Market Access als HTA-Managerin, und ich bin für das Dossier zum Mirikizumab verantwortlich. Ich übergebe an meinen Kollegen Herrn Bölz.

**Herr Bölz (Lilly):** Guten Tag, mein Name ist Sebastian Bölz. Ich bin verantwortlich für die Gesundheitsökonomie bei Mirikizumab. Ich übergebe an meinen Kollegen Herrn Sebastian Maier.

**Herr Dr. Maier (Lilly):** Guten Tag, mein Name ist Sebastian Maier. Ich bin bei Lilly Deutschland medizinischerseits für Mirikizumab verantwortlich. Ich übergebe zurück an meine Kollegin Frau Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Vielen Dank. – Mein Name ist Beate Kretschmer. Ich leite die Abteilung Market Access.

Bei der Colitis ulcerosa handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Darmschleimhaut des Dickdarms. Die Erkrankung hat einen schubförmigen Verlauf, das heißt, es wechseln sich Phasen mit Symptomen und solche ohne Symptom ab. Verursacht wird diese Entzündung durch die überschießende Immunreaktion, vermittelt über proinflammatorische Zytokine, zum Beispiel Interleukin 23. Das Alter der Patienten liegt beim erstmaligen Auftreten ungefähr bei 15 bis 35 Jahren, was heißt: Die Patienten sind jung, berufstätig und wollen natürlich einen angstfreien Alltag erleben.

Die Hauptsymptome sind blutige, schleimige Durchfälle, eine hohe Stuhlfrequenz, Bauchschmerzen und Fatigue, alles für sich schon sehr belastend und für die Patienten äußerst unangenehm. Durch den imperativen Stuhldrang, die sogenannte Bowel Urgency, werden die Patienten allerdings zusätzlich enorm belastet.

Beim imperativen Stuhldrang handelt es sich um den plötzlichen und nicht aufschiebbaren Drang, den Darm zu entleeren. Ein Einhalten ist für die meisten Patienten nur bedingt möglich. Ist keine Toilette erreichbar, kommt es zu einer unkontrollierten Darmentleerung. Da ist es auch nicht verwunderlich, dass fast drei Viertel der Patienten angeben, Windeln und Einlagen zu tragen, um sich vor dieser Situation ein wenig zu schützen. Sie können sich sicherlich vorstellen, dass sich die Patienten schämen, sich hilflos und ohnmächtig fühlen und auch ausgegrenzt fühlen. Die Patienten sind psychisch hoch belastet und bewegen sich nur mit Angst außerhalb des Umkreises erreichbarer Toiletten – eine tragische Lebenseinschränkung.

Bisher stehen konventionelle Therapeutika wie das 5-ASA, Azathioprin und Glucocorticoide, aber auch Biologika wie Vedolizumab und TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und ebenso die JAK-Inhibitoren zur Verfügung. Die Therapieziele werden durch diese Therapeutika leider nur bedingt erreicht. Dadurch erklärt sich auch, dass viele Therapien in der Dosis eskaliert werden, in Einzelfällen bis zu 400 Prozent. Trotzdem gibt es eine hohe Therapieabbruchrate. In den ersten zwei Jahren brechen circa 90 Prozent der Patienten die Therapie ab. Auch weisen einige Therapeutika für einen Teil der Patienten Kontraindikationen auf. Dies gilt insbesondere für die TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und für Patienten mit Herzinsuffizienz. Es gibt daher einen großen Bedarf für weitere neue Therapieoptionen.

Mirikizumab ist ein Interleukin-23-Inhibitor und wirkt über die Hemmung des Zytokin-Signalweges. Man reguliert hier die proinflammatorischen Prozesse ein und normalisiert damit den Entzündungsprozess in der Darmschleimhaut. Für die Nutzenbewertung liegen Daten aus dem LUCENT-Phase-3-Studienprogramm vor und zeigen, dass Mirikizumab für Patienten eine hohe Bedeutung hat, indem es die klinischen und histologisch-endoskopischen Remissionsraten deutlich verbessert. Das heißt, die Entzündungsparameter in Blut, Stuhl und Gewebe normalisieren sich. Auch benötigen die Patienten keine Steroide mehr, um Entzündungsspitzen abzufangen. Dadurch kann die zusätzliche Belastung der Patienten mit steroidtypischen Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Osteoporose und Stimmungsschwankungen vermieden werden.

Die steroidfreie Remission ist *das* Ziel in den Leitlinien und deshalb als Wirksamkeitsendpunkt besonders hervorzuheben. Bisherige Therapien erreichen dies nur unzuverlässig. Auch zeigen Patienten, die mit konventionellen Therapeutika oder vorherigen Biologika austherapiert sind, unter Mirikizumab hierauf eine sehr hohe Ansprechrate von bis zu 80 Prozent. Eine Reinduktion der Therapie ist bei Mirikizumab im Vergleich zu anderen Biologika auch zulassungskonform möglich und erhöht gleichzeitig die Therapieflexibilität.

Zusätzlich wirkt Mirikizumab auch auf besonders emotional belastende Begleiterscheinungen der Erkrankung. Die Stuhlgangfrequenz normalisiert sich, es treten weniger Blutungen, rektale Blutungen und Bauchschmerzen auf, und, was besonders hervorzuheben ist, viele Patienten erreichen eine Remission des imperativen Stuhldrangs. Patienten können deshalb wieder

angstfrei etwas mit Familie und Freunden unternehmen, ohne das Gefühl von Hilflosigkeit und Scham. Sie können ihren Alltag bestreiten, ein Studium abschließen und sich beruflich weiterentwickeln. Einher geht dies alles mit einer besseren Lebensqualität und einem guten Sicherheitsprofil – was für Vorteile für diese psychisch stark belasteten Patienten!

Das heißt, Mirikizumab ist eine wichtige und hochwirksame Ergänzung im Therapieportfolio der Colitis ulcerosa. Es hat einen überzeugenden und beträchtlichen Nutzen für die Patienten, die mit konventionellen oder biologischen Therapeutika nicht mehr ausreichend therapiert werden können. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Einführung. – Meine erste Frage an die Kliniker, also an Herrn Bachmann und vielleicht auch an die AkdÄ: Wie haben wir uns die normale Versorgung von Personen mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa in Deutschland vorzustellen, die auf eine konventionelle Therapie oder die Biologikabehandlung unzureichend angesprochen haben, also in dem Bereich, in dem jetzt eben die Zulassung des in Rede stehenden Wirkstoffs vorstößt? Was macht man hier gemeinhin, den jetzt zu bewertenden Wirkstoff hinweggedacht? Wer könnte uns dazu etwas sagen? – Fangen wir mal mit Herrn Professor Bachmann an.

**Herr Prof. Dr. Bachmann (DGVS):** Statistisch geht man davon aus, dass ungefähr die Hälfte der Patienten mit Colitis ulcerosa einen komplizierteren Verlauf nehmen, also rezidivierende Schübe erleiden oder eine chronische Aktivität aufweisen. Ein größerer Teil dieser Patienten wird dann eine fortschrittliche Therapie benötigen, also einen Antikörper oder ein neues kleines Molekül, und wird es als Dauertherapie brauchen, um in eine Ruhephase der Erkrankung einzutreten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bachmann. – Gibt es Fragen? – Ja, ich sehe eine Wortmeldung von Frau Bickel, KBV. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Daran anschließend würde ich gerne noch einmal die Frage bezüglich des Stellenwertes von weiteren Wirkstoffen stellen, die wir bislang nicht in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt haben. Das sind die Wirkstoffe Filgotinib, Ozanimod und Upadacitinib. Wir haben ja zwei Patientengruppen gebildet, zum einen diejenigen, die auf eine konventionelle Therapie versagt haben, und zum anderen diejenigen, die auf eine biologische Therapie versagt haben. Würde man diese Wirkstoffe Filgotinib, Ozanimod und Upadacitinib mit aufnehmen, und wenn ja, in welche der Patientengruppen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Bachmann.

**Herr Prof. Dr. Bachmann (DGVS):** Ich finde einerseits die Auswahl des G-BA für die zweckmäßigen Vergleichstherapien schlüssig und andererseits auch die Tatsache, dass jetzt im Dossier noch Vergleichstherapien hinzugekommen sind, weil wir in letzter Zeit ja die Zulassung von verschiedenen neuen Therapien hatten. Und ja, diese Therapien ähneln sich sehr stark, was die untersuchten Patienten angeht, also hinsichtlich des Indikationsspektrums, der untersuchten Endpunkte und teilweise auch der Ergebnisse.

Die Auswahl der Therapien ist sehr komplex und richtet sich nach den verschiedensten Gesichtspunkten: Patientenalter, Lebenssituation, Begleiterscheinungen der Darmerkrankung und natürlich auch Wirtschaftlichkeit. Die Leitlinie gibt hierzu keine klare Maßgabe, sondern bietet erst einmal die Möglichkeit an, alle diese Therapien als mögliche Dauertherapie bei entsprechender Indikation einzuleiten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, Nachfrage, Ergänzung?

**Frau Bickel:** Mir ging es jetzt wirklich konkret um diese drei Wirkstoffe, die ich genannt habe, also um die Frage, ob es sachgerecht ist, dass wir diese noch nicht in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benennen, oder ob man sie aufführen sollte, also wirklich bezogen auf die Wirkstoffe Filgotinib, Ozanimod und Upadacitinib.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Bachmann.

**Herr Prof. Dr. Bachmann (DGVS):** Ja, ich finde es sinnvoll, diese Wirkstoffe mit zu berücksichtigen. Die Colitis-ulcerosa-Leitlinie ist ja auch als Living Guideline verfasst. Das heißt, den Neuzulassungen wird jeweils Rechnung getragen, und dementsprechend sind diese neuen Wirkstoffe, die erst vor Kurzem zugelassen wurden, auch an entsprechender Position in der Leitlinie aufgenommen worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Wir haben zum einen die Gruppe der Patienten, die auf konventionelle Therapien versagt haben, und zum anderen diejenigen, die dann quasi nochmals auf biologische Therapien versagt haben. Gilt das also für beide Patientengruppen oder beispielsweise nur für Gruppe 2?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Bachmann.

**Herr Prof. Dr. Bachmann (DGVS):** Tatsächlich erscheint mir das für beide Gruppen als sinnvoll, weil die Studien, die mit den jeweiligen Präparaten durchgeführt worden sind, auch jeweils beide Gruppen untersucht haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Okay, vielen Dank. Ich weiß nicht, ob noch ein weiterer Kliniker anwesend ist, der vielleicht noch etwas sagen könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe die AkdÄ; da sehe ich aber keine Wortmeldung. Dann Frau Schiller. – Ach so, ja; Herr Rosin hat sich gemeldet.

**Herr Dr. Rosien (AkdÄ):** Nein, ich wollte eben nur einen ganz kurzen Satz sagen, nämlich dass dem zuzustimmen ist, dass die Leitlinie bewusst offenlässt, dass man nach der individuellen Situation auswählt und das ganze Spektrum zur Verfügung hat. Insofern ist es auch richtig, dass Sie die anderen Substanzen noch erwähnt haben. Das hat Herr Professor Bachmann ja auch gerade ausgeführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Rosien. – Jetzt Frau Schiller, GKV-SV.

**Frau Dr. Schiller:** Ich würde gerne mit meiner ersten Frage da kurz anschließen, einerseits, um Folgendes klarzustellen: Upadacitinib ist bisher nicht in der Leitlinie aufgenommen, obwohl sie erst im Frühjahr aktualisiert wurde. Angesichts des Hinweises, dass es eine Living Guideline sei, die ja regelmäßig aktualisiert werde, wollte ich da noch einmal nachhaken. Also, das scheint mir hier noch nicht ganz dem aktuellen Stand zu entsprechen.

Andererseits, um an Frau Bickels Frage noch einmal anzuknüpfen: Sie haben jetzt gesagt, auch ohne vorheriges Versagen auf biologische Therapie haben die JAK-Inhibitoren ebenfalls direkt einen Stellenwert. Aber im Lichte des PRAC-Verfahrens wollte ich gerne auch noch einmal nachhaken und die Kliniker Folgendes fragen: Kann man, klinisch gesehen, hinsichtlich des Stellenwerts absichten? Hat das aktuell in der Versorgung denselben Stellenwert wie eine initiale biologische Therapie, oder sind sie dann doch eher als nachrangiger zu betrachten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Bachmann.

**Herr Prof. Dr. Bachmann (DGVS):** Ich würde sagen, grundsätzlich sind sie von der Wirksamkeit und vom Einsatzgebiet her durchaus sehr vergleichbar. Natürlich gibt es bestimmte Warnhinweise zu den JAK-Inhibitoren, die uns allen bekannt sind und die einen in der klinischen Praxis dazu führen, dass man die Therapie nicht nur nach der Wirksamkeit personalisiert, sondern auch nach dem patientenindividuellen Risiko, und dementsprechend dazu kommen wird, dass ein Teil der Patienten vielleicht nicht so gut für eine primäre Therapie mit neuen kleinen Molekülen geeignet ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung, Herr Rosien oder Herr Klinge? – Ich sehe nichts. Dann Frau Schiller noch mal, oder weitere Fragen, Nachfragen?

**Frau Dr. Schiller:** Danke für die Antwort auf die erste Frage. Ich hätte noch eine weitere Frage. Sie richtet sich aber an den pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Dr. Schiller:** Sie hatten im Eingangsstatement auch betont, wie groß die Belastung der Patienten mit dieser typischen Symptomatik ist. Meine Frage richtet sich darauf: Im Studienprogramm LUCENT war ursprünglich auch eine direkt vergleichende Studie vorgesehen, die dann vor Patienteneinschluss abgebrochen wurde. Könnten Sie kurz dazu ausführen, warum dies geschah, und auch, ob noch weitere vergleichende Untersuchungen geplant sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte das für den pU machen? – Frau Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Meine Kollegin Frau Lehmann hatte sich gemeldet; aber das scheint durchgegangen zu sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Wenn es okay ist, würde sie die Frage beantworten wollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, bitte schön. Dann geben wir es weiter.

**Frau Dr. Lehmann (Lilly):** Sie sprachen über die LUCENT-ACT-Studie, die wir nicht begonnen haben. Das hatte weder Wirksamkeitsgründe noch Sicherheitsgründe; es wurden auch keine Patienten eingeschlossen. Wir hatten für diese Studie einen innovativen Endpunkt vorgesehen, die histologische Remission, und es haben sich einfach neue wissenschaftliche Daten ergeben, weswegen das Studiendesign nicht mehr adäquat war. Deswegen wurde die Studie nicht durchgeführt, und es sind auch keine weiteren Studien geplant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann noch mal eine Nachfrage, Frau Schiller? – Weitere Fragen bzw. Nachfragen? – Keine?

**Frau Dr. Schiller:** Keine weiteren Fragen, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer hat Fragen? – Niemand mehr? Dann sind wir durch. – Frau Kretschmer, dann dürfen Sie noch mal.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ja, das war ja sehr kurz; so kurz war es noch nie: der Rekord der Kürze, die ich erlebt habe. Aber gut, wir fassen noch einmal zusammen. Herzlichen Dank für die Fragen, die Sie gestellt haben, Frau Bickel, Frau Schiller.

Ich glaube, aus meinen Ausführungen und auch dem, was Herr Professor Bachmann ergänzt hat, ist klar geworden, dass die Behandlung der Patienten mit der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa sehr patientenindividuell ist. Es hängt von vielen Parametern ab, so von den Entzündungsparametern: Was steht im Vordergrund? Der imperative Stuhldrang ist meines Erachtens ein sehr wichtiger Aspekt, bei dem wir mit Mirikizumab deutlich punkten und den Patienten Erleichterung verschaffen können, sodass sie wieder am Alltag teilnehmen können; denn es ist doch eine sehr, sehr belastende Situation, wenn man sich gar nicht mehr vor die Haustür bewegen kann.

Darüber hinaus haben wir diskutiert, dass weitere zweckmäßige Vergleichstherapien hinzugekommen sind. Auch da ist ausgeführt worden: Das ist ebenfalls sehr individuell. Man kann nicht abschichten, was zuerst und was danach kommt. Und meines Erachtens ist es, so wie wir es gerade von Herrn Bachmann gehört haben, auch hierbei wichtig, mit den Patienten in den Austausch zu gehen, zu gucken, wie seine Anamnese ist und welche Faktoren berücksichtigt werden müssen, sodass für beide Gruppen an der Stelle die weiteren neuen Produkte vielleicht als zVT in Frage kommen.

Den Patienten wird durch Mirikizumab eine weitere gute Therapieoption zur Verfügung gestellt, und das bei einem sehr, sehr guten Sicherheitsprofil, was wirklich äußerst selten ist.

Damit werden die Patienten in der Zukunft sicherlich von dieser weiteren Therapieoption sehr gut profitieren können. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön, Frau Professor Kretschmar, an Sie und Ihr Team, danke an Herrn Professor Bachmann, Herrn Rosien und Herrn Klinge, die Letzteren von der AkdÄ. Wir können an dieser Stelle diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Bis zur nächsten Anhörung um 13:30 Uhr unterbreche ich die Sitzung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:25 Uhr



**2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2021-B-388 Mirikizumab**

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Mirikizumab

#### Mittelschwere bis schwere Colitis Ulcerosa

##### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*siehe Übersicht II.* Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Patientenindividuell: Operation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Escherichia coli:

- ausgenommen vom Verordnungsausschluss nach AM-RL; Anlage III; Nr. 22: Escherichia coli Stamm Nissle 1917 nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin
- E. coli Stamm Nissle 1917 (Mutaflor®) gem. Anlage I d. AM-RL (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)), Ziffer 16: „E. coli Stamm Nissle 1917 nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin

Verfahren nach § 35a SGB V:

- Vedolizumab (Beschluss vom 08.01.2015)
- Tofacitinib (Beschluss vom 21.02.2019)
- Filgotinib (Beschlussfassung Mitte Mai 2022)
- Ozanimod (Beschlussfassung Anfang Juni 2022)

Verfahren nach § 35 Abs.1 SGB V:

- Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX: Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V (Beschluss vom 17.11.2017)

**I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA**

**Mirikizumab  
Mittelschwere bis schwere Colitis Ulcerosa**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

	Verfahren nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nummer 6 und Absatz 6 in Verbindung mit § 138 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch SGB V: Heilmittel-Richtlinie/2.Teil Heilmittelkatalog: 4 Sonstige Erkrankungen: vorrangige Heilmittel: Bindegewebsmassage, Colonmassage; ergänzendes Heilmittel: Wärmetherapie (Beschluss vom 19.05.2011)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mirikizumab	<p><u>geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u>            „indiziert für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver colitis Ulcerosa“            Mirikizumab ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle oder biologische Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.</p>
<b>Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren</b>	
Infliximab L04AB02 generisch z.B. REMICADE®	<p>[...] <u>Colitis ulcerosa</u>            Remicade [oder Remsima®; Inflectra®] ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.</p> <p>...Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen Remicade ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.            [Stand FI: September 2019]</p>
Adalimumab L04AB04 Humira®	<p>[...] <u>Colitis ulcerosa</u>            Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf die konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.            [Stand FI: November 2019]</p>
Golimumab L04AB04 Simponi®	<p>[...] <u>Colitis ulcerosa (CU)</u>            Simponi ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.            „Therapieansprechen:“</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Den verfügbaren Daten zufolge wird ein klinisches Ansprechen auf die Therapie üblicherweise innerhalb von 12 bis 14 Behandlungswochen (d. h. nach 4 Dosen) erzielt. Die Fortführung der Behandlung ist bei Patienten, bei denen innerhalb dieser Zeit kein therapeutischer Nutzen belegt werden kann, zu überdenken.  
[Stand FI: Feb 19]

### Integrin-Inhibitor

Vedolizumab  
L04AA33  
ENTYVIO®

Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF $\alpha$ )-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.  
*„Therapieansprechen:“*  
Bei Patienten mit Colitis ulcerosa sollte die Fortsetzung der Therapie sorgfältig überdacht werden, wenn bis Woche 10 keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind.  
[Stand FI: Feb 19]

### JAK-Inhibitor

Tofacitinib  
L04AA29  
Xelanz®

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.  
[Stand FI: Januar 2020]

Filgotinib  
L04AA45  
Jyseleca®

Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.  
[Stand FI: Nov. 2021]

### Interleukin-Inhibitor

Ustekinumab  
L04AC05.  
Stelara®

STELARA ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.  
[Stand FI: Februar 2020]

### Weitere

Ozanimod  
L04AA38

Zeposia ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Zeposia®	[Stand FI: Nov. 2021]
<b>5- Aminosalicylsäuren</b>	
Mesalazin A07EC02 generisch z.B. Asacol Tab.	Asacol wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 zur: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung akuter Schübe der Colitis ulcerosa.</li> <li>• Langzeitbehandlung der Colitis ulcerosa zur Vermeidung eines Rezidivs.</li> </ul> [Stand FI: Jan 19]
Sulfasalazin A07EC01 Colo-Pleon® Tabl.	Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa [...] [Stand FI: März 16]
Olsalazin A07EC03 Dipentum® Tabl.	Leichte und mittelschwere Schübe der akuten Colitis ulcerosa. Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa. [...] [Stand FI: Sept 14]
<b>Immunsuppressiva</b>	
Azathioprin L04AX01 generisch z.B. Azathioprin- ratiopharm®	Azathioprin ist in Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten, die Steroide nicht vertragen, die steroidabhängig sind oder bei denen trotz hochdosierter Behandlung mit Steroiden keine ausreichende oder nachhaltige therapeutische Wirkung erzielt werden kann, angezeigt: <p>[...]</p> – schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) [Stand FI: Juni 18]
<b>Kortikosteroide</b>	
Budesonid A07EA06 Generisch z.B. Budenofalk® Rektalschaum	(topisch) Akutbehandlung der Colitis ulcerosa, die auf das Rektum und das Colon sigmoideum beschränkt ist. [Stand FI: Mai 17]
Budesonid A07EA09 Generisch	(systemisch) Einleitung der Remission bei erwachsenen Patienten mit leichter bis masig schwerer Colitis ulcerosa, wenn die Behandlung mit 5-ASA nicht ausreicht. [Stand FI: Feb 18]

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>z.B. Cortiment® Retardtabl.</p>	
<p>Hydrocortison- acetat Colifoam® H02AB09 Rektalschaum</p>	<p>(topisch) Entzündliche Erkrankungen im unteren Dickdarmbereich wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn und Proktosigmoiditis. [Stand FI: Dez 17]</p>
<p>Prednison H02A B07 generisch z.B. Prednison- ratiopharm® 5 mg Tabletten</p>	<p>Prednison-ratiopharm® 5 mg Tabletten ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: (Dosierungsschemata [DS]: a – d siehe Abschnitt 4.2). [...] <u>Gastroenterologie/Hepatology:</u> • Colitis ulcerosa (DS: b – c)</p>
<p>Prednisolon H02AB06 generisch z.B. Prednisolon acis Tab.</p>	<p>Prednisolon acis ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: (Dosierungsschemata [DS]: a – d siehe Abschnitt 4.2). [...] <u>Gastroenterologie/Hepatology:</u> • Colitis ulcerosa (DS: b – c)</p>
<p>Methylprednisolon H02AB04 generisch z.B. Methylprednisolon JENAPHARM®</p>	<p>Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: [...] Magen-Darm-Erkrankungen: – Colitis ulcerosa,</p>
<p>Betamethason A07EA04 generisch</p>	<p>(topisch) Linksseitige Colitis ulcerosa im unteren Darmbereich</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

z.B. Betnesol Rektal-  
Instillation

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2021-B-388 (Mirikizumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 7. Dezember 2021

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	9
3.3 Leitlinien.....	21
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	46
Referenzen .....	49

## Abkürzungsverzeichnis

5-ASA	5-aminosalicylic acid
6-MP	6-mercaptopurine
ASUC	Acute severe ulcerative colitis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CD	Crohn's disease
CI	Konfidenzintervall
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of recommendations, assessment, development and evaluation
HR	Hazard Ratio
IFX	Infliximab
IPAA	Ileal pouch anal anastomosis
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	Janus kinase
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MS-IBD	Moderate to severe inflammatory bowel disease
MTX	Methotrexate
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PRESS	Peer Review of Electronic Search Strategies
RCT	Randomized controlled trial/s
RoB	Risk of bias
RR	Relatives Risiko
(S)AE	(Serious) adverse event/s
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	Systematic Review
TNF	Tumornekrosefaktor
TRIP	Turn Research into Practice Database
UC	ulcerative colitis
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Indikation laut Anwendungsgebiet: Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle oder biologische Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Indikation Evidenzsynopse: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa.

*Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Colitis ulcerosa* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 18.11.2020 durchgeführt, die folgende am 10.11.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1713 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 21 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

---

**Davies SC et al., 2020 [5].**

Oral Janus kinase inhibitors for maintenance of remission in ulcerative colitis.

#### **Fragestellung**

The primary objective was to assess the efficacy and safety of oral JAK inhibitors for the maintenance of remission in participants with quiescent UC.

#### **Methodik**

##### Population:

- Participants of all ages with quiescent UC, as defined by a combination of clinical, endoscopic, radiographic or histological criteria, were considered for inclusion.

##### Intervention:

- JAK inhibitor

##### Komparator:

- placebo or an active comparator

##### Endpunkte:

- the proportion of participants who failed to maintain clinical remission (as defined by the included studies).
- proportion of participants who failed to maintain clinical response (as defined by the included studies)
- the proportion of participants who failed to maintain endoscopic remission (as defined by the included studies)
- the proportion of participants who failed to maintain endoscopic response (as defined by the included studies)
- disease-specific quality of life, adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs), and withdrawal due to AEs

##### Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the following databases from inception to 20 September 2019: MEDLINE, Embase, CENTRAL, and the Cochrane IBD Group Specialized Register, WHO trials registry and clinicaltrials.gov. References and conference abstracts were searched to identify additional studies.

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

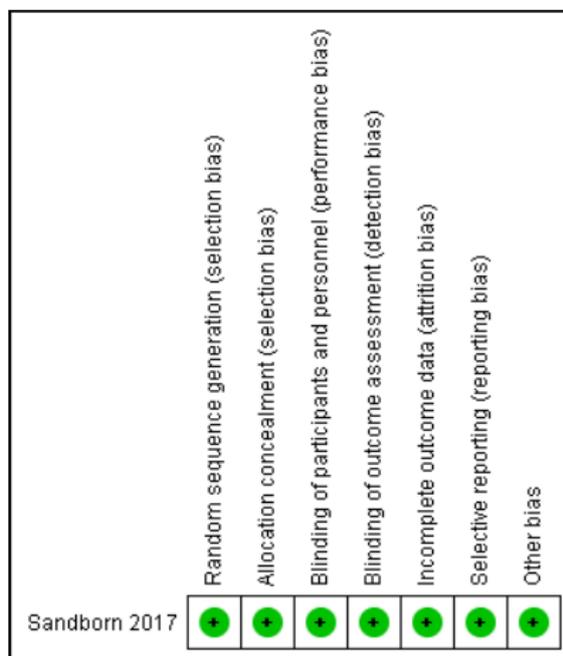
- 1 study

### Charakteristika der Population:

- Sandborn 2017 included three phase 3, randomized, doubleblind, placebo-controlled trials of tofacitinib in the treatment of adults with moderate-to-severe ulcerative colitis (UC) (N = 593 participants). Participants were required to have an overall Mayo score of 6 to 12, with a rectal bleeding sub-score of 1 to 3 and an endoscopic sub-score of 2 or 3. OCTAVE 1 and OCTAVE 2 randomly assigned patients with active UC to receive induction therapy with 10 mg twice daily of tofacitinib or placebo for eight weeks. Patients who responded to treatment then had the opportunity to take part in the OCTAVE SUSTAIN trial where they were randomly assigned to receive maintenance therapy of tofacitinib (5 mg or 10 mg twice daily) or placebo for 52 weeks.

### Qualität der Studien:

Figure 2. 'Risk of bias' summary: review authors' judgements about each 'Risk of bias' item for each included study.



### Studienergebnisse:

- One RCT (593 participants) including patients with moderately to severely active UC met the inclusion criteria. Patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive maintenance therapy with tofacitinib at 5 mg twice daily, 10 mg twice daily or placebo for 52 weeks. The primary endpoint was remission at 52 weeks and the secondary endpoints included mucosal healing at 52 weeks, sustained remission at 24 and 52 weeks and glucocorticosteroid-free remission. This study was rated as low risk of bias. The study reported on most of the prespecified primary and secondary outcomes for this review including clinical remission, clinical response, endoscopic remission, AEs, SAEs and withdrawal due to AEs. However, the included study did not report on endoscopic response or disease-specific quality of life.
- Sixty-three per cent (247/395) of tofacitinib participants failed to maintain clinical remission at 52 weeks compared to 89% (176/198) of placebo participants (RR 0.70, 95% CI 0.64 to 0.77; high-certainty evidence). Forty-three per cent (171/395) of tofacitinib participants failed to maintain clinical response at 52 weeks compared to 80% (158/198) of placebo participants (RR 0.54, 95% CI 0.48 to 0.62; high-certainty evidence). Eighty-four per cent (333/395) of tofacitinib participants failed to maintain endoscopic

remission at 52 weeks compared to 96% (190/198) of placebo participants (RR 0.88, 95% CI 0.83 to 0.92; high-certainty evidence).

- AEs were reported in 76% (299/394) of tofacitinib participants compared with 75% (149/198) of placebo participants (RR 1.01, 95% CI 0.92 to 1.11; high-certainty evidence). Commonly reported AEs included worsening UC, nasopharyngitis, arthralgia (joint pain) and headache. SAEs were reported in 5% (21/394) of tofacitinib participants compared with 7% (13/198) of placebo participants (RR 0.81, 95% CI 0.42 to 1.59; low-certainty evidence). SAEs included non-melanoma skin cancers, cardiovascular events, cancer other than non-melanoma skin cancer, Bowen's disease, skin papilloma and uterine leiomyoma (a tumour in the uterus). There was a higher proportion of participants who withdrew due to an AE in the placebo group compared to the tofacitinib group. Nine per cent (37/394) of participants taking tofacitinib withdrew due to an AE compared to 19% (37/198) of participants taking placebo (RR 0.50, 95% CI 0.33 to 0.77; moderate-certainty evidence). The most common reason for withdrawal due to an AE was worsening UC. The included study did not report on endoscopic response or on mean disease-specific quality of life scores.

**Summary of findings for the main comparison. Tofacitinib compared to placebo for maintenance of remission in ulcerative colitis**

<b>Tofacitinib compared to placebo for maintenance of remission in ulcerative colitis</b>						
<b>Patient or population:</b> participants with quiescent ulcerative colitis						
<b>Setting:</b> outpatient						
<b>Intervention:</b> tofacitinib (5 mg/10 mg)						
<b>Comparison:</b> placebo						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with Tofacitinib				
Failure to maintain clinical remission (5 mg/10 mg)	Study population		RR 0.70 (0.64 to 0.77)	593 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Clinical remission was defined as a total Mayo score of ≤2, with no sub score ≥1 and a rectal bleeding sub score of 0
Follow-up: 52 weeks	889 per 1,000	622 per 1,000 (569 to 684)				
Failure to maintain clinical response (5 mg/10 mg)	Study population		RR 0.54 (0.47 to 0.62)	593 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Clinical response was defined as a decrease from induction-trial baseline in the total Mayo score of at least 3 points and at least 30%, with an accompanying decrease in the rectal bleeding sub score or 0 or 1
Follow-up: 52 weeks	798 per 1,000	431 per 1,000 (375 to 495)				
Failure to maintain endoscopic remission (5 mg/10 mg)	Study population		RR 0.88 (0.83 to 0.92)	593 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Endoscopic remission was defined as a Mayo endoscopic sub score of 0
Follow-up: 52 weeks	960 per 1,000	844 per 1,000 (796 to 883)				
Adverse events (5 mg/10 mg)	Study population		RR 1.01 (0.92 to 1.11)	592 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Adverse events include worsening of ulcerative colitis, nasopharyngitis, arthralgia and headache
Follow-up: 52 weeks	753 per 1,000	760 per 1,000 (692 to 835)				
Serious adverse events (5 mg/10 mg)	Study population		RR 0.81 (0.42 to 1.59)	592 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ LOW <sup>1</sup>	Serious adverse events include cancer, intestinal perforation and cardiovascular events
Follow-up: 52 weeks	66 per 1,000	53 per 1,000 (28 to 104)				
Withdrawals due to adverse events (5 mg/10 mg)	Study population		RR 0.50 (0.33 to 0.77)	592 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE <sup>2</sup>	Adverse events leading to withdrawal include worsening of ulcerative colitis
Follow-up: 52 weeks	187 per 1,000	93 per 1,000 (62 to 144)				

\*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

**GRADE Working Group grades of evidence**  
**High certainty:** we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.  
**Moderate certainty:** we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.  
**Low certainty:** our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.  
**Very low certainty:** we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

<sup>1</sup> Downgraded two levels due to very serious imprecision (34 events)

<sup>2</sup> Downgraded one level due to serious imprecision (74 events)

### **Fazit der Autoren**

High-certainty evidence suggests that tofacitinib is superior to placebo for maintenance of clinical and endoscopic remission at 52 weeks in participants with moderate-to-severe UC in remission. The optimal dose of tofacitinib for maintenance therapy is unknown. High-certainty evidence suggests that there is no increased risk of AEs with tofacitinib compared to placebo. However, we are uncertain about the effect of tofacitinib on SAEs due to the low number of events. Further studies are required to look at the long-term effectiveness and safety of using tofacitinib and other oral JAK inhibitors as maintenance therapy in participants with moderate-to-severe UC in remission.

### *Kommentare zum Review*

Es liegt ein weiterer SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Taneja et al., 2021 [20]

Fazit der Autoren: In conclusion, our meta-analysis demonstrates that the effectiveness and safety of tofacitinib in moderate-severe UC is consistent with data from OCTAVE clinical trials. Notably, the clinical response rates after induction did not differ among biologic naive versus biologic-experienced patients. While we noted a nonsignificant dose-dependent increase in AEs, no new safety events were observed. Most studies reported short-term efficacy and safety outcomes. Further long-term studies of tofacitinib use in UC are needed to better define the maintenance of efficacy and to identify any late emerging safety signals.

## 3.2 Systematische Reviews

---

### **Singh S et al., 2020 [18].**

First- and Second-line Pharmacotherapies for Patients with Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis.

#### **Fragestellung**

[...] compared the efficacy and safety of different first-line (biologic-naïve) and second-line (prior exposure to tumor necrosis factor [TNF] antagonists) agents for treatment of moderate to severely active ulcerative colitis in a systematic review and network meta-analysis.

#### **Methodik**

##### Population:

- adults with moderate to severe ulcerative colitis who were either treatment-naïve (first-line) or previously exposed to TNF $\alpha$  antagonists (second-line)

##### Intervention:

- TNF antagonists, vedolizumab, tofacitinib, or ustekinumab, as first-line or second-line agents

##### Komparator:

- placebo or another active agent

##### Endpunkte:

- induction and maintenance of remission and endoscopic improvement; safety outcomes were serious adverse events and infections

##### Recherche/Suchzeitraum:

- searched publication databases through September 30, 2019

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane/GRADE

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 RCTs of first-line agents (in biologic-naïve patients), and 7 RCTs of second-line agents (in patients with prior exposure to TNF $\alpha$  antagonists), in patients with moderate-severe ulcerative colitis.

##### Charakteristika der Population:

- Median 40% (interquartile range, 30-50) patients were treated with concomitant immunomodulators and 51% (interquartile range, 45-57) were on corticosteroids at baseline.

##### Qualität der Studien:

- Overall, the studies were deemed to be at low risk of bias, and all included studies were industry-sponsored.

### Studienergebnisse:

- Second-line Pharmacotherapy for Moderate-Severe Ulcerative Colitis

Direct meta-analysis:

- tofacitinib and ustekinumab, but not adalimumab or vedolizumab, were superior to placebo for induction of clinical remission.
- tofacitinib and ustekinumab, but not vedolizumab or adalimumab, were superior to placebo for induction of endoscopic improvement

Network Meta-Analysis:

- In patients with prior exposure to TNF antagonists, ustekinumab (SUCRA,0.87) and tofacitinib (SUCRA,0.87) were ranked highest for induction of clinical remission and were superior to vedolizumab (OR vs ustekinumab, 5.99; 95% CI, 1.13–31.76 and OR vs tofacitinib, 6.18; 95% CI, 1.003–8.00; moderate confidence in estimates) and adalimumab (OR vs ustekinumab, 10.71; 95% CI, 2.01–57.20 and OR vs tofacitinib, 11.05; 95% CI, 1.79– 68.41; moderate confidence in estimates). Vedolizumab had lowest risk of infections (SUCRA, 0.81), followed by ustekinumab (SUCRA, 0.63) in maintenance trials.

### **Fazit der Autoren**

In a systematic review and network meta-analysis, we found infliximab to be ranked highest in biologic-naïve patients, and ustekinumab and tofacitinib were ranked highest in patients with prior exposure to TNF antagonists, for induction of remission and endoscopic improvement in patients with moderate to severe ulcerative colitis. More trials of direct comparisons are needed to inform clinical decision-making with greater confidence.

---

### **Choy MC et al., 2019 [3].**

Systematic Review and Meta-analysis: Optimal Salvage Therapy in Acute Severe Ulcerative Colitis.

#### **Fragestellung**

to examine the impact of infliximab dosage and intensification on colectomy-free survival in acute severe ulcerative colitis.

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients were hospitalized or had acute severe flares of UC refractory to oral or intravenous (IV) corticosteroids

##### Intervention:

- IFX as rescue therapy

##### Komparator:

- Not mentioned (see results)

##### Endpunkte:

- primary outcome: colectomy-free survival at 3 months after commencement of IFX therapy
- Secondary outcomes: colectomy-free survival survival at 1 and 12 months, adverse drug events, mortality, and postoperative complications

- In all studies, cases were representative of hospitalized steroid-refractory ASUC, and colectomy was utilized as an objective outcome measure

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/MEDLINE, EMBASE, and CENTRAL databases from January 1999 to July 2018

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach / Newcastle Ottawa Scale

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Forty-one cohorts (n = 2158 cases)
- 5 RCTs, 30 retrospective and 6 prospective observational cohorts
- Of the 5 RCT populations, 3 reported on IFX vs placebo and 2 reported on IFX vs cyclosporine
- Only the IFX-treated arms from these RCTs were extracted for this review. Additional data were obtained from 12 studies by correspondence

#### Qualität der Studien:

- the majority of studies were uncontrolled with respect to case selection and disease severity on admission. There were recurrent issues of incomplete outcome reporting and inconsistency in reporting of relevant data (demographics/biochemistry and complication rates). A quality assessment utilizing the Newcastle Ottawa Scale and the Cochrane risk of bias table demonstrated that the majority of included studies in the meta-analysis were of poor quality.

#### Studienergebnisse:

- Overall colectomy-free survival with infliximab salvage was 79.7% (95% confidence interval [CI], 75.48% to 83.6%) at 3 months and 69.8% (95% CI, 65.7% to 73.7%) at 12 months.
- Colectomy-free survival at 3 months was superior with 5-mg/kg multiple ( $\geq 2$ ) doses compared with single-dose induction (odds ratio [OR], 4.24; 95% CI, 2.44 to 7.36;  $P < 0.001$ ). However, dose intensification with either high-dose or accelerated strategies was not significantly different to 5-mg/kg standard induction at 3 months despite being utilized in patients with a significantly higher mean C-reactive protein and lower albumin levels.

### **Fazit der Autoren**

In conclusion, IFX 5-mg/kg multiple-dose induction is effective as medical salvage therapy for ASUC. Although our data do not presently demonstrate the superiority of dose intensification over standard induction, it remains to be seen whether a dose-intensified strategy can further reduce the risk of colectomy when applied uniformly to all patients. However, this approach risks overtreating patients who are destined for a favorable outcome at the expense of increased costs and potential morbidity. Prospective RCTs comparing dose-intensified with standard-dose therapy in ASUC are both planned<sup>71</sup> and underway (PREDICT UC; Clinicaltrials.gov: NCT02770040), which may provide more clarity, allow the generation of precise risk profiles, and facilitate prediction of outcome for patients who present with this highly challenging clinical condition.

---

**Damiao A et al., 2019 [4].**

Conventional therapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: A systematic literature review.

**Fragestellung**

To investigate the effectiveness of conventional therapy for MS-IBD.

**Methodik**

- adult patients with MS-IBD, including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC).

Intervention/Komparator:

- Comparative or single arm studies
- Conventional therapy: Corticosteroids (prednisone, hydrocortisone, budesonide, prednisolone, dexamethasone), 5-aminosalicylic acid (5-ASA) derivatives (mesalazine and sulfasalazine) and immunosuppressants [azathioprine (AZA), methotrexate (MTX), mycophenolate, cyclosporine, tacrolimus, 6-mercaptopurine (6-MP)]

Endpunkte:

- Primary: clinical remission (induction or maintenance), clinical response and mucosal healing<sup>27</sup> were considered eligible (7 meta-analyses, 20 individual studies)
- Secondary: fecal calprotectin, hospitalization, death and surgeries

Recherche/Suchzeitraum:

- in July 2017 through the Cochrane Collaboration, MEDLINE, and LILACS databases The quality of the evidence was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation criteria for each selected study

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of the evidence was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation criteria for each selected study

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 27 were considered eligible (7 meta-analyses, 20 individual studies)

Qualität der Studien:

- Most of the twenty individual studies retrieved contained a low or very low quality of evidence.

Studienergebnisse:

- **Induction of clinical remission in ulcerative colitis:** Chande et al, evaluated MTX versus placebo (RR: 0.96; 95%CI: 0.58-1.59), 6-MP (RR: 0.74; 95%CI: 0.43-1.29), and 5-ASA (RR: 2.33; 95%CI: 0.66-3.64) in UC, with no statistically significant difference. Baumgart et al, and Lasa et al, indicated numerical superiority of tacrolimus versus placebo for induction of clinical remission in UC [odds ratio (OR): 2.27; 95%CI: 0.35-14.75; RR: 0.91; 95%CI: 0.82-1.00, respectively], but the results did not reach statistical significance due to the small number of enrolled patients.
- **Maintenance of clinical remission in ulcerative colitis:** Only one meta-analysis fulfilled the eligibility criteria for clinical remission maintenance, and that analysis showed no

statistically significant difference between MTX and placebo (RR: 0.64; 95%CI: 0.28-1.45), 5-ASA (RR: 1.12; 95%CI: 0.06-20.71) or 6-MP (RR: 0.22; 95%CI: 0.03-1.45) in UC.

- **Induction of clinical response in ulcerative colitis:** Komaki et al, Baumgart et al, and Lasa et al showed the superiority of tacrolimus versus placebo for clinical response in UC (RR: 4.61; 95%CI: 2.09-10.17; OR: 8.66; 95%CI: 1.79-42.00; RR: 0.58; 95%CI: 0.45-0.73, respectively). Narula et al, compared IFX versus cyclosporine in patients with UC. The clinical response rates for cyclosporine and IFX were 41.7% vs 43.8% in RCTs and 55.4% vs 74.8% in non-RCTs (OR: 2.96; 95%CI: 2.12-4.14).
- **Maintenance of clinical response in Crohn's disease and ulcerative colitis:** No metaanalysis was found concerning the maintenance of clinical response in CD or UC.
- **Mucosal healing: For mucosal healing induction in UC,** one meta-analysis showed a favorable mucosal healing rate with tacrolimus versus placebo (RR: 0.59; 95%CI: 0.46-0.74) in a 12-wk horizon analysis. When compared to IFX in CD, AZA was not favorable for induction of mucosal healing during a follow-up period of 26 wk.

#### Meta-analysis for secondary outcomes: Qualitative review

- For secondary outcomes, no meta-analysis was found to evaluate fecal calprotectin, hospitalization or death specifically. For colectomy, two meta-analyses for UC were retrieved. The first revealed a 0% colectomy rate in both the tacrolimus and placebo arms. In Narula *et al.* colectomy rates at 3 mo in RCTs did not achieve a significant difference between cyclosporine and IFX, with pooled 3-mo colectomy rates of 26.6% for IFX and 26.4% for cyclosporine. Among non-RCTs, the pooled 3-mo colectomy rate was 24.1% for IFX and 42.5% for cyclosporine (no significant difference between the two groups). Colectomy rates at 12 mo did not show any significant difference between the two groups in RCTs. The 12-mo colectomy rate was significantly lower for IFX in non-RCTs (20.7% for IFX vs 36.8% for cyclosporine; pooled OR: 0.42; 95%CI: 0.22-0.83).

#### Individual studies: Qualitative review

- Most of the twenty individual studies retrieved contained a low or very low quality of evidence.

#### **Fazit der Autoren**

In conclusion, there are few studies evaluating objective outcomes in MS-IBD with conventional therapy, especially for remission maintenance, mucosal healing and fecal calprotectin. Additionally, the quality of existing studies is mainly very low or low. As conventional therapies are usually the main treatment for MS-IBD, robust researches are required to enhance the evidence on their effectiveness because they are currently prescribed to many IBD patients.

---

#### **Bonovas S et al., 2018 [1].**

Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis.

#### **Fragestellung**

To comparatively assess efficacy and harm of tofacitinib and biologics (infliximab, adalimumab, golimumab and vedolizumab) in adult patients not previously exposed to TNF antagonists.

## **Methodik**

### Population:

- Patients with moderate-to-severe UC

### Intervention/Komparator:

- Tofacitinib or biologics as induction and/or maintenance therapy

### Endpunkte:

- clinical response, clinical remission, mucosal healing, both at the end of induction and at completion of each trial's maintenance phase, AEs

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Scopus, clinical trial registries, regulatory authorities' websites and major conference proceedings, through August 2017

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

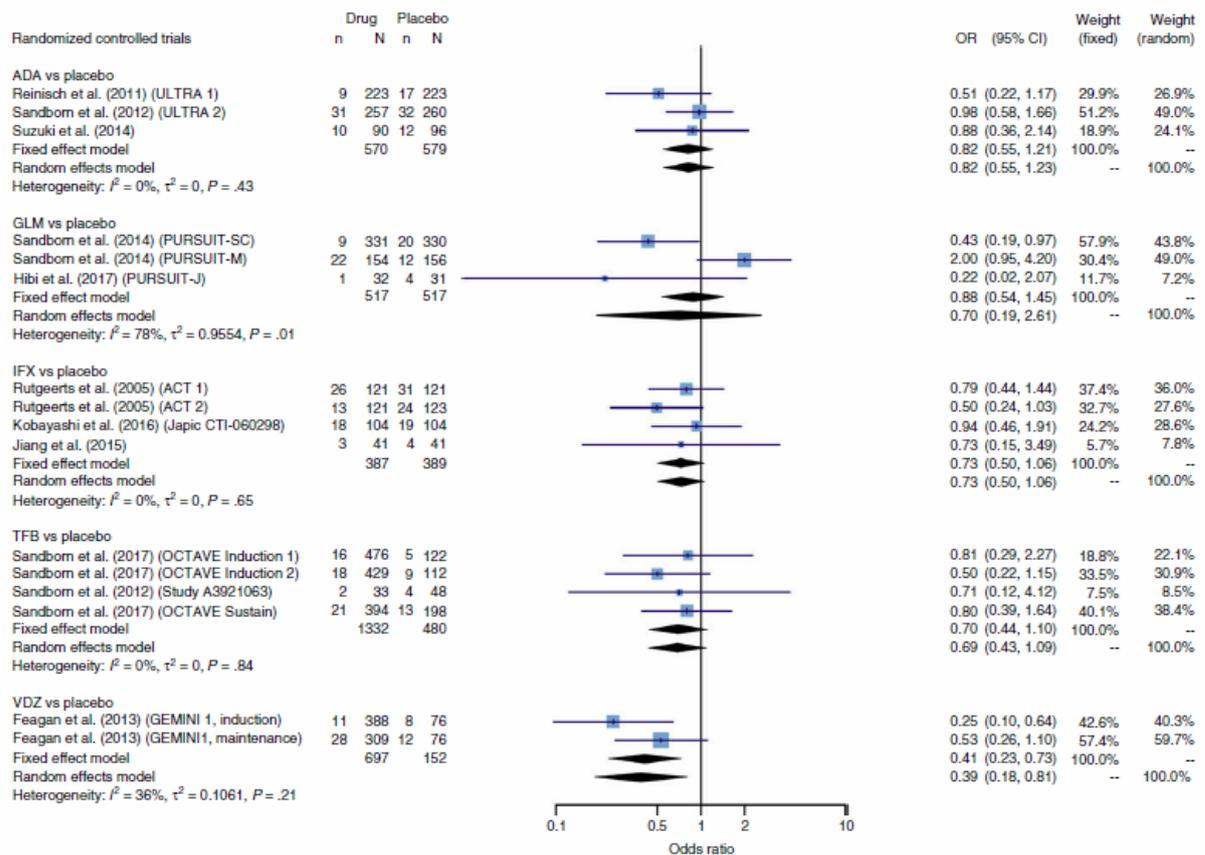
- 15 randomised, double-blind, placebo-controlled trials (n = 3130)
- There were no head-to-head trials

### Qualität der Studien:

- The assessment of the RCTs, using the Cochrane Collaboration's tool, revealed low RoB across the induction trials and high RoB in the whole group of maintenance studies

### Studienergebnisse:

- All treatments are superior to placebo.
- Indirect treatment comparisons showed that infliximab is better than adalimumab (OR: 2.01, 95% CI: 1.36-2.98) and golimumab (1.67, 1.08-2.59) in clinical response, better than adalimumab (2.10, 1.21-3.64) in clinical remission, and better than adalimumab (1.87, 1.26-2.79) and golimumab (1.75, 1.13-2.73) in mucosal healing.
- No indirect comparisons between tofacitinib and biologics reached statistical significance.
- Nine studies (n = 1776) contributed maintenance data showing that all treatments have higher clinical efficacy than placebo.
- Safety analyses indicated no increased rates of adverse events for the treatments under evaluation (except for infliximab), while vedolizumab may have an advantage regarding the occurrence of serious adverse events.



**FIGURE 5** Serious adverse events in moderate-to-severe ulcerative colitis: forest plot. ADA, adalimumab; GLM, golimumab; IFX, infliximab; OR, odds ratio; TFB, tofacitinib; VDZ, vedolizumab

## Fazit der Autoren

This evidence together with other issues, such as costs and patient values, needs and preferences, should be considered to inform clinical decision-making. Nevertheless, further high-quality research (head-to-head comparisons, real-life clinical studies and pharmacoeconomic assessments) is warranted to confirm and extend these findings, and establish the best therapeutic options for UC patients.

## Kommentare zum Review

- the lack of head-to head trials increases the uncertainty of results
- the network was restricted to patients not previously exposed to TNF antagonists
- the maintenance trials included in our review are at high RoB for incomplete outcome data

## Bonovas S al., 2018 [2].

Comparative safety of systemic and low-bioavailability steroids in inflammatory bowel disease: Systematic review and network meta-analysis.

## Fragestellung

This study assessed corticosteroids' comparative harm using network meta-analysis.

## Methodik

### Population:

- adult patients (>90% of participants over the age of 18 years) with IBD (either CD or UC)

### Intervention:

- oral systemic corticosteroids (prednisone/prednisolone) or compounds/formulations with low systemic bioavailability (budesonide, budesonide MMX, and beclomethasone dipropionate)

### Komparator:

- placebo, or against each other

### Endpunkte:

- AEs

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Scopus, EMBASE, the Cochrane Library, clinical trial registries, regulatory authorities' websites and major conference proceedings, through March 2017

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 31 trials including 5689 IBD patients

### Qualität der Studien:

- The RoB assessment indicated low RoB in two studies (6%), which had short duration and reported high rates of complete follow-up without other threats to validity. 21 trials (68%) were rated as high-risk, while RoB was unclear for the remaining eight (26%).

### Studienergebnisse:

- Budesonide MMX was associated with significantly fewer corticosteroid-related AEs than oral systemic corticosteroids [odds ratio (OR): 0.25, 95% confidence interval (CI): 0.13–0.49] and beclomethasone (OR: 0.35, 95% CI: 0.13–1.00), but not significantly fewer AEs than budesonide; it performed equally good with placebo.
- By contrast, the occurrence of serious AEs, and treatment discontinuations due to AEs, did not differ between the comparator treatments.

## Fazit der Autoren

Our meta-analysis synthesized data from a large number of RCTs and brings new evidence into the field with practical implications. Budesonide MMX has an advantage over oral systemic steroids and beclomethasone dipropionate for corticosteroid-related AEs (non-serious and not leading to drug withdrawal), and possibly a slight unconfirmed advantage over standard budesonide for these AEs. This knowledge together with other important considerations, such as treatments' comparative efficacy and cost, will assist patients and physicians to make evidence-based decisions that align with their values, preferences, and tolerance of risks and benefits.

### *Kommentare zum Review*

- majority of the trials included in our meta-analysis were judged to be at high or unclear RoB
- many studies were registration trials for regulatory purposes; as such, they have enrolled selective IBD populations (e.g. elderly and high-risk patients are under-represented)
- limitations of network meta-analysis should be acknowledged

---

### **Pachos P et al., 2018 [14].**

Tofacitinib for induction of remission in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis.

#### **Fragestellung**

to assess the efficacy and safety of tofacitinib and its impact on quality of life in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis.

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with moderate-to-severe ulcerative colitis

##### Intervention:

- Tofacitinib

##### Komparator:

- placebo or any active comparator

##### Endpunkte:

- clinical remission (primary); clinical response, mucosal healing, and symptomatic and endoscopic remission, AEs

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, the Cochrane Library and gray literature for articles published up to May 2017

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane and GRADE approach

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- three trials with 1220 participants



## Charakteristika der Population:

**Table 1** Studies and participants' baseline characteristics

Study (NCT number)	Interventions	Number of patients	Age, years	Males, %	Disease duration, years	Disease severity, Mayo score	% of patients with extensive colitis/Pancolitis at baseline	% of anti-TNF naïve patients	% of patients with concomitant treatment with corticosteroids
Sandborn 2012 (00787202) [24]	Tofacitinib	33	43.2±12.8	64	10.9±6.6	8±1.7	42	70	58
	10 mg	48	42.5±14.7	48	8.87±5.4	8.2±1.6	43	69	27
OCTAVE 1 (01465763) [23]	Tofacitinib	476	41.3±14.1	58	6.5 (0.3-42.5)	9.0±1.4	53.1	53.4	45
	10 mg	122	41.8±15.3	63	6 (0.5-36.2)	9.1±1.4	54.1	53.3	47.5
OCTAVE 2 (01458951) [23]	Tofacitinib	429	41.1±13.5	60	6 (0.4-39.4)	9.0±1.5	49.3	54.5	46.2
	10 mg	112	40.4±13.2	49	6.2 (0.4-27.9)	8.9±1.5	50.5	58	49.1

Data are mean±SD or median (range) unless otherwise indicated

NCT, ClinicalTrials.gov registry number; TNF, tumor necrosis factor

## Qualität der Studien:

- Phase 3 studies were methodologically rigorous with low attrition rates, ranging from 3.3-13.4%, and were deemed to have a low risk of bias. The phase 2 study was deemed to have a high risk of bias because of the high attrition rate (27.1%) in the placebo arm.

## Studienergebnisse:

- Compared with placebo, tofacitinib was effective in inducing clinical remission (odds ratio [OR] 3.84, 95% confidence interval [CI] 2.29- 6.44, I2: 41%, GRADE: moderate)
- Clinical response (OR 2.95, 95%CI 2.21-3.95, I2: 0%, GRADE: high)
- Mucosal healing (OR 2.70, 95%CI 1.81-4.03, I2: 0%, GRADE: high).
- Tofacitinib was effective in both anti-TNF-naïve and -experienced patients.
- Tofacitinib had a favorable effect on quality of life.
- There were no significant differences in the safety profile in terms of the incidence of any or serious adverse events compared to placebo.
- The risk for infections was increased (OR 1.51, 95%CI 1.05-2.19, I2: 0%, GRADE: moderate), but the incidence of serious infections did not differ between tofacitinib and placebo.

## Subgroup analysis based on prior exposure to anti-tumor necrosis factor (TNF):

**Table 3** Subgroup analysis based on prior anti-TNF exposure

Outcome	Subgroup	Number of studies	Tofacitinib		Placebo		Odds ratio, 95%CI, I <sup>2</sup>
			Events	Total	Events	Total	
Clinical Remission*	Anti-TNF naïve	2	99	417	13	104	2.20, 1.18-4.10, 0%
	Anti-TNF experienced	2	60	488	1	130	12.15, 2.38-62.07, 0%
Clinical Response <sup>†</sup>	Anti-TNF naïve	3	328	512	57	131	2.32, 1.57-3.43, 0%
	Anti-TNF experienced	3	272	526	34	143	3.43, 2.25-5.22, 48%
Mucosal healing <sup>‡</sup>	Anti-TNF naïve	2	159	417	24	104	2.06, 1.25-3.40, 0%
	Anti-TNF experienced	2	112	488	8	130	4.53, 2.15-9.56, 0%

\*Clinical remission: Total Mayo score of  $\leq 2$  points, with individual subscores  $\leq 1$  point and a rectal bleeding subscore of 0

<sup>†</sup>Clinical response: Decrease from induction study baseline in Mayo score of at least 3 points and at least 30%, with an accompanying decrease in the rectal bleeding subscore of at least 1 point or an absolute rectal bleeding subscore  $\leq 1$

<sup>‡</sup>Mucosal healing: Endoscopic subscore  $\leq 1$

CI, confidence interval; TNF, tumor necrosis factor

### Fazit der Autoren

In conclusion, tofacitinib is effective in inducing remission in patients with moderate-to-severe active UC. Its convenience of administration, acceptable tolerability profile and favorable effect on important patient outcomes support its use. Further research is warranted to assess its long-term efficacy and safety profile.

---

### Singh S et al., 2018 [17].

Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis.

#### Fragestellung

To assess comparative efficacy and safety of different therapies as first-line (biologic-naïve) and second-line (prior exposure to anti-tumour necrosis factor (TNF)-a) agents for moderate-severe UC, through a systematic review and network meta-analysis (...)

#### Methodik

##### Population:

- Patients: adults (age >18 years) with moderate to severe ulcerative colitis who were either treatment-naïve (first-line) or previously exposed to anti-TNF agents (second-line)

##### Intervention:

- biologic therapy with anti-TNF agents (infliximab, adalimumab, golimumab) and anti-integrin agents (vedolizumab) or small molecules like janus kinase inhibitors (tofacitinib)

##### Komparator:

- another biologic agent, small molecule or placebo

##### Endpunkte:

- induction of clinical remission (ulcerative colitis: Mayo Clinic Score  $\leq 2$  with no individual subscore of >1) and mucosal healing

##### Recherche/Suchzeitraum:

- through May 31, 2017

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Using grading of recommendations, assessment, development and evaluation (GRADE) approach.

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 RCTs of first-line agents (in biologic-naive patients)
- 4 of second-line agents (in patients with prior anti-TNF exposure), in patients with moderate-severe ulcerative colitis

##### Qualität der Studien:

- Overall, the studies were deemed to be at low risk of bias, and all included studies were industry-sponsored.

##### Studienergebnisse:

- First-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis
  - In biologic-naive patients (12 trials, no head-to-head comparisons), infliximab and vedolizumab were ranked highest for induction of clinical remission (infliximab: odds ratio [OR], 4.10 [95% confidence intervals [CI], 2.58-6.52]; SUCRA,0.85; vedolizumab:SUCRA,0.82) and mucosal healing (infliximab:SUCRA,0.91; vedolizumab: SUCRA,0.81) (moderate Quality of Evidence).
- Second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis
- In patients with prior anti-TNF exposure (4 trials, no head-to-head comparisons), tofacitinib was ranked highest for induction of clinical remission (OR, 11.88 [2.32-60.89]; SUCRA, 0.96) and mucosal healing (moderate Quality of Evidence). Differences in trial design limited comparability of trials of maintenance therapy for efficacy. Vedolizumab was ranked safest in terms of serious adverse events (SUCRA, 0.91), and infection (SUCRA, 0.75) in maintenance trials.

#### **Fazit der Autoren**

Infliximab and vedolizumab are ranked highest as first-line agents, and tofacitinib is ranked highest as second-line agent, for induction of remission and mucosal healing in patients with moderate-severe UC, based on indirect comparisons. Head-to-head trials are warranted to inform clinical decision-making with greater confidence.

### 3.3 Leitlinien

---

**Raine T et al., 2021 [15].**

*European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)*

ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

These guidelines set out the evidence for the use of different medical therapies in the treatment of UC.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie Repräsentatives Gremium:

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- The team of librarians performed a comprehensive literature search on PubMed/Medline, Embase, and the Cochrane Central databases using specific search strings for each PICO question (until January 2020)

##### LoE

- To determine the quality of the evidence for each outcome across all studies, we started with rating the evidence from RCTs as 'high' quality, and then assessed the following five factors that could lead to downrating the quality of evidence: risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and publication bias. Risk of bias was assessed using the Cochrane tool.
- GRADE

##### GoR

- The strength of each recommendation was graded either as 'strong' [meaning that the desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects, or vice versa] or as 'weak' [meaning that the balance is less certain] while also considering the quality of evidence, values and preferences of patients, balance between desirable and undesirable effects, and cost effectiveness
- GRADE

#### **Recommendations: Medical management of moderately-to-severely active ulcerative colitis**

##### 5.1: Induction of remission in moderately-to-severely active ulcerative colitis

- Recommendation 11: We recommend oral prednisolone for induction of remission in non-hospitalised patients with moderately-to-severely active UC [strong recommendation; very low quality of evidence].

- Recommendation 12: We recommend treatment with anti-TNF agents [infliximab, adalimumab, and golimumab] to induce remission in patients with moderate-to-severe UC who have inadequate response or intolerance to conventional therapy [strong recommendation, moderate-quality evidence].
- Recommendation 13: We recommend treatment with vedolizumab for the induction of remission in patients with moderately-to-severely active UC who have inadequate response or intolerance to conventional therapy [strong recommendation, low quality of evidence].
- Recommendation 14: We recommend treatment with tofacitinib to induce remission in patients with moderate-to-severe UC who have inadequate response or intolerance to conventional therapy [strong recommendation, moderate quality of evidence].
- Recommendation 15: We recommend treatment with ustekinumab for the induction of remission in patients with moderately-to-severely active UC with inadequate response or intolerance to conventional therapy. [strong recommendation, moderate quality of evidence].

#### 5.2: Maintenance of remission of moderately-to-severely active ulcerative colitis

- Recommendation 16: We recommend anti-TNF agents [infliximab, adalimumab, or golimumab] for the maintenance of remission in patients with UC who responded to induction therapy with the same drug [strong recommendation, high quality evidence].
- Recommendation 17: In UC patients who have lost response to an anti-TNF agent, there is currently insufficient evidence to recommend for or against the use of therapeutic drug monitoring to improve clinical outcomes.
- Recommendation 18: We recommend vedolizumab for maintenance of remission in patients with UC who responded to induction therapy with vedolizumab [strong recommendation, moderate-quality evidence].
- Recommendation 19: We suggest the use of vedolizumab rather than adalimumab for the induction and maintenance of remission in patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis [weak recommendation, low level of evidence].
- Recommendation 20: We recommend tofacitinib for maintaining remission in patients with UC who responded to induction therapy with tofacitinib [strong recommendation, moderate quality of evidence].
- Recommendation 21: We recommend ustekinumab for the maintenance of remission in patients with UC who responded to induction therapy with ustekinumab [strong recommendation, moderate quality of evidence].

---

#### **Spinelli A et al., 2021 [19].**

*European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)*

ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

The European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] aims to develop a practical guide for the medical and surgical management of adult patients with UC based on an interdisciplinary, evidence-based approach. The present article is focused on the first-line treatment of adult ASUC patients and on the surgical management of refractory adult UC patients, including preoperative assessment and technical aspects. The following statements are complementary to the guidelines on medical treatment of adult UC patients, which are presented in a separate article.

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

Update: The current guidelines, together with those on UC medical management, are intended to update the previous ECCO recommendations, published in 2017

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/MEDLINE, EMBASE (Excerpta Medica Database), and Cochrane central databases

### LoE/GoR

- Oxford 2011 Levels of Evidence (levels 1-5)
- High levels of evidence may not exist for answering clinical questions in the surgical research area, because of the nature of medical problems and research and ethical limitations. The steering committee felt that using the GRADE methodology for the surgical PICOs might often result in a statement of "insufficient evidence to make a recommendation", although the question itself might be of high clinical importance. For this reason, the steering committee decided that the formulation of the surgical PICOs, the professional literature search, and the process of selection of articles would be similar for the medical and surgical PICOs, and then each surgical PICO would generate a statement based on the "Oxford 2011 Levels of Evidence"<sup>1</sup>. This is an evidence-ranking system that can be used by clinicians and researchers to find the likely best evidence and answer clinical questions. This decision was approved by the ECCO GuiCom.

<sup>1</sup> OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebm-levels-of-evidence> (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2011).

## 1 Medical management of ASCU

### Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad)

#### 1.1 Statement 1.1

Intravenous corticosteroids as the initial standard treatment for adult patients with ASUC is recommended, as this treatment induces clinical remission and reduces mortality [EL3]

#### 1.2 Statement 1.2

Either infliximab or cyclosporine should be used in adult patients with steroid-refractory ASUC. When choosing between these strategies, centre experience and a plan for maintenance therapy after cyclosporine should be considered [EL3]

#### 1.3 Statement 1.3

There is currently insufficient evidence to determine the optimal regimen of infliximab rescue therapy in patients with ASUC refractory to corticosteroid therapy [EL4]

#### 1.4 Statement 1.4

Third-line sequential rescue therapies with calcineurin inhibitors [cyclosporine or tacrolimus] in ASUC refractory to corticosteroid therapy may delay the need for colectomy but are associated with high rates of adverse events and should only be administered in specialized centres [EL2a]

## **2 Medical versus surgical management of refractory moderate-to-severe UC**

### **2.1 Statement 2.1**

Reconstructive surgery may be offered to refractory and corticosteroid-dependent patients and improves quality of life despite the risk of early and late complications [EL2b]. Proctocolectomy with end ileostomy is an alternative for some patients and has lower morbidity and comparable quality of life [EL3a]

## **4 Surgical strategy of refractory moderate-to-severe UC**

### **4.1 Statement 4.1**

After total proctocolectomy for medically refractory UC, IPAA is the procedure of choice, but permanent end-ileostomy is also a reasonable option for some patients. A shared decision-making approach should be used to tailor procedure selection to the patient's preference [EL3]

### **4.2 Statement 4.2**

In patients with medically refractory UC, a modified 2-stage IPAA is associated with fewer septic and non-septic complications and with shorter hospital length of stay than 3-stage or 2-stage IPAA [EL3]

---

### **Feuerstein JD et al., 2020 [6] & Singh S et al., 2020 [16].**

*American Gastroenterological Association (AGA)*

AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis.

### **Fragestellung**

(...) focuses on drugs and treatment strategies for the management of adult (18 years and older) outpatients with moderate to severe UC.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- focuses on drugs and treatment strategies for the management of adult (18 years and older) outpatients with moderate to severe UC on May 2018.

## LoE/GoR

- GRADE approach

**Table 2.** GRADE Definitions of Quality and Certainty of the Evidence

Quality grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to the estimate of the effect
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low	Our confidence in the estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of effect.
Very low	We have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect
Evidence gap	Available evidence is insufficient to determine true effect

**Table 3.** GRADE Definitions on Strength of Recommendation and Guide to Interpretation

Strength of recommendation	Wording in the guideline	For the patient	For the clinician
Strong	"The AGA recommends..."	Most individuals in this situation would want the recommended course and only a small proportion would not.	Most individuals should receive the recommended course of action. Formal decision aids are not likely to be needed to help individuals make decisions consistent with their values and preferences.
Conditional	"The AGA suggests..."	The majority of individuals in this situation would want the suggested course, but many would not.	Different choices would be appropriate for different patients. Decision aids may be useful in helping individuals in making decisions consistent with their values and preferences. Clinicians should expect to spend more time with patients when working towards a decision.
No recommendation	"The AGA makes no recommendation..."	—	The confidence in the effect estimate is so low that any effect estimate is speculative at this time.

## Recommendations

Recommendations	Strength of recommendation	Quality of evidence
1. In adult outpatients with moderate to severe UC, the AGA recommends using infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, tofacitinib, or ustekinumab over no treatment. (Medications are ordered based on year of approval by the US FDA.)	Strong	Moderate
2a. In adult outpatients with moderate to severe UC who are naïve to biologic agents, the AGA suggests using infliximab or vedolizumab rather than adalimumab, for induction of remission. Comment: Patients, particularly those with less severe disease, who place higher value on the convenience of self-administered subcutaneous injection, and a lower value on the relative efficacy of medications, may reasonably chose adalimumab as an alternative.	Conditional	Moderate
2b. In adult outpatients with moderate to severe UC who are naïve to biologic agents, the AGA recommends that tofacitinib only be used in the setting of a clinical or registry study. (No recommendation, knowledge gap) Comment: Updated FDA recommendations (July 26, 2019) on indications for use of tofacitinib in UC recommends its use only after failure of or intolerance to TNF- $\alpha$ antagonists.	No recommendation	Knowledge gap
2c. In adult outpatients with moderate to severe UC who have previously been exposed to infliximab, particularly those with primary nonresponse, the AGA suggests using ustekinumab or tofacitinib rather than vedolizumab or adalimumab for induction of remission.	Conditional	Low
3a. In adult outpatients with active moderate to severe UC, the AGA suggests against using thiopurine monotherapy for induction of remission.	Conditional	Very low
3b. In adult outpatients with moderate to severe UC in remission, the AGA suggests using thiopurine monotherapy rather than no treatment for maintenance of remission.	Conditional	Low
3c. In adult outpatients with moderate to severe UC, the AGA suggests against using methotrexate monotherapy for induction or maintenance of remission.	Conditional	Low
4a. In adult outpatients with active moderate to severe UC, the AGA suggests using biologic monotherapy (TNF- $\alpha$ antagonists, vedolizumab, or ustekinumab) or tofacitinib rather than thiopurine monotherapy for induction of remission.	Conditional	Low
4b. In adult outpatients with moderate to severe UC in remission, the AGA makes no recommendation in favor of or against using biologic monotherapy or tofacitinib rather than thiopurine monotherapy for maintenance of remission.	No recommendation	Knowledge gap
5a. In adult outpatients with moderate to severe UC, the AGA suggests combining TNF- $\alpha$ antagonists, vedolizumab or ustekinumab with thiopurines or methotrexate rather than biologic monotherapy. Comment: Patients, particularly those with less severe disease, who place higher value on the safety of biologic monotherapy and lower value on the efficacy of combination therapy may reasonably chose biologic monotherapy.	Conditional	Low
5b. In adult outpatients with moderate to severe UC, the AGA suggests combining TNF- $\alpha$ antagonists, vedolizumab, or ustekinumab with thiopurines or methotrexate rather than thiopurine monotherapy.	Conditional	Low
6. In adult outpatients with moderate to severe UC, the AGA suggests early use of biologic agents with or without immunomodulator therapy rather than gradual step up after failure of 5-ASA. Comment: Patients, particularly those with less severe disease, who place higher value on the safety of 5-ASA therapy and lower value on the efficacy of biologic agents or tofacitinib may reasonably chose gradual step therapy with 5-ASA therapy.	Conditional	Very low
7. In adult outpatients with moderate to severe UC who have achieved remission with biologic agents and/or immunomodulators or tofacitinib, the AGA suggests against continuing 5-ASA for induction and maintenance of remission.	Conditional	Very low
8. In hospitalized adult patients with ASUC, the AGA suggests using intravenous methylprednisolone dose equivalent of 40–60 mg/d rather than higher doses of intravenous corticosteroids.	Conditional	Very low
9. In hospitalized adult patients with acute severe UC without infection, the AGA suggests against	Conditional	Very low
10. In hospitalized adult patients with ASUC refractory to intravenous corticosteroids, the AGA suggests using infliximab or cyclosporine.	Conditional	Low
11. In hospitalized adult patients with acute severe UC being treated with infliximab, the AGA makes no recommendation on routine use of intensive vs standard infliximab dosing.	No recommendation	Knowledge gap

**Kucharzik T et al., 2020 [8,21].**

*Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)*

Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline; August 2020.

### Fragestellung

Recommendations for diagnosis and treatment of ulcerative colitis.

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

### Recherche/Suchzeitraum:

- Die systematische Recherche nach Literatur schließt an die Vorgängerversion an und wurde in der Zeit vom 18. Februar 2019 bis 8. Januar 2020 in der Medline-Datenbank über die PubMed-Suchoberfläche durchgeführt. Es wurden 43 Suchtreffer aus Medline erzielt.

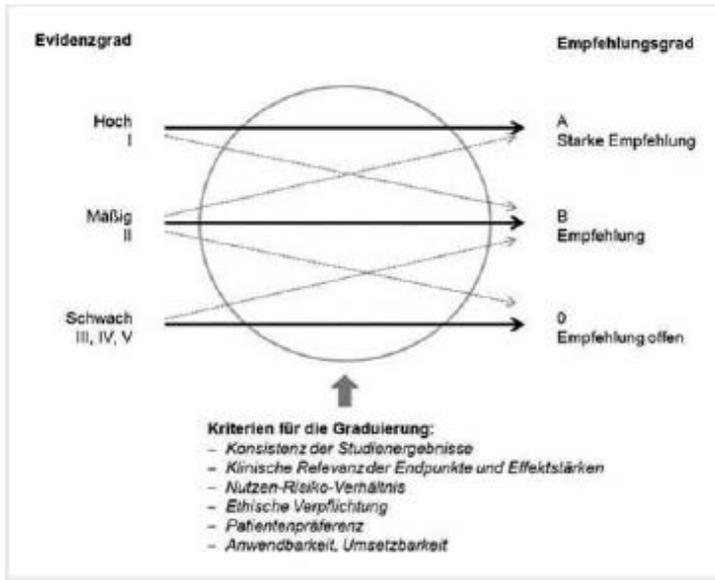
### LoE/GoR

► **Tab. 3** Schema zur Graduierung von Empfehlungen.

Empfehlungsgrad (nur S3)	Beschreibung	Syntax
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
C	offen	kann

► **Tab. 4** Einteilung der Konsensstärke.

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	> 95
Konsens	> 75 – 95
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75
Kein Konsens	< 50



► **Abb. 2** Schema der Empfehlungsgraduierung.

- Die Literaturbewertung wurde nach der Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011 durchgeführt.

#### Sonstige methodische Hinweise

- Die neue S3-Leitlinie Colitis stellt aktuelle und evidenzbasierte Empfehlungen zur Behandlung der Colitis ulcerosa zur Verfügung. Die letzte Aktualisierung der Leitlinie wurde im September 2019 publiziert. Es ergaben sich wichtige Neuerungen in der Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa, die eine erneute Aktualisierung sinnvoll erschienen ließen.

### Empfehlungen

#### Remissionserhaltung bei primär unkomplizierter Colitis ulcerosa

##### **EMPFEHLUNG 3.20**

Möglichkeiten zur stufenweisen remissionserhaltenden Therapieeskalation sind eine Dosisescalation einer oralen/rektalen Kombinationstherapie mit Aminosalizylaten (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A), eine anti-TNF-Therapie (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A), eine Therapie mit Vedolizumab (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A) oder eine Therapie mit Thiopurinen (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B).

*Starker Konsens*

***Hintergrundinformation:** Kommt es unter einer remissionserhaltenden Therapie zu einem erneuten Schub, sollen die Möglichkeiten zur Therapieeskalation überprüft werden. Obwohl die Zahl verfügbarer medikamentöser Therapien bei Colitis ulcerosa gestiegen ist und die Möglichkeit der Kombinationstherapie für gewisse Präparate vorliegt, ist die Zahl der effektiven Therapien weiterhin limitiert, sodass die verfügbaren Therapien in einer optimalen Dosierung und optimalen Dosierungsintervallen angewendet werden sollten. Neben einer Dosisescalation einer bestehenden Therapie mit Aminosalizylaten stellen Therapien mit Thiopurinen, TNF-Antikörpern und Vedolizumab inkl. Dosis-/Intervallanpassungen weitere Möglichkeiten der Eskalation dar. Bei der Wahl der jeweiligen Eskalationsstrategie sollten die bisherigen Therapien, eventuelle Unverträglichkeiten und Komorbiditäten berücksichtigt werden. Es gibt jedoch weder Vergleichsstudien zwischen einer Immunsuppression und einer definierten (optimierten) Basistherapie, noch zwischen den einzelnen Substanzgruppen und es fehlen formale Eskalationsstudien. Mangels direkter Vergleichsstudien ist die wirksamste Therapiestrategie nicht klar. Bezüglich ausführlicher Informationen zum Einsatz von Thiopurinen, TNF-*

Antikörpern und Vedolizumab sei auf das Kapitel Remissionserhalt bei kompliziertem Verlauf der Colitis ulcerosa (Empfehlungen 3.33– 3.34) verwiesen.

## Komplizierte Verlaufsformen der Colitis ulcerosa/ Schwere Colitis ulcerosa

- Konventionelle Therapie

### **EMPFEHLUNG 3.23**

Ein schwer verlaufender Schub einer Colitis ulcerosa soll mit einer systemischen Steroidtherapie (z. B. 1 mg/kg KG Prednisolonäquivalent pro Tag) behandelt werden.

*Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens*

### **EMPFEHLUNG 3.24**

Patienten mit einem schweren akuten Schub sollten eine Thromboseprophylaxe erhalten.

*Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens*

### **EMPFEHLUNG 3.25**

Zur Beurteilung des Ansprechens der systemischen Steroidtherapie sollten das klinische Bild und objektivierbare Parameter herangezogen werden.

*Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens*

*Hintergrundinformation: Steroide stellen in dieser Situation seit Mitte des letzten Jahrhunderts die Standardtherapie dar [84, 313–317]. Basierend auf mehreren Studien wird eine Dosis von 1mg Prednisolon /kg KG/ Tag empfohlen, höhere Dosierungen bringen keinen zusätzlichen Nutzen [318]. Eine Therapiedauer unter drei Wochen ist mit einer erhöhten Rückfallquote assoziiert, weiter gelten Dosierungen unter 15mg Prednisolon/Tag als ineffektiv [313]. Grundsätzlich kann sowohl eine orale als auch eine intravenöse Gabe erfolgen, bei erheblicher Motilitätsstörung sollte die intravenöse Gabe bevorzugt werden. Zu den objektiven Parametern, die bezüglich des Ansprechens auf eine Therapie mit Steroiden herangezogen werden sollten, gehören u.a. die Stuhlfrequenz, Blutbeimengungen im Stuhl, Hb-Wert, Ultraschallbefund, Endoskopiebefund, CRP, Blutbild und fäkale Neutrophilenmarker. Bei Kontraindikationen zur Steroidtherapie oder Intoleranz kommen Infliximab, Ciclosporin A oder Tacrolimus infrage. (...) Es ist entscheidend, dass bei einem Nichtansprechen frühzeitig (nach etwa drei Tagen) eine Therapieeskalation bzw. ein Wechsel der Therapiestrategie erwogen wird. Dies ist von Bedeutung, da gezeigt werden konnte, dass Patienten, die mit einer nicht effektiven Medikation inklusive Steroiden behandelt wurden, nicht nur eine erhöhte Morbidität aufwiesen, sondern auch verzögert operiert wurden [319–322]. (...)*

## Colitis ulcerosa refraktär auf systemische Steroidtherapie

### **EMPFEHLUNG 3.26 (MODIFIZIERT 2019 UND 2020)**

Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, sollten mit TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B), Tofacitinib (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B), Ustekinumab (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder mit Ciclosporin A (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B) oder Tacrolimus (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Im Fall von Infliximab sollte vorzugsweise eine Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B). Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden (Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B).

*Konsens*

### **EMPFEHLUNG 3.27**

Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit fulminanter Krankheitsaktivität, die refraktär auf die Behandlung mit intravenösen Steroiden sind, sollten mit Infliximab (vorzugsweise als Kombinationstherapie mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder mit Ciclosporin A (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B) oder Tacrolimus (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Eine Proktokolektomie sollte mit in Erwägung gezogen werden (Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B).

*Starker Konsens*

### **EMPFEHLUNG 3.28**

Tritt unter oben (3.27) genannter Therapie eine klinische Zustandsverschlechterung ein, sollte eine Proktokolektomie durchgeführt werden (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B). Die Proktokolektomie kann ebenso indiziert sein, wenn nach 4–7 Tagen keine Verbesserung des klinischen Zustands eintritt.

*Starker Konsens*

*Hintergrundinformation:* Bei einer Colitis ulcerosa mit steroidrefraktärem Verlauf sollten infektiöse Ursachen, wie *C. difficile* oder Cytomegalievirus ausgeschlossen werden (s. Kapitel 4). Eine intravenöse Steroidtherapie hat sich u. a. in einer retrospektiven Studie mit 110 Patienten als effektiver bei oral steroidrefraktärer, gesicherter Colitis ulcerosa gezeigt [350, 351]. Allerdings zeigte fast die Hälfte der Patienten in dieser Studie später einen steroidabhängigen Krankheitsverlauf. Eine generelle Priorisierung der unter 3.26 genannten Biologika und Januskinase(JAK)-Inhibitoren kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt aufgrund fehlender kontrollierter Vergleichsstudien nicht empfohlen werden. Dazu sei auch auf die Diskussion der Empfehlung 3.30 verwiesen. Die Reihenfolge der Aufzählung spiegelt daher auch keine

Priorisierung wider. Für die TNF-Antikörper wurde ein klarer Nutzen bei Patienten mit steroidabhängigem Krankheitsverlauf mit dem Erreichen einer steroidfreien Remission gezeigt, die zum Studienbeginn Steroide einnahmen [352–355]. In die genannten Studien wurden auch Patienten mit steroidrefraktärem Krankheitsverlauf eingeschlossen, und es konnte eine Wirksamkeit an verschiedenen Endpunkten belegt werden. Obwohl der Anteil von Patienten mit Steroidtherapie und Grenzwerten für die Steroiddosis bei Studienbeginn jeweils erfasst wurde, sind möglicherweise die Steroiddosen vor Studienbeginn suboptimal gewesen, und es ist nicht immer möglich, steroidrefraktäre von steroidabhängigen Patienten zu differenzieren und die Studiendaten getrennt für diese Gruppen zu analysieren. Verschiedene für die CU wirksame TNF-Antikörper können daher auch in der steroidrefraktären Situation eingesetzt werden. Bei der Wahl der TNF-Antikörper bei steroidrefraktären Verlaufsformen ist in der klinischen Situation letztlich die Aktivität der Erkrankung von entscheidender Bedeutung. Der Nutzen der verschiedenen TNF-Antikörper wird unter 3.30 ausführlich diskutiert. (...) Während bei den weniger aktiven Erkrankungsformen mit geringerem Remissionsdruck unterschiedliche TNF-Antikörper, einschließlich Infliximab, Adalimumab oder Golimumab, eingesetzt werden können, sind für die fulminante Manifestation nur Infliximab oder die Calcineurininhibitoren kontrolliert untersucht worden. Für die Differenzierung der Aktivität der Erkrankung gibt es keine einheitlichen Kriterien, sodass diese letztlich der individuellen klinischen Einschätzung unterliegt (...) Die Schwierigkeit bleibt jedoch ein Ansprechen bzw. ein Nichtansprechen auf eine Therapie zu beurteilen und rechtzeitig auch die Entscheidung für oder gegen ein operatives Vorgehen zu treffen. (...)

### EMPFEHLUNG 3.29 (MODIFIZIERT 2019 UND 2020)

Nach Ansprechen auf eine Therapie mit Calcineurininhibitoren kann eine Therapie mit Azathioprin/Mercaptopurin (Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad 0) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad 0) eingeleitet werden. Bei Ansprechen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern soll diese Therapie zur Remissionserhaltung fortgesetzt werden (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A). Bei Ansprechen auf eine Therapie mit Tofacitinib sollte diese Therapie weiter fortgesetzt werden (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B).

Bei Ansprechen auf eine Therapie mit Ustekinumab sollte diese Therapie weiter fortgesetzt werden (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B).

*Starker Konsens*

*Hintergrundinformation:* Aufgrund der hohen Kolektomieerate bei Patienten, die wegen eines steroidrefraktären Verlaufs eine Therapie mit Cyclosporin oder Tacrolimus erhielten, empfiehlt sich selbst bei 5-ASA-naiven Patienten die Durchführung einer remissionserhaltenden Therapie [368, 375, 403, 404]. Da Calcineurininhibitoren aufgrund der Nebenwirkungsraten nach spätestens 6 Monaten abgesetzt werden sollten, sollten zur Remissionserhaltung andere Substanzen, beispielsweise Thiopurine, eingesetzt werden. Retrospektive Analysen belegen, dass Thiopurine das Risiko einer Kolektomie nach Induktion mit Cyclosporin reduzieren [377, 404]. Insbesondere bei thiopurinnaiven Patienten empfiehlt sich ein überlappender Therapiebeginn mit Thiopurinen, sobald ein Ansprechen bzw. eine Remission mit einem Calcineurininhibitor erreicht wurde. Nach einer intravenösen Remissionsinduktion mit Cyclosporin kann eine überbrückende Therapie mit oralem CsA bis zur Erreichung des therapeutischen Effekts von Azathioprin durchgeführt werden. Neuerdings wird bei Patienten, die einen azathioprinrefraktären Verlauf aufweisen, nach erfolgreicher Remissionsinduktion mit Calcineurininhibitoren auch eine Erhaltungstherapie mit Vedolizumab vorgeschlagen [405]. Die remissionserhaltende Therapie mit TNF-Antikörpern nach entsprechender Remissionsinduktion wird unter der Empfehlung 3.33 ausführlich diskutiert. Die remissionserhaltende Therapie mit Tofacitinib wurde in der OCTAVE-Sustain-Studie untersucht [356]. In sie wurden Patienten aus der OCTAVE-1- und OCTAVE-2-Studie mit Ansprechen auf Tofacitinib eingeschlossen. Die Remissionsrate betrug 34,3 % zu Woche 52 bei Patienten in der 5-mg-Gruppe und 40,6% in der 10-mg-Gruppe vs. 11,1 % in der Placebogruppe ( $p < 0,001$  für beide Vergleiche mit Placebo). Studien zur Sicherheit von Tofacitinib in der Langzeittherapie zeigen vergleichbare Nebenwirkungen von Tofacitinib und Placebo mit Ausnahme einer numerischen Erhöhung der Rate an Herpes-Zoster-Infektionen bei den Patienten, die 5mg Tofacitinib zweimal täglich erhielten (IR 2,1; 95 %-KI 0,4– 6,0) und statistisch höher bei den Patienten, die 10mg zweimal täglich erhielten (IR 6,6; 95 %-KI 3,2–12,2), im Vergleich zu Placebo (IR 1,0; 95 %-KI 0,0–5,4) [406]. Die STIKO empfiehlt daher eine Immunisierung mit dem neuen Herpes-Zoster-Totimpfstoff (Shingrix®) bei CU-Patienten ab einem Alter von 50 Jahren. In einem Rote-Hand-Brief wurde darauf hingewiesen, dass in einer derzeit laufenden klinischen Prüfung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die Tofacitinib 10mg 2-mal täglich erhielten, ein erhöhtes Risiko für Lungenembolie und Gesamtmortalität beobachtet wurde. Die Studie umfasste Patienten mit RA im Alter ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor. Bei dieser klinischen Prüfung war die Gesamtinzidenz von Lungenembolie im Studienarm mit Tofacitinib 10mg 2-mal täglich im Vergleich zum Kontrollarm der Studie um das 5-Fache erhöht. Patienten, die Tofacitinib erhalten, sollten daher ungeachtet des jeweiligen Anwendungsgebiets auf Zeichen und Symptome von

Lungenembolie überwacht werden. Verschreibende Ärzte sollten die in der Fachinformation für Tofacitinib empfohlene Dosis der Erhaltungstherapie, die für das Anwendungsgebiet CU 2-mal täglich 5mg beträgt, sowie weitere Sicherheitsempfehlungen der EMA, die unter <https://www.ema.europa.eu/en/news/res-trictions-use-xeljanz-while-ema-reviews-risk-blood-clots-lungs> abrufbar sind, beachten. Die Dosis von 2-mal täglich 10mg Tofacitinib wird für die Erhaltungstherapie bei Patienten mit CU und bekannten Risikofaktoren für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) nicht empfohlen, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative. Patienten über 65 Jahre haben ein zusätzlich erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen sowie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufgrund von Infektionen. Bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, sollte Tofacitinib laut Fachinformation nicht bzw. nur bei Fehlen anderer möglicher Therapieoptionen eingesetzt werden. Die Wirksamkeit von Ustekinumab in der Erhaltungstherapie wurde in den UNIFI-Studien untersucht [358]. Bei den Patienten, die in der Induktionsphase auf die Therapie mit Ustekinumab ansprachen und in die Erhaltungstherapie eingeschlossen wurden, konnte in Woche 52 (Woche 44 der Therapiephase), bei den Patienten, die alle 12 Wochen oder alle 8 Wochen 90mg Ustekinumab s. c. erhalten hatten, häufiger eine klinische Remission gezeigt werden als bei den Placebopatienten (38,4 % bzw. 43,8 % vs. 24,0 %;  $p = 0,002$  bzw.  $p < 0,001$ ). In beiden Ustekinumab-Gruppen waren die Ergebnisse hinsichtlich der sekundären Endpunkte (klinisches Ansprechen, endoskopische Heilung, kortikosteroidfreie klinische Remission und gesundheitsbezogene Lebensqualitätswerte) signifikant besser als in der Placebogruppe. Maligne Tumoren wurden in UNIFI bei 7 Patienten in der Ustekinumab- Gruppe festgestellt (davon 3 Patienten mit „Nicht-Melanom“- Hautkrebs) und nur bei einem Patienten in der Placebogruppe. Diese potenzielle Assoziation muss weiter beobachtet werden. Mutmaßlich opportunistische Infektionen wurden bei 4 Patienten in der Ustekinumab-Gruppe festgestellt. Auch diese potenzielle Nebenwirkung, die sich in der bisherigen klinischen Anwendung bei Patienten mit Morbus Crohn nicht gezeigt hat, muss bei CU weiter beobachtet werden.

### Colitis ulcerosa mit steroidabhängigem Verlauf

#### **EMPFEHLUNG 3.30 (MODIFIZIERT 2019 UND 2020)**

Patienten mit einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa sollten mit einem Thiopurin (Evidenzgrad 2) oder TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin (Evidenzgrad 2)), mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) oder mit Tofacitinib (Evidenzgrad 2) oder mit Ustekinumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.

*Empfehlungsgrad B, starker Konsens*

*Hintergrundinformation:* Die Wirksamkeit von Thiopurinen, TNF-Antikörpern, Vedolizumab, Tofacitinib und Ustekinumab bei der steroidabhängigen Verlaufsform einer Colitis ulcerosa wurde in verschiedenen Studien untersucht. Eine generelle Priorisierung bezüglich der Wahl der geeigneten Therapie bei Steroidabhängigkeit kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht gegeben werden. Die Wahl des Therapeutikums ist u. a. abhängig von der Aktivität der Erkrankung, dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten, dem potenziellen Nebenwirkungsprofil, dem klinischen Remissionsdruck und der mutmaßlichen Geschwindigkeit des Wirkungseintritts, den Kosten sowie dem Patientenwunsch und letztlich der persönlichen Erfahrung mit der Anwendung der entsprechenden Substanz. (...)

### Colitis ulcerosa mit nicht ausreichendem Ansprechen auf eine Therapie mit Thiopurinen

#### **EMPFEHLUNG 3.31 (MODIFIZIERT 2019 UND 2020)**

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit Thiopurinen ansprechen, sollten mit TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 1) (im Falle von Infliximab ggf. in Kombination mit Thiopurinen (Evidenzgrad 2), mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2), mit Tofacitinib (Evidenzgrad 2) oder mit Ustekinumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.

*Empfehlungsgrad B, Konsens*

*Hintergrundinformation:* Nach Ausschluss infektiöser Komplikationen sollte bei Versagen einer immunsuppressiven Therapie eine Behandlung mit Biologika erfolgen, sofern diesbezüglich keine Kontraindikationen vorliegen. Grundsätzlich kann eine Therapie mit Integrin-Antikörpern auch schon vor einem Einsatz mit TNF-Antikörpern erfolgen. Infliximab,

Adalimumab, Golimumab und Vedolizumab wurden sämtlich in Studien zur Behandlung der CU bei Patienten, die refraktär auf Thiopurine sind, untersucht. (...)

Es liegen nur wenige Daten zur Wirkung eines zweiten TNF-Antikörpers nach Versagen einer Anti-TNF-Therapie vor. Bezüglich Vedolizumab wurden bei der GEMINI-1-Studie 48 % der Patienten mit vorangegangenem Versagen einer Anti-TNF-Therapie eingeschlossen. In Subanalysen gab es keine signifikanten Unterschiede dieser Subgruppe zur gesamten Studienpopulation, was nahelegt, dass Patienten mit vorangegangenem anti-TNF-Versagen ein ähnliches Outcome haben wie anti-TNF-naive Patienten. In die OCTAVE-1- und die OCTAVE-2-Studie zur Wirksamkeit von Tofacitinib bei CU wurden Patienten mit vorangegangenem Therapieversagen auf Azathioprin eingeschlossen. Ca. 70 % der Patienten in allen OCTAVE-Studien zeigten ein Therapieversagen auf Azathioprin. Die Ergebnisse der OCTAVE-Studien und mögliche Sicherheitsaspekte werden unter den Empfehlungen 3.27 und 3.29 detaillierter diskutiert. Damit stellt Tofacitinib eine Option für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU dar, die refraktär auf eine Therapie mit Thiopurinen sind. Da keine vergleichenden Studiendaten vorliegen, kann keine Rangfolge der Therapieoptionen nach Versagen einer Thiopurintherapie empfohlen werden. Ustekinumab wurde in den UNIFI-Studien auch bei etwa einem Drittel der Patienten mit Therapieversagen unter einer Therapie mit Thiopurinen untersucht [358]. Diese Daten sind in der analysierten Gesamtpopulation enthalten. Wirksamkeitsdaten innerhalb dieser Patientensubpopulation liegen nicht vor. Die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ustekinumab werden unter den Empfehlungen 3.26–3.29 ausführlich diskutiert. Neben einigen Fallserien, die den Einsatz von Tacrolimus bei CU unterstützen [250, 421], gibt es keine kontrollierten klinischen Studien zu dieser Therapie bei Patienten mit Versagen einer immunsuppressiven Therapie. Mit den Patienten sollten die Vorzüge und Risiken einer kombinierten immunsuppressiven Therapie auch im Vergleich zur Option einer operativen Therapie kritisch besprochen werden.

### Colitis ulcerosa mit primärem oder sekundärem Therapieversagen unter einer Therapie mit TNF-Antikörpern

#### **EMPFEHLUNG 3.32 (MODIFIZIERT 2019 UND 2020)**

Patienten mit primärem Versagen unter einer Therapie mit TNF-Antikörpern sollten mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B), Tofacitinib (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B), Ustekinumab (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder Calcineurininhibitoren (Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Patienten mit mittelschwerer Colitis ulcerosa mit sekundärem Versagen unter einer Therapie mit TNF-Antikörpern sollten mit alternativen TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B), Vedolizumab (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B), Tofacitinib (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B), Ustekinumab (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder Calcineurininhibitoren (Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Eine Proktokolektomie sollte in Erwägung gezogen werden (Expertenkonsens, Empfehlung).

*Starker Konsens*

Hintergrundinformation: Bei der Frage, welche Therapieoptionen bei einem Therapieversagen auf TNF-Antikörper zur Verfügung stehen, ist die Differenzierung zwischen primärem Nichtansprechen oder einem sekundären Therapieversagen von klinischer Bedeutung. Grundsätzlich sollte auch bei primärem Therapieversagen eines TNF-Antagonisten die Möglichkeit einer Therapieintensivierung durch Dosiserhöhung in Betracht gezogen werden. Insbesondere bei endoskopisch starker Entzündung kann durch den sogenannten „fecal loss“ applizierter Antikörper über den Darm verloren gehen und eine Dosiserhöhung notwendig sein [390]. Bei einem primären Therapieversagen hängt die Wahl der weiteren Therapie ansonsten entscheidend von dem Remissionsdruck ab. Bei hoher Krankheitsaktivität würde eher die Entscheidung zugunsten des Einsatzes eines Calcineurininhibitors fallen, da dann eine rasche Remissionsinduktion zu erwarten ist. Bei geringgradiger Entzündungsaktivität mit geringerem Remissionsdruck kann auch der Einsatz von Vedolizumab in Erwägung gezogen werden. Der Wechsel von einem TNF-Antikörper auf einen anderen TNF-Antikörper ist bei primärem Therapieversagen nur mit einer geringen Aussicht auf Erfolg in etwa 30 % der Fälle verbunden [422], sodass dazu nicht geraten werden kann. Anders stellt sich die Situation bei sekundärem Therapieversagen dar. In der ULTRA-2-Studie wurde der co-primäre Endpunkt einer klinischen Remission an Woche 16 in der Subgruppe von Patienten mit anti-TNF-Versagen im Vorfeld nicht erreicht; der weitere klinische co-primäre Endpunkt einer klinischen Remission an Woche 52 wurde erreicht (10,2 % unter Adalimumab vs. 3,0 % unter Placebo,  $p = 0,039$ ). Der Unterschied war bei diesem und anderen Endpunkten geringer als bei anti-TNF-naiven Patienten. Der sekundäre Endpunkt einer steroidfreien Remission an Woche 52 unter den Patienten, die zur Baseline unter Steroiden standen, wurde unter den anti-TNF-Versagern nicht

erreicht. In einer Metaanalyse wurden 8 Studien, in denen das Ansprechen auf eine Zweitlinientherapie mit einem TNF-Antikörper nach sekundärem Versagen einer primären TNF-Antikörper-Therapie untersucht wurde, ausgewertet. In allen Studien wurde von Infliximab auf Adalimumab gewechselt; die Ansprechraten lagen zwischen 23 % und 92 %, die Remissionsraten zwischen 0 % und 50 % [422]. Wenngleich die Studien sehr heterogen sind und keine gepoolte Datenanalyse erlauben, rechtfertigt die derzeitige Datenlage doch einen versuchsweisen Wechsel von einem auf einen zweiten Antikörper. In der GEMINI-1-Studie, in der 48 % der Patienten anti-TNF-Versager waren, war die Remissionsrate unabhängig von einer vorangegangenen Therapie mit TNF-Antikörpern [412]. In einer deutschen Kohortenstudie waren 25 % der Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn nach 14 Wochen in klinischer Remission [423]. Daten zur Wirkung von TNF-Antikörpern nach primärem Therapieversagen von Vedolizumab liegen derzeit nicht vor. In die OCTAVE-1- und die OCTAVE-2-Studie zur Wirksamkeit von Tofacitinib bei CU wurden Patienten mit vorangegangenem Therapieversagen auf TNF-Antikörper eingeschlossen. Ca. 50 % der Patienten in den OCTAVE-Studien zeigten ein Therapieversagen auf TNF-Antikörper. [424]. Die Studiendaten zu Tofacitinib einschließlich der Sicherheitsaspekte werden unter den Empfehlungen 3.27 und 3.29 genauer diskutiert. Basierend auf den Ergebnissen der OCTAVE-Studien stellt Tofacitinib eine Therapieoption bei Patienten mit einem Versagen auf einen TNF-Antikörper dar. Eine generelle Priorisierung bezüglich der Wahl der geeigneten Therapie bei Versagen einer TNF-Antikörper-Therapie kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht gegeben werden. In die UNIFI-Studien wurden etwa 50 % Therapieversager gegenüber Biologika (ca. 33 % gegenüber TNF-Antikörpern) eingeschlossen [358]. Diese Daten sind in der analysierten Gesamtpopulation enthalten. Wirksamkeitsdaten innerhalb dieser Patientensubpopulation belegen, dass auch bei der Gruppe der Patienten mit Biologika-Versagen eine signifikante Wirksamkeit gegenüber Placebo sowohl für die Induktionstherapie als auch für die Erhaltungstherapie vorlag, wenngleich die Wirksamkeit geringer war im Vergleich zur Biologika-naiven Gruppe. Randomisierte Vergleichsstudien, die uns einen Hinweis geben, welche Biologika oder JAK-Inhibitoren in dieser Patientengruppe besonders wirkungsvoll sind, gibt es bisher nicht. Eine Rangfolge kann daher nicht vorgeschlagen werden. Kriterien für eine individuelle Priorisierung werden unter der Empfehlung 3.30 diskutiert. Da es sich bei den Patienten mit primärem oder sekundärem Therapieversagen auf einen TNF-Antikörper grundsätzlich um eine sehr kranke und häufig „austherapierte“ Patientenpopulation handelt, sollte in dieser Situation die Möglichkeit einer Proktokolektomie immer mit in Erwägung gezogen und mit den Patienten diskutiert werden.

### Remissionserhaltung bei kompliziertem Verlauf einer Colitis ulcerosa

#### **EMPFEHLUNG 3.33**

Nach Erreichen einer Remission sollte eine remissionserhaltende Therapie mit Thiopurinen bei Patienten mit milder bis moderater Erkrankungsaktivität eingesetzt werden, wenn frühe oder gehäufte Schübe unter einer optimal dosierten Therapie mit 5-Aminosalizylaten auftreten oder eine Unverträglichkeit gegen 5-Aminosalizylate besteht (Evidenzgrad 1), wenn ein steroidabhängiger Erkrankungsverlauf besteht (Evidenzgrad 2) oder wenn ein Ansprechen auf eine remissionsinduzierende Therapie mit Ciclosporin oder Tacrolimus besteht (Evidenzgrad 3)

*Empfehlungsgrad B, starker Konsens*



### **EMPFEHLUNG 3.34 (MODIFIZIERT 2019 UND 2020)**

Bei Patienten, die auf eine remissionsinduzierende Therapie mit TNF-Antikörpern ansprechen, sollte eine remissionserhaltende Therapie mit TNF-Antikörpern mit oder ohne Thiopurine fortgesetzt werden.

*Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A*

Bei Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit Vedolizumab ansprechen, sollte eine Remissionserhaltung mit Vedolizumab fortgesetzt werden.

*Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A*

Bei Ansprechen auf eine Induktionstherapie mit Tofacitinib sollte diese Therapie weiter fortgesetzt werden.

*Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B*

Bei Ansprechen auf eine Induktionstherapie mit Ustekinumab sollte diese Therapie weiter fortgesetzt werden.

*Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens*

### **EMPFEHLUNG 3.35**

Methotrexat, Ciclosporin und Tacrolimus sollten zur Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa nur in Ausnahmesituationen eingesetzt werden.

*Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens*

*Hintergrundinformation: Bisher liegen keine ausreichenden Studiendaten vor, die einen Einsatz von Methotrexat oder Tacrolimus zur Remissionserhaltung nahelegen würden.*

### **EMPFEHLUNG 3.36 (MODIFIZIERT 2019 UND 2020)**

Aufgrund fehlender Evidenz kann keine Empfehlung zur Dauer einer Remissionserhaltung mit Thiopurinen, TNF-Antikörpern, Tofacitinib, Ustekinumab und Vedolizumab gegeben werden. Eine langfristige Fortsetzung der Remissionserhaltung wird aber häufig notwendig sein.

*Expertenkonsens, starker Konsens*

*Hintergrundinformation: Zu keiner der genannten Substanzen liegen ausreichend Daten vor, um die optimale Therapiedauer oder die optimalen Voraussetzungen, die Therapie zu beenden, abzuschätzen. Über die Dauer der remissionserhaltenden Therapie sollte daher im Einzelfall entschieden werden.*



### EMPFEHLUNG 3.37

Ein therapeutisches Drug Monitoring kann unter einer Therapie mit Thiopurinen, TNF-Antikörpern und Vedolizumab durchgeführt werden, wenn dadurch eine klinische Entscheidung unterstützt wird.

*Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens*

Unter einer Therapie mit Calcineurininhibitoren sollen regelmäßig Spiegelbestimmungen durchgeführt werden.

*Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens*

## Operative Verfahren

### EMPFEHLUNG 5.1.1

Als Standardoperation sollte eine restaurative Proktokolektomie durchgeführt werden.

*Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens*

*Hintergrundinformation:* Die restaurative Proktokolektomie hat sich in den letzten 35 Jahren als Standardoperation zur Behandlung der therapierefraktären Colitis ulcerosa oder bei maligner Entartung im Rahmen der Erkrankung etabliert. Die ileoanale Pouchoperation erzielt für den Patienten eine bestmögliche Lebensqualität mit durchschnittlich 5–6 Stuhlgängen pro Tag und dem Erhalt der Kontinenz in über 90 % der Patienten [572, 573].

### EMPFEHLUNG 5.1.2

Die restaurative Proktokolektomie sollte in der Regel mit protektivem Ileostoma erfolgen, eine einzeitige Operation sollte nur in selektionierten Einzelfällen erfolgen.

*Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 5.1.3

Der J-Pouch sollte die Pouchkonstruktion der Wahl sein, da er am einfachsten anzulegen ist und im Langzeitverlauf eine vergleichbare Funktion aufweist wie andere Konstruktionen.

*Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 5.1.4

Die freie oder gedeckte Perforation sollte als Notfallindikation operiert werden.

*Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 5.1.6

Patienten mit einem medikamentös therapierefraktären fulminanten Schub sollten dringlich operiert werden.  
*Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 5.1.7

Bei trotz Einsatzes von Immunsuppressiva und/oder Biologika therapierefraktärem Verlauf sollte operiert werden.  
*Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens*

*Hintergrundinformation: Nach Versagen einer intensivierten, konservativen Therapie (Immunsuppressiva und/oder Biologika) ist die chirurgische Entfernung des Kolons indiziert. Die Operation kann je nach Dauer und Intensität der Vormedikation und der klinischen Symptomatik drei- oder zweizeitig erfolgen. Bei therapierefraktärem Verlauf sollte frühzeitig eine interdisziplinäre Betreuung durch einen Gastroenterologen und Chirurgen erfolgen. Insgesamt ist die Definition eines therapierefraktären Verlaufs in der klinischen Realität variabel, was häufig dazu führt, dass Patienten erst zu spät ernsthaft die Option einer Operation als Alternative zu einer weiteren Intensivierung der medikamentösen Therapie empfohlen bekommen. Bei schwerem Verlauf führt eine protrahierte Therapie aber zu einer Erhöhung der Morbidität [590]. Daher sollte ein Festhalten an einer intensivierten konservativen Therapie zeitlich limitiert bleiben.*

#### EMPFEHLUNG 5.1.8

Eine elektive Operation kann bei Patientenwunsch erfolgen. Dabei sind die Risiken der konservativen Behandlungsstrategien gegen die Risiken einer Operation abzuwägen.  
*Evidenzgrad 4, Empfehlungsstärke 0, starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 5.1.19

Das kontinente Ileostoma nach Kock kann als mögliche Alternative für besondere Fälle angeboten werden.  
*Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens*  
Es sollte in dafür spezialisierten Zentren durchgeführt werden.  
*Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens*

*Hintergrundinformation: Das kontinente Ileostoma nach Kock ist ein technisch komplexes Operationsverfahren mit hoher Komplikationsrate hinsichtlich Funktion und hoher Revisionsrate. Durch das kontinente Ileostoma nach Kock kann die Lebensqualität der Patienten im Vergleich zu einem herkömmlichen, nicht kontinenten Ileostoma gesteigert und das Körperempfinden verbessert werden [629–631]. Bei Pouchversagen kann, bei ausgeprägtem Wunsch des Patienten, eine Umwandlung in ein kontinentes Ileostoma nach Kock erfolgen [632].*

#### Referenzen aus Leitlinien

- [84] Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955; 2: 1041–1048
- [250] Benson A, Barrett T, Sparberg M et al. Efficacy and safety of tacrolimus in refractory ulcerative colitis and Crohn's disease: a single-center experience. Inflamm Bowel Dis 2008; 14: 7–12
- [313] Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG et al. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. BrMed J 1962; 2: 441–443
- [314] Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC et al. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. Gut 1960; 1: 217– 222

- [315] Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974; 1: 1067–1070
- [316] Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1954; 2: 375–378
- [317] Truelove SC, Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. *Br Med J* 1959; 1: 387–394
- [318] Rosenberg W, Ireland A, Jewell DP. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 40–41
- [319] Bartels SA, Gardenbroek TJ, Bos L et al. Prolonged preoperative hospital stay is a risk factor for complications after emergency colectomy for severe colitis. *Colorectal Dis* 2013; 15: 1392–1398
- [320] Bernstein CN, Ng SC, Lakatos PL et al. A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2001–2010
- [321] Randall J, Singh B, Warren BF et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg* 2010; 97: 404–409
- [322] Roberts SE, Williams JG, Yeates D et al. Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn's disease: record linkage studies. *BMJ* 2007; 335: 1033
- [350] Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF et al. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 831–835
- [351] Llao J, Naves JE, Ruiz-Cerulla A et al. Intravenous corticosteroids in moderately active ulcerative colitis refractory to oral corticosteroids. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1523–1528
- [352] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462–2476
- [353] Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257–265 e1–e3
- [354] Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 85–95; quiz e14–e15
- [355] Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 96–109 e1
- [356] Sandborn WJ, Su C, Sands BE et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine* 2017; 376: 1723–1736
- [358] Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1201–1214
- [368] Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841–1845
- [375] Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 760–765
- [377] Walch A, Meshkat M, Vogelsang H et al. Long-term outcome in patients with ulcerative colitis treated with intravenous cyclosporine A is determined by previous exposure to thiopurines. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 398–404
- [390] Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME et al. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 350–355 e2
- [403] Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B et al. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2471–2476
- [404] Actis GC, Fadda M, David E et al. Colectomy rate in steroid-refractory colitis initially responsive to cyclosporin: a long-term retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 13
- [405] Szanto K, Molnar T, Farkas K. New promising combo therapy in inflammatory bowel diseases refractory to anti-TNF agents: cyclosporine plus vedolizumab. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 629
- [406] Sandborn WJ, Panes J, D'Haens GR et al. Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1541–1550
- [412] 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
- [421] Yamamoto S, Nakase H, Mikami S et al. Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 589–597
- [422] Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG et al. Systematic review with metaanalysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 613–623
- [423] Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A et al. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice – a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1090–1102

- [424] Sandborn WS, D’Haens G. Efficacy and safety of oral tofacitinib as induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results from two phase 3 randomized controlled trials. *Gastroenterology* 2016; 150 (4): S157
- [572] Lichtenstein GR, Cohen R, Yamashita B et al. Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 669–677
- [573] Heuschen UA, Heuschen G, Rudek B et al. [Long-term quality of life after continence-preserving proctocolectomy for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis]. *Chirurg* 1998; 69: 1052–1058
- [590] Kimura H, Kunisaki R, Tatsumi K et al. Prolonged Medical Therapy Increases the Risk of Surgical Complications in Patients with Severe Ulcerative Colitis. *Dig Surg* 2016; 33: 182–189
- [629] Nessar G, Fazio VW, Tekkis P et al. Long-term outcome and quality of life after continent ileostomy. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 336–344 [630] Berndtsson I, Lindholm E, Ekman I. Thirty years of experience living with a continent ileostomy: bad restrooms—not my reservoir—decide my life. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2005; 32: 321–326; quiz 327–328
- [631] Litle VR, Barbour S, Schrock TR et al. The continent ileostomy: longterm durability and patient satisfaction. *J Gastrointest Surg* 1999; 3: 625–632
- [632] Lian L, Fazio VW, Remzi FH et al. Outcomes for patients undergoing continent ileostomy after a failed ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1409–1414; discussion 4414–4416

---

## **NICE, 2019 [12].**

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

Ulcerative colitis Management in adults, children and young people.

### **Fragestellung**

covers the management of ulcerative colitis in children, young people and adults. It aims to help professionals to provide consistent high-quality care and it highlights the importance of advice and support for people with ulcerative colitis.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- May 2019: This guideline is an update of NICE guideline CG166 (published June 2013) and replaces it.
  - We have reviewed the evidence on inducing remission for people with mild-to-moderate ulcerative colitis. These recommendations are marked [2019].
  - Recommendations marked [2008] or [2013] last had an evidence review in 2008 or 2013. In some cases minor changes have been made to the wording to bring the language and style up to date, without changing the meaning.

#### LoE/GoR

- the wording of recommendation reflects the strength of recommendation (for example the word “offer” was used for strong recommendations and “consider” for weak recommendations)

## Recommendations

### Treating mild-to-moderate ulcerative colitis

#### Extensive disease

- To induce remission in people with a mild-to-moderate first presentation or inflammatory exacerbation of extensive ulcerative colitis, offer a topical aminosalicylate and a high-dose oral aminosalicylate as first-line treatment. [2019]
- If remission is not achieved within 4 weeks, stop the topical aminosalicylate and offer a high-dose oral aminosalicylate with a time-limited course of an oral corticosteroid. [2019]
- For people who cannot tolerate aminosalicylates, consider a time-limited course of an oral corticosteroid. [2019]

### Biologics and Janus kinase inhibitors for moderately to severely active ulcerative colitis: all extents of disease

For guidance on biologics and Janus kinase inhibitors for treating moderately to severely active ulcerative colitis, see the NICE technology appraisal guidance on:

- infliximab, adalimumab and golimumab for moderately to severely active ulcerative colitis [10]
  - Infliximab, adalimumab and golimumab are recommended, within their marketing authorisations, as options for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults whose disease has responded inadequately to conventional therapy including corticosteroids and mercaptopurine or azathioprine, or who cannot tolerate, or have medical contraindications for, such therapies.
  - The choice of treatment between infliximab, adalimumab or golimumab should be made on an individual basis after discussion between the responsible clinician and the patient about the advantages and disadvantages of the treatments available. This should take into consideration therapeutic need and whether or not the patient is likely to adhere to treatment. If more than 1 treatment is suitable, the least expensive should be chosen (taking into account administration costs, dosage and price per dose).
  - Infliximab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating severely active ulcerative colitis in children and young people aged 6–17 years whose disease has responded inadequately to conventional therapy including corticosteroids and mercaptopurine or azathioprine, or who cannot tolerate, or have medical contraindications for, such therapies.
  - Infliximab, adalimumab or golimumab should be given as a planned course of treatment until treatment fails (including the need for surgery) or until 12 months after starting treatment, whichever is shorter. Specialists should then discuss the risks and benefits of continued treatment with the patient, and their parent or carer if appropriate:
  - They should continue treatment only if there is clear evidence of response as determined by clinical symptoms, biological markers and investigation, including endoscopy if necessary. People who continue treatment should be reassessed at least every 12 months to determine whether ongoing treatment is still clinically appropriate.
  - They should consider a trial withdrawal from treatment for all patients who are in stable clinical remission. People whose disease relapses after treatment is stopped should have the option to start treatment again.

- vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis [13]
  - Vedolizumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults only if the company provides vedolizumab with the discount agreed in the patient access scheme.
  - Vedolizumab should be given until it stops working or surgery is needed. At 12 months after the start of treatment, people should be reassessed to see whether treatment should continue. Treatment should only continue if there is clear evidence of ongoing clinical benefit. For people in complete remission at 12 months, consider stopping vedolizumab, resuming treatment if there is a relapse. People who continue vedolizumab should be reassessed at least every 12 months to see whether continued treatment is justified.
- tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis [11]
  - Tofacitinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults when conventional therapy or a biological agent cannot be tolerated or the disease has responded inadequately or lost response to treatment. It is recommended only if the company provides tofacitinib with the discount agreed in the commercial arrangement.

### **Treating acute severe ulcerative colitis: all extents of disease**

The multidisciplinary team

- For people admitted to hospital with acute severe ulcerative colitis:
  - ensure that a gastroenterologist and a colorectal surgeon collaborate to provide treatment and management
  - ensure that the composition of the multidisciplinary team is appropriate for the age of the person
  - seek advice from a paediatrician with expertise in gastroenterology when treating a child or young person
  - ensure that the obstetric and gynaecology team is included when treating a pregnant woman. [2013]

#### Step 1 therapy

- For people admitted to hospital with acute severe ulcerative colitis (either a first presentation or an inflammatory exacerbation):
  - offer intravenous corticosteroids to induce remission and
  - assess the likelihood that the person will need surgery. [2013]
- Consider intravenous ciclosporin or surgery for people:
  - who cannot tolerate or who decline intravenous corticosteroids or
  - for whom treatment with intravenous corticosteroids is contraindicated.
 Take into account the person's preferences when choosing treatment. [2013]

#### Step 2 therapy

- Consider adding intravenous ciclosporin to intravenous corticosteroids or consider surgery for people:
  - who have little or no improvement within 72 hours of starting intravenous corticosteroids or
  - whose symptoms worsen at any time despite corticosteroid treatment.

Take into account the person's preferences when choosing treatment. [2013]

- Infliximab is recommended as an option for the treatment of acute exacerbations of severely active ulcerative colitis only in patients in whom ciclosporin is contraindicated or clinically inappropriate, based on a careful assessment of the risks and benefits of treatment in the individual patient. [2008]
- In people who do not meet the criterion above, infliximab should only be used for the treatment of acute exacerbations of severely active ulcerative colitis in clinical trials. [2008]

### **Maintaining remission in people with ulcerative colitis**

All extents of disease

- Consider oral azathioprine or oral mercaptopurine to maintain remission:
  - after 2 or more inflammatory exacerbations in 12 months that require treatment with systemic corticosteroids or
  - if remission is not maintained by aminosalicylates. [2013]
- To maintain remission after a single episode of acute severe ulcerative colitis:
  - consider oral azathioprine or oral mercaptopurine
  - consider oral aminosalicylates if azathioprine and/or mercaptopurine are contraindicated or the person cannot tolerate them. [2013]

---

### **Lamb CA et al., 2019 [9].**

*British Society of Gastroenterology (BSG)*

British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults.

### **Fragestellung**

Management of inflammatory bowel disease in adults over 16 years.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: every 2 years

#### Recherche/Suchzeitraum:

- searches of the Medline and EMBASE databases were performed in March 2017 and updated in March 2018

#### LoE/GoR

- GRADE

## Recommendations for UC

- We recommend that moderate to severe ulcerative colitis should be treated with oral corticosteroids such as prednisolone 40 mg daily weaning over 6–8 weeks (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence. Agreement: 100%).
- We recommend that oral 5-ASA should be the standard maintenance medical therapy in ulcerative colitis (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence). We recommend that the choice of formulation should consider patient preference, likely adherence and cost. Once daily dosing is effective (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence) and may improve adherence (Agreement: 100%).
- We recommend that ulcerative colitis patients on maintenance therapy with high-dose mesalazine, who required two or more courses of corticosteroids in the past year, or who become corticosteroid-dependent or refractory, require treatment escalation with thiopurine (GRADE: strong recommendation, moderate-quality evidence), anti-TNF therapy (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence), vedolizumab (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence) or tofacitinib (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence). The choice of drug should be determined by clinical factors, patient choice, cost, likely adherence and local infusion capacity (Agreement: 96.6%).
- We recommend that vedolizumab can be used in the induction and maintenance of remission of ulcerative colitis in patients where anti-TNF treatment has failed (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence. Agreement: 97.7%).
- We recommend that tofacitinib can be used in the induction and maintenance of remission of ulcerative colitis in patients where anti-TNF treatment has failed (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence. Agreement: 91.1%).

---

### Gionchetti P et al., 2017 [7].

#### *Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD)*

Use of corticosteroids and immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease.

#### **Fragestellung**

The Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) has prepared clinical practice guidelines to help physicians prescribe corticosteroids and immunosuppressive drugs for these patients.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

### Recherche/Suchzeitraum:

- Literature search was performed by each expert before the meeting held in Bologna e by Authors between 2013 and 2016 in order to include articles published until September 2016. For literature search, PubMed, Embase and the Cochrane database were used.

### LoE/GoR

- the 2011 version of the “Levels of evidence” of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine was used.

## Recommendations

### *3.1.1. Severe ulcerative colitis*

---

#### **Statement 4**

Patients with severe active UC of any extent should be admitted to hospital for intensive treatment [LE: 5; GR: D]. Patients are best cared for jointly by a gastroenterologist and a surgeon, who should assess the possibility of surgery at admission and daily thereafter [LE: 5; GR: D].

---

#### **Statement 5**

Intravenous corticosteroids are the mainstay of therapy for severe acute UC [LE: 1b; GR: B]. Type of steroid and optimal daily dose have not been formally investigated. Treatment with methylprednisolone (0.75–1 mg/kg daily) or hydrocortisone (100 mg q.i.d.) seems to be equally effective [LE: 5; GR: D]. Different modalities of intravenous administration (continuous infusion or bolus) are equally effective [LE: 1b; GR: A].

---

#### **Statement 6**

Improvement in severe UC should be assessed by a combination of clinical, biochemical and radiological tests [LE: 2b; GR: B]. Patients with severe acute UC who do not improve within 3–5 days of intensive medical therapy should be either referred for surgery or offered second-line therapies [LE: 2b; GR: B]. Second-line therapy with either cyclosporine [LE: 1b; GR: B] or infliximab [LE: 1b; GR: B] is appropriate. Failure to improve within 4–7 days from starting second-line treatment is an indication for surgery [LE: 5; GR: D].

---

(...)

### *3.1.2.2. Extensive ulcerative colitis.*

---

#### **Statement 8**

Traditional oral corticosteroids are highly effective in the treatment of extensive mild to moderate active UC, but given the high risk of side effects, should be used as second-line therapy (after failure of oral plus topical mesalazine) or for prompt relief of symptoms [LE: 1b; GR: A]. Oral BDP, alone or combined with oral mesalazine, is more effective than mesalazine alone [LE: 1b; GR: A].

---

- Remission: maintenance with immunosuppressive therapies



### 3.2.1. Azathioprine and mercaptopurine

---

#### **Statement 9**

Thiopurines are recommended for patients with steroid-dependent UC [LE: 1a; GR: A] and for patients in whom cyclosporine was used to induce remission [LE: 3; GR: C].

Thiopurines can also be considered as a treatment for a severe attack of UC in patients responding to intensive intravenous steroids for the induction of remission [LE: 5; GR: D].

In thiopurine-naïve patients responding to infliximab for the induction of remission, azathioprine or mercaptopurine can be considered an alternative to infliximab for maintenance of remission [LE: 5; GR: D].

Thiopurines are an option in patients who have experienced early or frequent relapses while taking mesalazine at optimal dose or who are intolerant to mesalazine [LE: 5; GR: D]. Addition or continuation of oral mesalazine is recommended but special attention must be given to the possible occurrence of myelotoxicity [LE: 5; GR: D].

The switch to mercaptopurine may be considered in UC patients with azathioprine intolerance [LE: 3; GR: C].

Thiopurines can be given for at least 5 years [LE: 5; GR: D].

---

### 3.2.2. Methotrexate

---

#### **Statement 10**

Methotrexate is not indicated in the maintenance of remission in patients with steroid-dependent chronic active UC [LE: 1b; GR: B].

---

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2021) am 10.11.2021

#	Suchfrage
1	[mh "Colitis, Ulcerative"]
2	[mh "Inflammatory Bowel Diseases"[mj]]
3	colitis:ti,ab,kw NEAR/3 (ulcerosa OR ulcerative):ti,ab,kw
4	(inflammatory NEXT bowel NEXT disease*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Nov 2016 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 10.11.2021

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	colitis, ulcerative/therapy[mh]
2	"inflammatory bowel diseases/therapy"[mh:noexp]
3	"inflammatory bowel diseases/drug therapy"[mh:noexp]
4	(ulcerative colitis[tiab]) OR (colitis ulcerosa[tiab])
5	(inflammatory bowel disease[ti]) OR (inflammatory bowel diseases[ti])
6	((#4 OR #5) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
8	((#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw]

#	Suchfrage
	OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))
9	(#8) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 10.11.2021

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	colitis, ulcerative[mh]
2	inflammatory bowel disease[mh:noexp]
3	(ulcerative colitis[tiab]) OR (colitis ulcerosa[tiab])
4	(inflammatory bowel disease[ti]) OR (inflammatory bowel diseases[ti])
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

**Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am TT.MM.20JJ**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S.** Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(4):454-465.
2. **Bonovas S, Nikolopoulos GK, Lytras T, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S.** Comparative safety of systemic and low-bioavailability steroids in inflammatory bowel disease: systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(2):239-251.
3. **Choy MC, Seah D, Faleck DM, Shah SC, Chao CY, An YK, et al.** Systematic review and meta-analysis: optimal salvage therapy in acute severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(7):1169-1186.
4. **Damiao A, de Azevedo MFC, Carlos AS, Wada MY, Silva TVM, Feitosa FC.** Conventional therapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: a systematic literature review. *World J Gastroenterol* 2019;25(9):1142-1157.
5. **Davies SC, Hussein IM, Nguyen TM, Parker CE, Khanna R, Jairath V.** Oral Janus kinase inhibitors for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(1):Cd012381. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012381.pub2>.
6. **Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, et al.** AGA Clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158(5):1450-1461.
7. **Gionchetti P, Rizzello F, Annese V, Armuzzi A, Biancone L, Castiglione F, et al.** Use of corticosteroids and immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease: clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liver Dis* 2017;49(6):604-617.
8. **Kucharzik T, Dignass AU, Atreja A, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al.** Colitis ulcerosa - Living Guideline; S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [online]. AWMF-Registernummer 021-009LG. 04.2021. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 12.11.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-009LGI\\_S3\\_Colitis-ulcerosa-Living-Guideline\\_2021-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-009LGI_S3_Colitis-ulcerosa-Living-Guideline_2021-04.pdf).
9. **Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al.** British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Infliximab, adalimumab and golimumab, for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 18.11.2020]. (Technology appraisal guidance; Band 329). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta329/chapter/1-Guidance>.
11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 18.11.2020]. (Technology appraisal guidance; Band 547). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta547/chapter/1-Recommendations>.

12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ulcerative colitis: management [online]. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 12.11.2021]. (NICE guideline; Band NG130). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng130>.
13. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 18.11.2020]. (Technology appraisal guidance; Band 342). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta342/chapter/1-Guidance>.
14. **Paschos P, Katsoula A, Giouleme O, Sarigianni M, Liakos A, Athanasiadou E, et al.** Tofacitinib for induction of remission in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2018;31(5):572-582.
15. **Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al.** ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2021.
16. **Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP.** AGA technical review on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158(5):1465-1496 e1417.
17. **Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH.** Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(2):162-175.
18. **Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ.** First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(10):2179-2191 e2176.
19. **Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al.** ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: surgical treatment. *J Crohns Colitis* 2021.
20. **Taneja V, El-Dallal M, Haq Z, Tripathi K, Systrom HK, Wang LF, et al.** Effectiveness and safety of tofacitinib for ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2021.
21. **Van Leeuwen P, Dignaß A, Kucharzik T, Jansen PL.** Colitis ulcerosa; Leitlinienreport der aktualisierte S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) - Living Guideline [online]. AWMF-Registernummer 021-009LG. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 12.11.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-009m\\_S3\\_Colitis-ulcerosa-Living-Guideline\\_2021-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-009m_S3_Colitis-ulcerosa-Living-Guideline_2021-01.pdf).

---

[A] Rethlefsen M, Kirtley S, Waffenschmidt S, Aula AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *BMC* 2021; 10:39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6  
2021-B-388**

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);  
Stand: 29.11.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

...ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle oder biologische Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

**Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

**Wie definiert sich in der Colitis ulcerosa eine konventionelle Therapie?**

Unter „konventioneller Therapie“ versteht die deutsche Leitlinie zur Colitis ulcerosa (CU) (1) die Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, und unter „biologischer Therapie“ die Behandlung mit TNF- $\alpha$ -Antikörpern, Vedolizumab und Ustekinumab.

In der initial eingereichten Stellungnahme wurde davon ausgegangen, dass alle Substanzen der biologischen Therapie primär oder sekundär unzureichend wirksam waren, also ein Wechsel innerhalb der biologischen Therapeutika nicht mehr infrage kommt. Nach einem klärenden Telefonat mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde der nachfolgende Text dahingehend angepasst, dass in der beschriebenen klinischen Situation die Patienten auf eine konventionelle oder auf eine oder mehrere biologische Therapien unzureichend angesprochen haben, nicht mehr ansprechen oder eine entsprechende Unverträglichkeit aufweisen.

Thiopurine (Azathioprin und 6-Mercaptopurin), Calcineurininhibitoren (Cyclosporin und Tacrolimus) und der JAK-Kinase-Inhibitor Tofacitinib fallen weder unter „konventionelle“ noch unter „biologische Therapie“. Thiopurine sind nicht indiziert zur Induktion einer Remission bei aktiver CU, sondern nur in der Erhaltung einer Remission.

Eine bereits klinisch gescheiterte Substanz wird man nicht erneut einsetzen.

Bei Patienten mit im vorangegangenen Krankheitsverlauf unbefriedigender Therapierbarkeit unter verschiedenen Substanzen sollte immer anstelle eines weiteren medikamentösen Therapieversuchs die Indikation zur Proktokolektomie geprüft werden, da dies eine Heilung (unter Verlust des Dickdarmes) bedeutet.

Nach Versagen einer konventionellen Therapie wird im klinischen Alltag in Übereinstimmung mit der aktuellen Leitlinie eine Behandlung mit einem TNF- $\alpha$ -Antikörper (im Falle von Infliximab möglichst in Kombination mit Azathioprin), Vedolizumab, Ustekinumab oder Tofacitinib eingeleitet. Hat ein biologisches Therapeutikum beziehungsweise Tofacitinib versagt, wird man auf eine andere der verbliebenen Substanzgruppen wechseln. Ein Wechsel von einem TNF- $\alpha$ -Antikörper auf einen anderen ist grundsätzlich möglich. Wenn noch möglich, wird man im klinischen Alltag aber die Substanzgruppe wechseln. Nach einer unzureichenden Behandlung mit einem Biologikum oder Tofacitinib ist ein Wechsel auf die konventionelle Therapie nicht indiziert.

Sofern bei Versagen der konventionellen und biologischen Therapie nicht die Entscheidung zur Proktokolektomie fällt, empfiehlt die Leitlinie den Einsatz von Calcineurininhibitoren oder Tofacitinib (1).

#### Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);  
Stand: 29.11.2021

#### Indikation gemäß Beratungsantrag

...ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle oder biologische Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Die Calcineurininhibitoren dienen der Remissionsinduktion bei schwerer bis fulminanter Colitis. Sie haben keine Empfehlung zur Dauertherapie. Nach Erreichen einer Remission muss innerhalb von ca. drei Monaten umgestellt werden auf eine bislang noch nicht eingesetzte Therapie (Biologikum oder Tofacitinib). Grundsätzlich kommen in dieser Situation auch Thiopurine infrage, wobei in der Gruppe der Patienten mit Versagen von konventioneller und biologischer Therapie kaum eine Person sein wird, die nicht schon früher auch Thiopurine erhalten hatte.

Tofacitinib wird bei refraktärer, mittelschwerer bis schwer aktiver CU in der Leitlinie zur Remissionsinduktion empfohlen. Dabei wird in den Erläuterungen zum Statement ausführlich auf das relevante Spektrum an unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Tofacitinib eingegangen (u. a. Infektionen, Gefäßembolien insbesondere bei erhöhtem Risikoprofil bzw. der für die CU empfohlenen Initialdosis). Die Substanz wird in der Therapie der fulminanten Colitis nicht empfohlen.

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle oder biologische Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Nach Versagen einer konventionellen Therapie oder eines Biologikum wird im klinischen Alltag und in Übereinstimmung mit der Leitlinie auf ein anderes Biologikum gewechselt. (sofern noch möglich auf eine andere Substanzgruppe und nur als 2. Wahl innerhalb der TNF- $\alpha$ -Antikörper).

Calcineurininhibitoren werden bei schwerer oder fulminanter Colitis dann erwogen, wenn die Erkrankungsschwere ein rasches Therapieansprechen erfordert, um unmittelbar eine Operation mit Entfernung des kompletten Dickdarms zu vermeiden beziehungsweise in einen Zeitraum mit geringer Entzündungsaktivität zu verschieben.

Bei mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis kann Tofacitinib eingesetzt werden. Im klinischen Alltag wird Tofacitinib aufgrund seines Spektrums an unerwünschten Arzneimittelwirkungen, dass bei bestimmten Risikokonstellationen eine erhöhte Mortalität einschließt, als Reservetherapeutikum nach Versagen der gesamten Gruppe der biologischen Therapeutika gesehen (2;3).

Die Empfehlungen der Leitlinie haben eine hohe Durchdringung und Umsetzung im klinischen Alltag von Fachpraxen und spezialisierten Kliniken.

<b>Kontakt Daten</b> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 29.11.2021
Indikation gemäß Beratungsantrag  ...ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle oder biologische Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.
<b>Literatur</b>  1. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R et al.: Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline: <a href="https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-009LGI_S3_Colitis-ulcerosa-Living-Guideline_2021-04.pdf">https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-009LGI_S3_Colitis-ulcerosa-Living-Guideline_2021-04.pdf</a> . Z Gastroenterol 2020; 58: e241-e326; AWMF-Register-Nr.: 021-009, Aktualisierung der Living Guideline: April 2021.  2. Burmester GR, Nash P, Sands BE et al.: Adverse events of special interest in clinical trials of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ulcerative colitis and psoriasis with 37 066 patient-years of tofacitinib exposure. RMD Open 2021; 7: e001595.  3. Mease P, Charles-Schoeman C, Cohenet S al.: Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. Ann Rheum Dis 2020; 79: 1400-1413.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-388**

**Kontaktdaten**

DGVS

Indikation gemäß Beratungsantrag

...ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle oder biologische Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

**Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Der Behandlungsstandard der Colitis ulcerosa sieht im ersten Therapieschritt in Abhängigkeit von der Entzündungsaktivität und Lokalisation der Erkrankung eine Therapie mit Mesalazin und/oder Glucokortikoiden vor. Erst nach Versagen oder unzureichendem Ansprechen auf diese Therapien wird in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf bei Steroidabhängigkeit oder bei steroidrefraktärem Verlauf auf eine Reihe von Immunsuppressiva zurückgegriffen<sup>1,2</sup>. Hier gibt es unter klinischen Gesichtspunkten keine eindeutige Priorisierung der verschiedenen Immunsuppressiva bzw. Immunmodulatoren, zu denen u.a. Azathioprin, die TNF-Antikörper Infliximab, Adalimumab und Golimumab, der anti-Integrin-Antikörper Vedolizumab, der IL12/IL23-AK Ustekinumab, die JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Filgotinib und neuerdings der S1P-Rezeptor-Agonist Ozanimod zählen. Es gibt derzeit keine eindeutig definierte Rangfolge bzgl. des Einsatzes der genannten zugelassenen Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren weder beim Versagen der konventionellen Therapie noch bei Versagen einer Biologikatherapie, da bis auf die Varsity-Studie randomisierte Vergleichsstudien, die evtl. eine Priorisierung erlauben können, fehlen. Klinisch werden als Entscheidungskriterien für den Einsatz und die Priorisierung der genannten Medikamente verschiedene Kriterien wie Wirksamkeit, Nebenwirkung, Geschwindigkeit des Wirkungseintritts, Vergleichsstudien incl. Netzwerkanalysen, Komorbiditäten, Nebenwirkungen, die persönliche Erfahrung und andere Kriterien herangezogen.

In der klinischen Praxis wird in Deutschland bei steroidabhängigem Verlauf primär meist mit Azathioprin behandelt gefolgt von TNF-Antikörpern bei Unverträglichkeit oder fehlendem Therapieerfolg auf Thiopurine. Bei steroidrefraktärem Verlauf werden primär meist TNF-Antikörper ± Azathioprin eingesetzt. Dieser Priorisierung in der Behandlungspraxis liegt jedoch nicht unbedingt eine medizinische Rationale zu Grunde.

**Wie definiert sich in der Colitis Ulcerosa eine konventionelle Therapie?**

Eine konventionelle Therapie bei Colitis ulcerosa ist weder in Deutschland noch international einheitlich definiert. Zu den konventionellen Therapeutika zählen bei der Colitis ulcerosa sicherlich Mesalazin in den unterschiedlichen Applikationsformen sowie Glucokortikoide einschließlich Budesonid in unterschiedlicher Galenik und Applikationsform. Einige Autoren zählen auch Azathioprin zur konventionellen Therapie und sprechen von einem Versagen der konventionellen Therapie erst bei Unverträglichkeit oder Versagen von Azathioprin. Dieser Einschätzung liegt historisch vor allem zu Grunde, dass die ersten Biologika, die bei Colitis ulcerosa eingesetzt wurden, nämlich die TNF-Antikörper, im Zulassungstext auch ein Therapieversagen auf Azathioprin bzw. eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation hierfür aufweisen müssen. Der Zulassungstext der TNF-Antikörper ist wiederum eng verknüpft mit den Einschlusskriterien der jeweiligen Zulassungsstudien<sup>3-5</sup>. Den Zulassungstexten

<b>Kontaktdaten</b>
DGVS
Indikation gemäß Beratungsantrag
...ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle oder biologische Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.
jüngerer Biologika, JAK-Inhibitoren, Anti-Integrine oder S1P-Rezeptor-Agonisten bei Colitis ulcerosa liegen Studien mit etwas anderen Einschlusskriterien zugrunde, die u.a. nicht mehr ein Therapieversagen auf Azathioprin fordern <sup>6-10</sup> . Der Begriff der konventionellen Therapie wird daher in jüngerer Zeit enger definiert und schließt bei der Colitis ulcerosa nur Mesalazin und Glucokortikoide mit ein. Im Prinzip ist der Terminus „konventionelle Therapie“ veraltet und spiegelt die Behandlungsrealität der Colitis ulcerosa nur noch unzureichend wider.
Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.
<i>(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)</i>
<b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf eine konventionelle oder biologische Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b>
Die Antwort ergibt sich aus der Beantwortung der ersten Frage bzgl. des Behandlungsstandards und der Versorgungspraxis.
Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen
<i>(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)</i>

## Literatur

1. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa - Living Guideline. Z Gastroenterol 2020;58:e241-e326.
2. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, et al. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. Dtsch Arztebl Int 2020;117:564-574.
3. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;353:2462-76.
4. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2012;142:257-65 e1-3.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014;146:85-95; quiz e14-5.

6. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711-21.
7. Sandborn WJ, Su C, Panes J. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2017;377:496-7.
8. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019;381:1201-1214.
9. Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Jr., et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021;397:2372-2384.
10. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2021;385:1280-1291.