

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)

Mirikizumab (neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn,
vorbehandelt)

Vom 4. September 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Mirikizumab (Omvoh) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	16
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	17
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	18
2.4	Therapiekosten	18
2.5	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	24
3.	Bürokratiekostenermittlung	27
4.	Verfahrensablauf	27

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel 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

Der Wirkstoff Mirikizumab (Omvo) wurde am 1. September 2023 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 12. Februar 2025 hat Mirikizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 10. März 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Mirikizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Juni 2025 auf den Internetseiten des G-BA (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 vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Methoden¹ 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 (Omvoh) gemäß Fachinformation

Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, 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 04.09.2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:

- Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Ustekinumab oder Vedolizumab

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

- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:

- Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Im Anwendungsgebiet grundsätzlich zugelassene Arzneimittel sind neben dem hier zu bewertenden Arzneimittel unter Berücksichtigung der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen Kortikosteroide (topisch, systemisch: Budesonid, Hydrocortisonacetat, Methylprednisolon,, Prednison, Prednisolon), Indische Flohsamen und Flohsamenschalen, Immunsuppressiva (Azathioprin, Methotrexat) sowie 5-Aminosalizylate (Mesalazin, Sulfasalazin), die TNF- α -Antagonisten Adalimumab und Infliximab, die Interleukin-Inhibitoren Risankizumab und Ustekinumab, der Integrin-Inhibitor Vedolizumab sowie der JAK-Inhibitor Upadacitinib. Die Anwendungsgebiete von Budesonid, Methotrexat, Mesalazin und Sulfasalazin stimmen nur teilweise mit der Indikation „mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn“ überein.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Die operative Resektion stellt eine patientenindividuelle Option dar, die einer Einzelfallentscheidung bedarf und nicht den Regelfall abbildet. Somit ist die operative Resektion für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen.

zu 3. Im Anwendungsgebiet Morbus Crohn liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Vedolizumab vom 8. Januar 2015, für den Wirkstoff Risankizumab vom 15. Juni 2023 und für den Wirkstoff Upadacitinib vom 19. Oktober 2023 vor.

Zudem liegt ein Beschluss vor 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. Oktober 2021).

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.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission 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 mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen
- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Für die zu bewertende Indikation des mittelschweren bis schweren Morbus Crohn liegen umfangreiche publizierte Daten sowie Leitlinien vor.

Die konventionelle Behandlung des Morbus Crohn umfasst 5-Aminosalizylate, Kortikosteroide und die Immunsuppressiva Azathioprin und Methotrexat. Diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Behandlungssituation nicht mehr in Betracht. Indische Flohsamen und Flohsamenschalen werden ausschließlich unterstützend bei Morbus Crohn angewandt und kommen deshalb ebenfalls nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Demnach kommen noch als zugelassene medikamentöse Behandlungsoptionen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab, Infliximab), Interleukin-Inhibitoren (Risankizumab, Ustekinumab), der Integrin-Inhibitor Vedolizumab sowie der JAK-Inhibitor Upadacitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie² Morbus Crohn werden diese Wirkstoffe für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Therapie mit TNF- α -Antagonisten unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr darauf ansprechen, gleichermaßen empfohlen.

Vor dem Hintergrund, dass der Einsatz von JAK-Inhibitoren mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert ist³, hat jedoch Upadacitinib in der früheren Behandlungssituation, d.h. nach Versagen oder bei Unverträglichkeit auf eine konventionelle Therapie, aus Sicht des G-BA nicht denselben Stellenwert in der klinischen Versorgung, wie die anderen in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe. Der JAK-Inhibitor Upadacitinib wird 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 ein Biologikum angesprochen oder dieses nicht vertragen haben (Patientengruppe b), wird der JAK-Inhibitor Upadacitinib unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der Vortherapie(n) als eine weitere geeignete Therapieoption angesehen und kommt daher für dieses Patientenkollektiv als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Nach Versagen auf eine vorangegangene Therapie mit einem Biologikum ist die Evidenzlage insgesamt gering. Sowohl hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit als auch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos wurden keine evidenzgesicherten Angaben dazu gefunden, dass einer der genannten Wirkstoffe regelhaft bei Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum versagt haben, vorzuziehen ist. Es kann auch innerhalb der TNF- α -Antagonisten keine Priorisierung erfolgen. Insgesamt kann in dieser Therapielinie neben einem Wechsel der Wirkstoffklasse auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden.

Zudem wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Frage kommen, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt; diese jedoch nicht den Regelfall abbildet. Daher wird die operative Resektion für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

² Sturm A et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Morbus Crohn (Version 4.2). Z Gastroenterol 2024; 62: 1229–1318

³ siehe Fachinformation zu Rinvoq (Upadacitinib) Stand Juli 2024

In der Gesamtschau werden für Patientengruppe a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab, Risankizumab, Ustekinumab oder Vedolizumab als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

Für Patientengruppe b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, wird ein Wechsel der Therapie auf Adalimumab, Infliximab, Risankizumab, Upadacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dabei ist für alle Optionen sowohl die jeweils erfolgte Vortherapie als auch die Zulassung der jeweiligen Wirkstoffe zu berücksichtigen.

Die vorliegend bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien umfassen jeweils mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. Der Zusatznutzen kann jeweils gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden.

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) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Mirikizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie VIVID-1 vor.

Bei der Studie VIVID-1 handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Mirikizumab mit Ustekinumab oder Placebo bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis

schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie (mit Kortikosteroiden, Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat), einen TNF- α -Antagonisten oder einen Integrin-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

In die Studie wurden insgesamt 1 152 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 6:3:2 zufällig einer Behandlung mit Mirikizumab (N = 631), Ustekinumab (N = 309) oder Placebo (N = 212) zugeteilt, wobei der Placeboarm für die vorliegende Bewertung nicht relevant ist. Die Studie umfasst relevante Teilpopulationen sowohl für Patientengruppe a (331 vs. 164 Patientinnen und Patienten) als auch Patientengruppe b (300 vs. 145 Patientinnen und Patienten). Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind für die relevanten Teilpopulationen zwischen den beiden Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar. Allerdings kamen in der Teilpopulation der Patientengruppe b deutlich weniger Patientinnen und Patienten aus der Region Europa (38 % vs. 34 %) als in der Patientengruppe a (68 % vs. 74 %).

Die Studie unterteilt sich in eine bis zu 5-wöchige Screeningphase, eine 52-wöchige Behandlungsphase (52 Wochen oder bis zu einer Krankheitsverschlechterung, die spezifische, in der Studie nicht erlaubte Medikamente oder eine OP erforderlich macht, bis zu inakzeptabler Toxizität oder bis zu einem Therapieabbruch nach prüfärztlicher Entscheidung oder auf Patientenwunsch) und einer maximal 16-wöchigen Nachbeobachtungsphase.

Co-primäre Endpunkte der Studie waren klinisches Ansprechen zu Woche 12 mittels PRO2 gefolgt von endoskopischem Ansprechen zu Woche 25 und klinisches Ansprechen zu Woche 12 mittels PRO2 gefolgt von klinischer Remission zu Woche 52 mittels CDAI. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Patient-reported Outcome 2 (PRO2)

Der PRO2 umfasst die 2 Skalen des CDAI zu Stuhlfrequenz (CDAI-SF) und zu abdominalen Schmerzen (CDAI-AP; auf einer Skala von 0 = keine, 1 = leichte, 2 = mittelstarke, 3 = starke Schmerzen), die jeweils mittels Patiententagebuch erfasst werden.

Klinische Remission (PRO2)

Der Endpunkt klinische Remission wurde mittels PRO2 operationalisiert. Gemäß Prädefinition bei der Studienplanung galt als Remission mittels PRO2 eine ungewichtete tagesdurchschnittliche Stuhlfrequenz (CDAI-SF) ≤ 3 und gleichzeitige ungewichtete tagesdurchschnittliche abdominale Schmerzen (CDAI-AP) ≤ 1 (je über einen Zeitraum von 7 Tagen gemittelt) zu Woche 52. Dabei durften beide Werte jeweils nicht schlechter sein als zu

Studienbeginn. Diese Operationalisierung entspricht einer weitgehenden Symptombefreiheit der Patientinnen und Patienten.

Für den Endpunkt klinische Remission, erhoben mit dem PRO2, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Kortikosteroidfreie klinische Remission (PRO2)

Der Endpunkt kortikosteroidfreie klinische Remission wurde operationalisiert als klinische Remission mittels PRO2 zu Woche 52 bei gleichzeitiger Kortikosteroidfreiheit zwischen Woche 40 und Woche 52. Die kortikosteroidfreie klinische Remission stellt ein wichtiges Therapieziel dar und wird als patientenrelevant betrachtet. Sie wird darüber hinaus als eine nachhaltigere Definition der Remission betrachtet, da in den Endpunkt klinische Remission (PRO2) auch Patientinnen und Patienten als Responder eingehen, die eine Remission unter Kortikosteroiden erreichen, oder diese zumindest zwischen Woche 40 und Woche 52 erhalten haben.

Für den Endpunkt kortikosteroidfreie klinische Remission, erhoben mit dem PRO2, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

Zusätzlich zum Gesamtscore (siehe Ausführungen zur Lebensqualität) werden die 2 Subscores Darmsymptome und systemische Symptome des IBDQ zur Beurteilung der Symptomatik herangezogen.

Darmsymptome (IBDQ)

Für den Endpunkt Darmsymptome, erhoben mit dem entsprechenden Subscore des IBDQ, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Systemische Symptome (IBDQ)

Für den Endpunkt systemische Symptome, erhoben mit dem entsprechenden Subscore des IBDQ, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS)

Die Urgency Numerical Rating Scale ist eine patientenberichtete 1-Item-Skala, die den Schweregrad der Dringlichkeit (plötzlicher und / oder unmittelbarer Drang) des Stuhlgangs innerhalb der letzten 24 Stunden anhand einer 11-Punkte-Skala erfasst, die von 0 (keine Dringlichkeit) bis 10 (höchstmögliche Dringlichkeit) reicht.

Für den Endpunkt Remission des imperativen Stuhldrangs, erhoben mit der Urgency NRS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Extraintestinale Manifestationen

Der Endpunkt extraintestinale Manifestationen wird grundsätzlich als patientenrelevant beurteilt. Der Endpunkt ist operationalisiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit extraintestinalen Manifestationen (Arthralgie, Arthritis, Iritis, Uveitis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum und aphthöse Stomatitis) zu Studienbeginn, bei denen diese zu Woche 52 abgeklungen sind. Die Auswertungen berücksichtigen somit keine Patientinnen und Patienten, bei denen extraintestinale Manifestationen erst im Studienverlauf aufgetreten sind. Dies wird als nicht sachgerecht eingeschätzt, da nicht alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingehen.

Für den Endpunkt extraintestinale Manifestationen liegen daher keine geeigneten Daten vor.

Fisteln

Der Endpunkt Fisteln wird als patientenrelevant beurteilt. Der Endpunkt wird als Anteil der Patientinnen und Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Studienbeginn und Verschluss

aller drainierenden Hautfisteln zu Woche 52 operationalisiert. Die Auswertungen berücksichtigen somit keine Patientinnen und Patienten, bei denen drainierende Hautfisteln erst im Studienverlauf aufgetreten sind. Dies wird, wie zuvor beim Endpunkt Extraintestinale Manifestationen ausgeführt, als nicht sachgerecht eingeschätzt. Für den Endpunkt Fisteln liegen daher keine geeigneten Daten vor.

Fatigue (FACIT Fatigue)

Der Endpunkt Fatigue wurde in der vorliegenden Studie mittels des Fragebogens „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue“ (FACIT-Fatigue) erhoben.

Für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung des FACIT-Fatigues um ≥ 8 Punkte zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des „European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions“ (EQ-5D), zeigt sich für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um ≥ 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)

Der „Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Crohn’s Disease“ (WPAI-CD) ist ein Fragebogen zur Messung der Beeinträchtigung von Arbeitsproduktivität und Aktivitäten außerhalb der Arbeit aufgrund von Morbus Crohn. Es wurden Auswertungen zu der einzelnen Frage 6 des WPAI-CD zur Erhebung der Einschränkungen der täglichen Aktivität aufgrund von Morbus Crohn vorgelegt. Diese Frage misst die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten in den letzten 7 Tagen auf einer Skala von 0 bis 10.

In die Auswertungen gehen nur Patientinnen und Patienten ein, die zu Studienbeginn berufstätig waren. Somit wird ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten in den Auswertungen nicht berücksichtigt.

Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung, erhoben mit dem WPAI-CD Item 6, liegen daher keine geeigneten Daten vor.

Lebensqualität

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

Der IBDQ ist ein verbreitetes und validiertes krankheitsspezifisches Instrument in der vorliegenden Indikation Morbus Crohn.

Der IBDQ umfasst insgesamt 32 Fragen zu Aspekten entzündlicher Darmerkrankungen. Der Fragebogen umfasst 4 Domänen, mit 10 Fragen zu Darmsymptomen, 5 Fragen zu systemischen Symptomen, 12 Fragen zur emotionalen Funktion und 5 Fragen zur sozialen Funktion. Jede Frage kann auf einer Skala von 1 bis 7 bewertet werden, wobei höhere Werte jeweils einen besseren Zustand angeben. Die Gesamtpunktzahl (IBDQ Gesamtscore) reicht von 32 bis 224 Punkten. Für die 4 Domänen können separate Subscores berechnet werden. Der IBDQ Gesamtscore wird der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet.

IBDQ-Gesamtscore

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem IBDQ-Gesamtscore, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Short Form (36) Health Survey (SF-36)

Der SF-36 ist ein krankheitsunspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

SF-36 körperlicher Summenscore (PCS)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem SF-36 körperlicher Summenscore (PCS), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

SF-36 psychischer Summenscore (MCS)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem SF-36 psychischer Summenscore (MCS), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Im Detail zeigt sich für das spezifische UE „Infektionen“, operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs), kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegt die doppelblinde RCT VIVID-1 zum Vergleich von Mirikizumab mit Ustekinumab oder Placebo vor, die Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie, einen TNF- α -Antagonisten oder einen Integrin-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, einschließt.

In der Kategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte Klinische Remission (PRO2), Kortikosteroidfreie klinische Remission (PRO2), Darmsymptome (IBDQ), Systemische Symptome (IBDQ), Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS), Fatigue (FACIT Fatigue) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Endpunkte Extraintestinale Manifestationen, Fisteln und Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6) liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich für die Endpunkte IBDQ-Gesamtscore, SF-36 körperlicher Summenscore (PCS) und SF-36 psychischer Summenscore (MCS) jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich bei den Gesamtraten der SUE und Abbruch wegen UE sowie im Detail bei dem spezifischen UE „Infektionen“ jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigen sich somit kategorienübergreifend keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Folglich kann kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, festgestellt werden.

b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Patient-reported Outcome 2 (PRO2)

Der PRO2 umfasst die 2 Skalen des CDAI zu Stuhlfrequenz (CDAI-SF) und zu abdominalen Schmerzen (CDAI-AP; auf einer Skala von 0 = keine, 1 = leichte, 2 = mittelstarke, 3 = starke Schmerzen), die jeweils mittels Patiententagebuch erfasst werden.

Klinische Remission (PRO2)

Der Endpunkt klinische Remission wurde mittels PRO2 operationalisiert. Gemäß Prädefinition bei der Studienplanung galt als Remission mittels PRO2 eine ungewichtete tagesdurchschnittliche Stuhlfrequenz (CDAI-SF) ≤ 3 und gleichzeitige ungewichtete tagesdurchschnittliche abdominale Schmerzen (CDAI-AP) ≤ 1 (je über einen Zeitraum von 7 Tagen gemittelt) zu Woche 52. Dabei durften beide Werte jeweils nicht schlechter sein als zu Studienbeginn. Diese Operationalisierung entspricht einer weitgehenden Symptombefreiung der Patientinnen und Patienten.

Für den Endpunkt klinische Remission, erhoben mit dem PRO2, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Kortikosteroidfreie klinische Remission (PRO2)

Der Endpunkt kortikosteroidfreie klinische Remission wurde operationalisiert als klinische Remission mittels PRO2 zu Woche 52 bei gleichzeitiger Kortikosteroidfreiheit zwischen Woche 40 und Woche 52. Die kortikosteroidfreie klinische Remission stellt ein wichtiges Therapieziel dar und wird als patientenrelevant betrachtet. Sie wird darüber hinaus als eine nachhaltigere Definition der Remission betrachtet, da in den Endpunkt klinische Remission (PRO2) auch Patientinnen und Patienten als Responder eingehen, die eine Remission unter Kortikosteroiden erreichen, oder diese zumindest zwischen Woche 40 und Woche 52 erhalten haben.

Für den Endpunkt kortikosteroidfreie klinische Remission, erhoben mit dem PRO2, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

Zusätzlich zum Gesamtscore (siehe Ausführungen zur Lebensqualität) werden die 2 Subscores Darmsymptome und systemische Symptome des IBDQ zur Beurteilung der Symptomatik herangezogen.

Darmsymptome (IBDQ)

Für den Endpunkt Darmsymptome, erhoben mit dem entsprechenden Subscore des IBDQ, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Systemische Symptome (IBDQ)

Für den Endpunkt systemische Symptome, erhoben mit dem entsprechenden Subscore des IBDQ, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal CDAI-Gesamtscore ($< 300/\geq 300$) zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn < 300 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab. Für Patientinnen und Patienten mit CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn ≥ 300 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS)

Die Urgency Numerical Rating Scale ist eine patientenberichtete 1-Item-Skala, die den Schweregrad der Dringlichkeit (plötzlicher und oder unmittelbarer Drang) des Stuhlgangs innerhalb der letzten 24 Stunden anhand einer 11-Punkte-Skala erfasst, die von 0 (keine Dringlichkeit) bis 10 (höchstmögliche Dringlichkeit) reicht.

Für den Endpunkt Remission des imperativen Stuhldrangs, erhoben mit der Urgency NRS, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab.

Extraintestinale Manifestationen

Der Endpunkt extraintestinale Manifestationen wird grundsätzlich als patientenrelevant beurteilt. Der Endpunkt ist operationalisiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit extraintestinalen Manifestationen (Arthralgie, Arthritis, Iritis, Uveitis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum und aphthöse Stomatitis) zu Studienbeginn, bei denen diese zu Woche 52 abgeklungen sind. Die Auswertungen berücksichtigen somit keine Patientinnen und Patienten, bei denen extraintestinale Manifestationen erst im Studienverlauf aufgetreten sind. Dies wird als nicht sachgerecht eingeschätzt, da nicht alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingehen.

Für den Endpunkt extraintestinale Manifestationen liegen daher keine geeigneten Daten vor.

Fisteln

Der Endpunkt Fisteln wird als patientenrelevant beurteilt. Der Endpunkt wird als Anteil der Patientinnen und Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Studienbeginn und Verschluss aller drainierenden Hautfisteln zu Woche 52 operationalisiert. Die Auswertungen berücksichtigen somit keine Patientinnen und Patienten, bei denen drainierende Hautfisteln erst im Studienverlauf aufgetreten sind. Dies wird wie zuvor beim Endpunkt Extraintestinale Manifestationen ausgeführt, als nicht sachgerecht eingeschätzt.

Für den Endpunkt Fisteln liegen daher keine geeigneten Daten vor.

Fatigue (FACIT Fatigue)

Der Endpunkt Fatigue wurde in der vorliegenden Studie mittels des Fragebogens „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue“ (FACIT-Fatigue) erhoben.

Für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung des FACIT-Fatigues um ≥ 8 Punkte zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des „European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions“ (EQ-5D), zeigt sich für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um ≥ 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)

Der „Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Crohn’s Disease“ (WPAI-CD) ist ein Fragebogen zur Messung der Beeinträchtigung von Arbeitsproduktivität und Aktivitäten außerhalb der Arbeit aufgrund von Morbus Crohn. Es wurden Auswertungen zu der einzelnen Frage 6 des WPAI-CD zur Erhebung der Einschränkungen der täglichen Aktivität aufgrund von Morbus Crohn vorgelegt. Diese Frage misst die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten in den letzten 7 Tagen auf einer Skala von 0 bis 10.

In die Auswertungen gehen nur Patientinnen und Patienten ein, die zu Studienbeginn berufstätig waren. Somit wird ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten in den Auswertungen nicht berücksichtigt.

Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung, erhoben mit dem WPAI-CD Item 6, liegen daher keine geeigneten Daten vor.

Lebensqualität

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

Der IBDQ ist ein verbreitetes und validiertes krankheitsspezifisches Instrument in der vorliegenden Indikation Morbus Crohn.

Der IBDQ umfasst insgesamt 32 Fragen zu Aspekten entzündlicher Darmerkrankungen. Der Fragebogen umfasst 4 Domänen, mit 10 Fragen zu Darmsymptomen, 5 Fragen zu systemischen Symptomen, 12 Fragen zur emotionalen Funktion und 5 Fragen zur sozialen Funktion. Jede Frage kann auf einer Skala von 1 bis 7 bewertet werden, wobei höhere Werte jeweils einen besseren Zustand angeben. Die Gesamtpunktzahl (IBDQ Gesamtscore) reicht von 32 bis 224 Punkten. Für die 4 Domänen können separate Subscores berechnet werden.

Der IBDQ Gesamtscore wird der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet.

IBDQ-Gesamtscore

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem IBDQ-Gesamtscore, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Short Form (36) Health Survey (SF-36)

Der SF-36 ist ein krankheitsunspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

SF-36 körperlicher Summenscore (PCS)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem SF-36 körperlicher Summenscore (PCS), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

SF-36 psychischer Summenscore (MCS)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem SF-36 psychischer Summenscore (MCS), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Im Detail zeigt sich für das spezifische UE „Infektionen“, operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs), ein statistisch signifikanter Vorteil von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab.

Endpunktübergreifende Effektmodifikation

Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal geografische Region vor. Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil ausschließlich in der Region „andere“. Dies betrifft die Endpunkte Klinische Remission (PRO2), Kortikosteroidfreie klinische Remission (PRO2), Darmsymptome (IBDQ – Verbesserung), Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS) und IBDQ-Gesamtscore (Verbesserung). Sehr ähnlich wie beim Merkmal geografische Region verhält es sich mit dem Merkmal Abstammung / ethnische Zugehörigkeit.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegt die doppelblinde RCT VIVID-1 zum Vergleich von Mirikizumab mit Ustekinumab oder Placebo vor, die Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie, einen TNF- α -Antagonisten oder einen Integrin-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, einschließt.

In der Kategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS) ein statistisch signifikanter Vorteil von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab. Für die Endpunkte Klinische Remission (PRO2), Kortikosteroidfreie klinische Remission (PRO2), Darmsymptome (IBDQ), Fatigue (FACIT Fatigue) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt Systemische Symptome (IBDQ) zeigt sich insgesamt ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Hier liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal CDAI-Gesamtscore (< 300/ \geq 300) zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit CDAI-Gesamtscore < 300 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab. Für die Endpunkte Extraintestinale Manifestationen, Fisteln und Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6) liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich für die Endpunkte IBDQ-Gesamtscore, SF-36 körperlicher Summenscore (PCS) und SF-36 psychischer Summenscore (MCS) keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten der SUE und Abbruch wegen UE jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich für das spezifische UE „Infektionen“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Mirikizumab. In der Gesamtschau der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen wird kein Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab abgeleitet.

In Subgruppenanalysen zum Merkmal geografische Region zeigen sich zahlreiche signifikante Effektmodifikationen, welche fast alle zentralen Endpunkte betreffen. Dabei zeigen sich statistisch signifikante Vorteile ausschließlich in der Region „andere“, die zu etwa 80 % Patientinnen und Patienten in Asien umfasst. Für die Regionen Europa und Nordamerika sind die Effekte hingegen nicht statistisch signifikant. Sehr ähnlich wie beim Merkmal geografische Region verhält es sich mit dem Merkmal Abstammung / ethnische Zugehörigkeit.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich somit in einem Morbiditätsendpunkt (Remission des imperativen Stuhldrangs) ein statistisch signifikanter Vorteil von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab. Durch die endpunktübergreifend beobachtete Effektmodifikation zum Merkmal geografische Region ist jedoch fraglich, ob die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Daher wird in der Gesamtabwägung kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, festgestellt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Mirikizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet „Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, 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 mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.
- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

Für beide Patientengruppen legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT VIVID-1 zum Vergleich von Mirikizumab mit Ustekinumab oder Placebo vor, die Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie, einen TNF- α -Antagonisten oder einen Integrin-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, einschließt.

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA „Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Ustekinumab oder Vedolizumab“ bestimmt.

Es zeigen sich kategorieübergreifend keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau kann kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab festgestellt werden.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA „Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab“ bestimmt.

Es zeigt sich ein Vorteil im Endpunkt Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS). Aufgrund einer endpunktübergreifend beobachteten Effektmodifikation zum Merkmal geografische Region, bei welcher der statistisch signifikante Vorteil ausschließlich in der Region „andere“ (zu ca. 80 % Asien) bestehen bleibt, ist jedoch fraglich, ob sich der Vorteil auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lässt.

In der Gesamtschau kann kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab festgestellt werden.

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

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

Den Angaben werden die Patientenzahlen aus der im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens zu Mirikizumab eingegangenen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers (Lilly Deutschland GmbH) und die Patientenzahlen aus dem Dossier zu Guselkumab für das gleiche Anwendungsgebiet (Johnson & Johnson) zugrunde gelegt. Die Patientenzahlen weichen zwischen den Angaben der Lilly Deutschland GmbH und Johnson & Johnson deutlich voneinander ab. Die Diskrepanz zwischen den ermittelten Patientenzahlen liegt insbesondere in der Operationalisierung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohns sowie des unzureichenden Ansprechens bzw. der Unverträglichkeit.

Von der Lilly Deutschland GmbH wurden zu diesem Zweck im Rahmen einer Aktualisierung der Patientenzahlen in der Stellungnahme auf Basis einer Routinedatenanalyse Fälle identifiziert, die mindestens eine Verordnung eines Biologikums im Analysejahr 2023 oder im 3-jährigen Vorbeobachtungszeitraum mit einer Morbus-Crohn-Diagnose im selben Quartal aufwiesen. Die ermittelte Patientenzahl wurde anschließend auf die jeweiligen Fragestellungen aufgeteilt und anhand der Entwicklung der Prävalenz für Morbus Crohn für das Jahr 2025 prognostiziert.

Dementgegen wurden von Johnson & Johnson ausschließlich Patientinnen und Patienten erfasst, die im Analysejahr entweder erstmalig ein Biologikum erhalten (Patientengruppe a) oder die im Analysejahr das Biologikum gewechselt haben (Patientengruppe b), wodurch sich eine geringere Anteilsspanne ergibt. Die Herleitung von Johnson & Johnson beschränkt sich somit auf Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel im Betrachtungsjahr.

Die jeweils ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten ist insbesondere aufgrund der Operationalisierung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohns sowie des unzureichenden Ansprechens bzw. der Unverträglichkeit mit Unsicherheiten behaftet. Den bestehenden Unsicherheiten kann durch Gesamtspannen – gebildet über beide Herleitungen – in höherem Maße Rechnung getragen werden.

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: 2. Juli 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/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 oder Morbus Crohn erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte vorgesehen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2025).

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.

Behandlungsdauer:

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.

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, 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				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Mirikizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Infliximab	kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Risankizumab	kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Ustekinumab	kontinuierlich, 1 x alle 84 Tage	4,3	1	4,3
Vedolizumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -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, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Infliximab	kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Risankizumab	kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Ustekinumab	kontinuierlich, 1 x alle 84 Tage	4,3	1	4,3

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Upadacitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Vedolizumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg)⁴

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, 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	300 mg	300 mg	1 x 200 mg + 100 mg	13,0	13 x 200 mg + 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Infliximab	5 mg/kg KG = 388,5 mg	388,5 mg	4 x 100 mg	6,5	26 x 100 mg
Risankizumab	360 mg	360 mg	1 x 360 mg	6,5	6,5 x 360 mg

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

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
Vedolizumab	108 mg	108 mg	1 x 108 mg	26,1	26,1 x 108 mg

- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -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	300 mg	300 mg	1 x 200 mg + 100 mg	13,0	13 x 200 mg + 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Infliximab	5 mg/kg KG = 388,5 mg	388,5 mg	4 x 100 mg	6,5	26 x 100 mg
Risankizumab	360 mg	360 mg	1 x 360 mg	6,5	6,5 x 360 mg
Ustekinumab	90 mg	90 mg	1 x 90 mg	4,3	4,3 x 90 mg
Upadacitinib	15 mg – 30 mg	15 mg – 30 mg	1 x 15 mg – 1 x 30 mg	365,0	365 x 15 mg – 30 mg
Vedolizumab	108 mg	108 mg	1 x 108 mg	26,1	26,1 x 108 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 § 130a 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 mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

und

b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mirikizumab 100 mg 200 mg	6 PEN	2 866,96 €	1,77 €	160,44 €	2 704,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab 40 mg ⁵	6 ILO	2 804,97 €	1,77 €	0,00 €	2 803,20 €
Infliximab 100 mg ⁵	5 PKI	3 490,57 €	1,77 €	0,00 €	3 488,80 €
Risankizumab 360 mg	1 ILO	2 925,46 €	1,77 €	0,00 €	2 923,69 €
Ustekinumab 90 mg	1 ILO	5 818,60 €	1,77 €	329,01 €	5 487,82 €
Upadacitinib 15 mg	90 RET	3 494,84 €	1,77 €	0,00 €	3 493,07 €
Upadacitinib 30 mg	90 RET	4 459,81 €	1,77 €	0,00 €	4 458,04 €
Vedolizumab 108 mg	6 ILO	3 602,65 €	1,77 €	202,46 €	3 398,42 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025

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

⁵ Festbetrag

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.

Die für das Screening auf eine Tuberkulose-Infektion regelhaft anfallenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen fallen gleichermaßen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an, so dass auf eine Darstellung verzichtet wird.

Vor der Anwendung der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Infliximab und Upadacitinib) ist auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-Virus-Infektion zu testen. Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden⁶.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Adalimumab	HBV-Screening			
Infliximab	HBV-Test	1	5,06 €	5,06 €
Upadacitinib	Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)			
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,43 €	5,43 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die

⁶ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 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

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.

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 Satz 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 Satz 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 mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, 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.

Referenzen:

Fachinformation zu Mirikizumab (Omvoh); Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Februar 2025

- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -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® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Februar 2025

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 6. August 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Februar 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Am 10. März 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Mirikizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. März 2025 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 12. Juni 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Juni 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Juli 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 28. Juli 2025 statt.

Mit Schreiben vom 29. Juli 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 15. August 2025 übermittelt.

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 Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. August 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. September 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2025	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Positive Opinion
AG § 35a	15. Juli 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	5. August 2025 19. August 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. August 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. September 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 4. September 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken