

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 (Morbus Crohn, vorbehandelt)

Vom 4. September 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	28
4.	Verfahrensablauf	28
5.	Beschluss	30
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	44
B.	Bewertungsverfahren.....	45
1.	Bewertungsgrundlagen	45
2.	Bewertungsentscheidung	45
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	45
2.2	Nutzenbewertung	45
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	46
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	47
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	51
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	52
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	52
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	54
5.1	Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH	54
5.2	Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	118
5.3	Stellungnahme: Dr. Falk Pharma GmbH	125

5.4	Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH.....	135
5.5	Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	140
5.6	Stellungnahme: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	147
5.7	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)	154
5.8	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	168
5.9	Stellungnahme: Johnson & Johnson	172
D.	Anlagen	185
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	185
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	198

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 (Omvo) 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:

¹ Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- 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

- 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 Vorthherapie(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

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

den Regelfall abbildet. Daher wird die operative Resektion für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

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				
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				

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
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

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
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
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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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					

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
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-Tab: 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 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

⁵ Festbetrag

können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden⁶.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Adalimumab Infliximab Upadacitinib	HBV-Screening			
	HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	1	5,06 €	5,06 €
	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 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

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

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 (Omvo); Omvo® 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 (Omvo); Omvo® 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

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 (neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt)

Vom 4. September 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. September 2025 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 17. Juli 2025 (BAnz AT 10.10.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Mirikizumab gemäß dem Beschluss vom 18. Januar 2024 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Mirikizumab

Beschluss vom: 4. September 2025

In Kraft getreten am: 4. September 2025

BAnz AT 11.02.2026 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Februar 2025):

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 4. September 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 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:

- Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Ustekinumab oder Vedolizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁷

- 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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
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		

⁷ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-42) und dem Addendum (A25-99), sofern nicht anders indiziert.

Studie VIVID-1: doppelblinde RCT; Mirikizumab vs. Ustekinumab

Mortalität (Woche 52)

Endpunkt	Mirikizumab		Ustekinumab		Mirikizumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtmortalität ^b	331	0 (0)	164	1 (0,6)	-

Morbidität (Woche 52)

Endpunkt	Mirikizumab		Ustekinumab		Mirikizumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
kortikosteroidfreie klinische Remission (PRO2) ^{c, d}	331	151 (45,6)	164	71 (43,3)	1,04 [0,84; 1,29]; 0,691
klinische Remission (PRO2) ^{c, d}	331	182 (55,0)	164	83 (50,6)	1,08 [0,90; 1,29]; 0,411
Darmsymptome (IBDQ – Verbesserung ^f)	331	225 (68,0)	164	108 (65,9)	1,02 [0,89; 1,16]; 0,774
systemische Symptome (IBDQ – Verbesserung ^g)	331	196 (59,2)	164	98 (59,8)	0,98 [0,84; 1,14]; 0,769
Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS) ^h	331	132 (39,9)	164	61 (37,2)	1,06 [0,83; 1,35]; 0,629
extraintestinale Manifestationen	Keine geeigneten Daten ^e				
Fisteln	Keine geeigneten Daten ^e				
Fatigue (FACIT-Fatigue – Verbesserung ⁱ)	331	139 (42,0)	164	73 (44,5)	0,93 [0,75; 1,14]; 0,490
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung ^j)	331	171 (51,7)	164	89 (54,3)	0,94 [0,79; 1,12]; 0,499
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)	keine geeigneten Daten ^e				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Woche 52)

Endpunkt	Mirikizumab		Ustekinumab		Mirikizumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
IBDQ-Gesamtscore (Verbesserung ^k)	331	207 (62,5)	164	98 (59,8)	1,03 [0,89; 1,20]; 0,659
Darmsymptome ^f	331	225 (68,0)	164	108 (65,9)	1,02 [0,89; 1,16]; –
systemische Symptome ^g	331	196 (59,2)	164	98 (59,8)	0,98 [0,84; 1,14]; –
emotionale Funktion ^k	331	184 (55,6)	164	89 (54,3)	1,01 [0,85; 1,20]; –
soziale Funktion ^k	331	203 (61,3)	164	104 (63,4)	0,96 [0,83; 1,10]; –
SF-36 – Verbesserung ^l					
körperlicher Summenscore (PCS)	331	152 (45,9)	164	71 (43,3)	1,05 [0,85; 1,29]; 0,656
psychischer Summenscore (MCS)	331	96 (29,0)	164	51 (31,1)	0,92 [0,70; 1,22]; 0,581

Nebenwirkungen (Woche 52)

Endpunkt	Mirikizumab		Ustekinumab		Mirikizumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
UEs (ergänzend dargestellt)	331	245 (74,0)	164	118 (72,0)	–
SUEs	331	22 (6,6)	164	14 (8,5)	0,78 [0,41; 1,48]; 0,465 ^m
Abbruch wegen UEs	331	20 (6,0)	164	4 (2,4)	2,48 [0,86; 7,13]; 0,117 ^m
Infektionen ⁿ	331	131 (39,6)	164	51 (31,1)	1,27 [0,98; 1,66]; 0,075 ^m
a. RR stratifiziert nach SES-CD Gesamtscore zu Studienbeginn (< 12 Punkte vs. ≥ 12 Punkte) und entweder CDAI-SF ≥ 7 Punkte und / oder CDAI-AP ≥ 2,5 Punkte zu Studienbeginn (ja vs. nein / unbekannt) mit zu-gehörigem 95 %-KI nach Mantel-Haenszel-Sato-Methode und p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests					

- b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
- c. Prädefiniert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit ungewichteter tagesdurchschnittlicher SF ≤ 3 und ungewichteten tagesdurchschnittlichen AP ≤ 1 zu Woche 52. Gleichzeitig galt, dass beide Werte zu Woche 52 nicht schlechter sein durften als zu Studienbeginn. Für die kortikosteroidfreie klinische Remission galt zusätzlich, dass die Patientinnen und Patienten zwischen Woche 40 und 52 nicht mit Kortikosteroiden behandelt worden sein durften.
- d. Es wiesen zu Woche 52 insgesamt 230 (69,5 %) vs. 107 (65,2 %) der Patientinnen und Patienten einen ungewichteten tagesdurchschnittlichen SF-Wert ≤ 3 und 200 (60,4 %) vs. 96 (58,5 %) der Patientinnen und Patienten einen ungewichteten tagesdurchschnittlichen AP-Wert ≤ 1 auf. Es liegen keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten vor, die zwischen Woche 40 und Woche 52 nicht mit Kortikosteroiden behandelt wurden.
- e. zur Begründung siehe Tragende Gründe
- f. Eine Zunahme des Scores um ≥ 9 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 10 bis 70).
- g. Eine Zunahme des Scores um $\geq 4,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 5 bis 35).
- h. definiert als Urgency NRS-Score ≤ 2
- i. Eine Zunahme des Scores um ≥ 8 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 52).
- j. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
- k. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skalen: 32 bis 224 [Gesamtscore] bzw. 12 bis 84 [emotionale Funktion] bzw. 5 bis 35 [soziale Funktion]).
- l. Eine Zunahme des PCS um $\geq 9,4$ Punkte bzw. des MCS um $\geq 9,6$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 7,3 bis 70,1 für PCS und 5,8 bis 69,9 für MCS; ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009).
- m. RR ohne Berücksichtigung von Stratifizierungsfaktoren, 95 %-KI nach Wald und p-Wert des exakten Tests nach Fisher
- n. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)

Verwendete Abkürzungen:

AP: abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MCS: psychischer Summenscore; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; NRS: Numerical Rating Scale; PCS: körperlicher Summenscore; PRO2: Patient-reported Outcome 2 (Abdominal Pain and Stool Frequency); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease

- 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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Vorteil bei dem Endpunkt Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Vorteil beim Endpunkt spezifische UE (Infektionen).
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		

Studie VIVID-1: doppelblinde RCT; Mirikizumab vs. Ustekinumab

Mortalität (Woche 52)

Endpunkt	Mirikizumab		Ustekinumab		Mirikizumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamt mortalität ^b	300	0 (0)	145	0 (0)	-

Morbidität (Woche 52)

Endpunkt	Mirikizumab		Ustekinumab		Mirikizumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
kortikosteroidfreie klinische Remission (PRO2) ^{c, d}	300	118 (39,3)	145	51 (35,2)	1,12 [0,87; 1,46]; 0,367
klinische Remission (PRO2) ^{c, d}	300	152 (50,7)	145	67 (46,2)	1,10 [0,90; 1,36]; 0,341
Darmsymptome (IBDQ – Verbesserung ^f)	300	197 (65,7)	145	90 (62,1)	1,06 [0,91; 1,23]; 0,431
systemische Symptome (IBDQ – Verbesserung ^g)	300	165 (55,0)	145	67 (46,2)	1,20 [0,98; 1,47]; 0,073
Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS) ^h	300	119 (39,7)	145	42 (29,0)	1,38 [1,03; 1,85]; 0,024
extraintestinale Manifestationen	Keine geeigneten Daten ^e				
Fisteln	Keine geeigneten Daten ^e				
Fatigue (FACIT-Fatigue – Verbesserung ⁱ)	300	109 (36,3)	145	44 (30,3)	1,22 [0,91; 1,62]; 0,170
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung ^j)	300	157 (52,3)	145	64 (44,1)	1,20 [0,97; 1,48]; 0,086
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)	keine geeigneten Daten ^e				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Woche 52)

Endpunkt	Mirikizumab		Ustekinumab		Mirikizumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
IBDQ-Gesamtscore (Verbesserung ^k)	300	167 (55,7)	145	75 (51,7)	1,08 [0,90; 1,31]; 0,390
Darmsymptome ^f	300	197 (65,7)	145	90 (62,1)	1,06 [0,91; 1,23]; –
systemische Symptome ^g	300	165 (55,0)	145	67 (46,2)	1,20 [0,98; 1,47]; –
emotionale Funktion ^k	300	142 (47,3)	145	66 (45,5)	1,05 [0,85; 1,30]; –
soziale Funktion ^k	300	161 (53,7)	145	76 (52,4)	1,03 [0,86; 1,24]; –
SF-36 – Verbesserung ^l					
körperlicher Summenscore (PCS)	300	129 (43,0)	145	60 (41,4)	1,05 [0,83; 1,33]; 0,669
psychischer Summenscore (MCS)	300	76 (25,3)	145	36 (24,8)	1,02 [0,72; 1,45]; 0,901

Nebenwirkungen (Woche 52)

Endpunkt	Mirikizumab		Ustekinumab		Mirikizumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
UEs (ergänzend dargestellt)	299	250 (83,6)	145	121 (83,4)	–
SUEs	299	43 (14,4)	145	19 (13,1)	1,10 [0,66; 1,81]; 0,772 ^m
Abbruch wegen UEs	299	12 (4,0)	145	4 (2,8)	1,45 [0,48; 4,43]; 0,597 ^m
Infektionen ⁿ	299	130 (43,5)	145	79 (54,5)	0,80 [0,66; 0,97]; 0,033 ^m
a. RR stratifiziert nach SES-CD Gesamtscore zu Studienbeginn (< 12 Punkte vs. ≥ 12 Punkte) und entweder CDAI-SF ≥ 7 Punkte und / oder CDAI-AP ≥ 2,5 Punkte zu Studienbeginn (ja vs. nein / unbekannt) mit zu-gehörigem 95 %-KI nach Mantel-Haenszel-Sato-Methode und p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests					

- b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
- c. Prädefiniert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit ungewichteter tagesdurchschnittlicher SF ≤ 3 und ungewichteten tagesdurchschnittlichen AP ≤ 1 zu Woche 52. Gleichzeitig galt, dass beide Werte zu Woche 52 nicht schlechter sein durften als zu Studienbeginn. Für die kortikosteroidfreie klinische Remission galt zusätzlich, dass die Patientinnen und Patienten zwischen Woche 40 und 52 nicht mit Kortikosteroiden behandelt worden sein durften.
- d. Es wiesen zu Woche 52 insgesamt 189 (63 %) vs. 79 (54,5 %) der Patientinnen und Patienten einen ungewichteten tagesdurchschnittlichen SF-Wert ≤ 3 und 183 (61 %) vs. 84 (57,9 %) der Patientinnen und Patienten einen ungewichteten tagesdurchschnittlichen AP-Wert ≤ 1 auf. Es liegen keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten vor, die zwischen Woche 40 und Woche 52 nicht mit Kortikosteroiden behandelt wurden.
- e. zur Begründung siehe Tragende Gründe
- f. Eine Zunahme des Scores um ≥ 9 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 10 bis 70).
- g. Eine Zunahme des Scores um $\geq 4,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 5 bis 35).
- h. definiert als Urgency NRS-Score ≤ 2
- i. Eine Zunahme des Scores um ≥ 8 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 52).
- j. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
- k. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skalen: 32 bis 224 [Gesamtscore] bzw. 12 bis 84 [emotionale Funktion] bzw. 5 bis 35 [soziale Funktion]).
- l. Eine Zunahme des PCS um $\geq 9,4$ Punkte bzw. des MCS um $\geq 9,6$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 7,3 bis 70,1 für PCS und 5,8 bis 69,9 für MCS; ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009).
- m. RR ohne Berücksichtigung von Stratifizierungsfaktoren, 95 %-KI nach Wald und p-Wert des exakten Tests nach Fisher
- n. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)

Verwendete Abkürzungen:

AP: abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MCS: psychischer Summenscore; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; NRS: Numerical Rating Scale; PCS: körperlicher Summenscore; PRO2: Patient-reported Outcome 2 (Abdominal Pain and Stool Frequency); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease

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

- 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

circa 7 300 – 41 700 Patientinnen und Patienten

- 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

circa 5 300 – 36 600 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: 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- 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	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mirikizumab	5 860,29 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	12 193,92 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	10,49 €
Gesamt:	12 204,41 €
Infliximab	18 141,76 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	10,49 €
Gesamt:	18 152,25 €
Risankizumab	19 003,99 €
Ustekinumab	23 597,63 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Vedolizumab	14 783,13 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation a) und b)					
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,5	650

- 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	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mirikizumab	5 860,29 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	12 193,92 € 10,49 € 12 204,41 €
Infliximab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	18 141,76 € 10,49 € 18 152,25 €
Risankizumab	19 003,99 €
Ustekinumab	23 597,63 €
Upadacitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	14 166,34 € - 18 079,83 € 10,49 € 14 176,83 € - 18 090,32 €
Vedolizumab	14 783,13 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation a) und b)					
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,5	650 €

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 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.
- 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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. 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 4. September 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. September 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 11.02.2026 B4

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. März 2025 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. Juni 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 15. August 2025 übermittelt.

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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Ärztesgesellschaften 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mirikizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt) - Gemeinsamer Bundesausschuss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mirikizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Mirikizumab
- **Handelsname:** Omvoh
- **Therapeutisches Gebiet:** Morbus Crohn (Krankheiten des Verdauungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-03-15-D-1173

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.06.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.07.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 552,72 kB)

Modul 2

(PDF 461,00 kB)

Modul 3

(PDF 1,39 MB)

Modul 4

(PDF 5,28 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 12,80 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1194/>

16.06.2025 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,42 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Mirikizumab (Omvo)

Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, 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 mittelschwerem bis schwerem aktivem 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

b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem 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

Stand der Information: Februar 2025

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 16.06.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,02 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stimmabgabeverfahren

(PDF 224,55 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.07.2025
 - Mündliche Anhörung: 28.07.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 21.07.2025 **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 Ärztesgesellschaften 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 **07.07.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Mirikizumab - 2025-03-15-D-1173*). 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 28.07.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 21.07.2025 unter 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: Anfang September 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.07.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 28. Juli 2025 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	07.07.2025
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	02.07.2025
Dr. Falk Pharma GmbH	03.07.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	04.07.2025
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	04.07.2025
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	07.07.2025
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)	07.07.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.07.2025
Johnson & Johnson	07.07.2025

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
Lilly Deutschland GmbH						
Fr. Prof. Kretschmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Glatte	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Panni	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Rösemann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Hindersin	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Buch	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein
Dr. Falk Pharma GmbH						
Fr. Dr. Handke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Erschig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Hr. Rabel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dykukha	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Hr. Hencke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dönisch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Fr. Sünwoldt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Schmidt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)						
Hr. Prof. Dr. Bachmann	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Johnson & Johnson						
Fr. Strobl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Bilyy	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: Lilly Deutschland GmbH

Datum	07.07.2025
Stellungnahme zu	Mirikizumab / Omvoh®
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 16. Juni 2025 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[®]) in der Indikation Morbus Crohn. Als pharmazeutischer Unternehmer (pU) und Hersteller des Wirkstoffes Mirikizumab (Omvo[®]) [1] nehmen wir als Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden kurz „Lilly“) nachfolgend zu der Nutzenbewertung des IQWiG [2] Stellung. Grundlage der Nutzenbewertung Grundlage des zum 10. März 2025 vorgelegten Nutzendossiers ist die am 12. Februar 2025 erfolgte Zulassung von Mirikizumab für die Behandlung von erwachsenen 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. Der G-BA unterteilt die Zielpopulation von Mirikizumab in zwei Teilpopulationen: • Teilpopulation A (entspricht Fragestellung 1 im IQWiG Bericht): Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teilpopulation B (entspricht Fragestellung 2 im IQWiG Bericht): Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF-α Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben. Allgemeine Anmerkungen zur IQWiG-Nutzenbewertung Das IQWiG kommt in der vorliegenden Nutzenbewertung zu dem Ergebnis, dass für beide Fragestellungen – also für Patienten mit Nichteignung einer konventionellen Therapie (Fragestellung 1) sowie mit Nichteignung eines Biologikums (Fragestellung 2) – kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) belegt sei. Diese Einschätzung steht aus Sicht von Lilly nicht im Einklang mit den Ergebnissen der zulassungsbegründenden und für die Nutzenbewertung relevanten VIVID-1-Studie. Die VIVID-1-Studie ist eine multizentrische, doppelblinde, aktiv- und placebokontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, in der Mirikizumab direkt mit Ustekinumab – Teil der vom G-BA bestimmten ZVT – verglichen wurde. Eingeschlossen waren Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen hatten, das Ansprechen verloren oder eine Unverträglichkeit gezeigt hatten. Für die Nutzenbewertung wurde die Studienpopulation differenziert nach den Teilpopulationen A (konventionell vortherapiert) und B	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(biologisch vorththerapiert) gemäß der Fragestellung betrachtet. Während sich in Teilpopulation A keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mirikizumab und Ustekinumab zeigten, zeigten sich in Teilpopulation B – einer Patientengruppe mit hoher Krankheitsaktivität und mit ausgeprägter sowie schwerer Symptomatik – konsistente Vorteile zugunsten von Mirikizumab in mehreren patientenrelevanten Endpunkten, darunter imperativer Stuhldrang, systemische Symptome, abdominelle Schmerzen (gemäß Crohn's Disease Activity Index (CDAI)-Abdominelle Schmerzen (AP)) sowie das Allgemeinbefinden (gemäß CDAI-Allgemeinbefinden (GWB)). Trotz dieser Datenlage sieht das IQWiG für Teilpopulation B keinen Zusatznutzen. Die hierfür angeführte Grundlage umfasste im Wesentlichen: 1. Signifikante Effektmodifikationen in Subgruppenanalysen nach geografischer Region 2. Nichtberücksichtigung zentraler Endpunkte wie Stuhlfrequenz (gemäß CDAI-Stuhlfrequenz (SF)), abdominelle Schmerzen (gemäß CDAI-AP) und Allgemeinbefinden (gemäß CDAI-GWB) 3. Zweifel an der Schwere und Relevanz des Symptoms „imperativer Stuhldrang“. Diese Einschätzung des IQWiG ist aus Sicht von Lilly nicht nachvollziehbar, da sie zentrale Aspekte der verfügbaren Evidenz nicht ausreichend abbildet: • Konsistenz der Effekte: Der Behandlungseffekt von Mirikizumab zeigt sich über alle geographischen Regionen hinweg konsistent und stabil. Die Subgruppenanalysen für Teilpopulation B sind	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
aufgrund methodischer Limitationen nicht ausreichend aussagekräftig. Die weitere Fragmentierung der ursprünglichen Stichprobengröße resultiert in unausgewogenen Patientenverteilungen zwischen den Subgruppen mit teilweise sehr kleinen Fallzahlen und kann dadurch zu unterschiedlichen Effekten zwischen einzelnen Subgruppen bei diesen Endpunkten führen. Die beobachteten Unterschiede in Teilpopulation B sind im Wesentlichen auf die gezeigte geringere Wirksamkeit in asiatischen Subgruppen im Ustekinumab-Arm zurückzuführen, welche durch die geringeren Patientenzahlen und einer daraus resultierenden hohen Variabilität der Effektschätzer begründet ist – nicht jedoch auf eine inkonsistente Wirkung von Mirikizumab in diesen Subgruppen. Der Behandlungseffekt von Mirikizumab zeigt sich über alle geographischen Regionen hinweg konsistent und stabil. Es gibt in der Literatur und der klinischen Praxis außerdem keine bekannte biologische bzw. medizinische Begründung dafür, dass die Wirkung von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei asiatischen Patienten einen Unterschied zu anderen Ethnien zeigt. • Relevanz zentraler Symptome: Bei den Endpunkten Stuhlfrequenz (gemäß CDAI-SF), abdominelle Schmerzen (gemäß CDAI-AP) und Allgemeinbefinden (gemäß CDAI-GWB) handelt es sich um klinisch hoch relevante und patientenrelevante Parameter, die das Leitsymptombild von Morbus Crohn widerspiegeln und den Alltag sowie die Lebensqualität der	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
betroffenen Patienten abbilden. Die im Dossier verwendete Operationalisierung für abdominelle Schmerzen als Schmerzfreiheit (AP=0) gilt als Behandlungsziel bei Morbus Crohn, ist vom Patienten leichter und eindeutiger zu benennen als eine Schmerzreduktion auf $AP \leq 1$ und ist daher eine validere Operationalisierung. Die im Rahmen der Stellungnahme eingereichten ergänzenden Analysen, die gezielt die in der IQWiG-Bewertung genannte Definition des klinischen Ansprechens adressieren, zeigen ebenso signifikante Ergebnisse zugunsten von Mirikizumab bei abdominellen Schmerzen und untermauern somit die im Dossier dargelegten Vorteile vom Mirikizumab gegenüber Ustekinumab bzgl. dieses zentralen Symptoms des Morbus Crohn. Das sollte in einem geringen Zusatznutzen für die Remission der abdominellen Schmerzen resultieren. • Schweregrad des imperativen Stuhldrangs: Der imperative Stuhldrang ist ein schwerwiegendes Symptom des Morbus Crohn, dass die Lebensqualität und vor allem die berufliche und soziale Teilhabe der betroffenen Patienten stark einschränkt. Die Ausgangswerte von durchschnittlich 6,7 bzw. 6,5 auf der Urgency-NRS-Skala in der VIVID-1-Studie sind als schwerwiegend einzustufen, da die patientenindividuelle Bewertung zeigt, dass bereits Werte ab 6 von vielen Patienten als schwerwiegend empfunden werden. Die signifikant höhere Remissionsrate unter	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mirikizumab stellt daher einen patientenrelevanten Vorteil dar, der in der Nutzenbewertung angemessen berücksichtigt werden sollte. Die vorliegenden Daten liefern robuste Evidenz für einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab im Hinblick auf dieses zentrale schwerwiegende Symptom. Diese drei Aspekte sind zentral für den Zusatznutzen in Teilpopulation B und werden in den folgenden Abschnitten zu den spezifischen Aspekten dieser Stellungnahme vertiefend dargestellt. Vor dem Hintergrund dieser drei zentralen Aspekte wird deutlich, dass die Ergebnisse der VIVID-1-Studie in Teilpopulation B einen konsistenten und gleichgerichteten Vorteil zugunsten von Mirikizumab zeigen. So ergeben sich Hinweise auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der ZVT Ustekinumab bei mehreren zentralen Symptomen: • Imperativer Stuhldrang (gemäß Urgency Numerical Rating Scale (NRS)): ○ Anteil der Patienten, die eine Remission des selbstberichteten imperativen Stuhldrangs (≤ 2 Punkte gemäß Urgency-NRS) erreichten (Relatives Risiko (RR) [95%- Konfidenzintervall (KI)]; p-Wert: 1,38 [1,03; 1,85]; p=0,024) • Systemische Symptome – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ): ○ Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten systemischen Symptome um	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 4,5 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,71 [1,12; 2,62]; p=0,009) • Abdominelle Schmerzen (gemäß CDAI-AP): ○ Anteil der Patienten, die Schmerzfreiheit erreichten, entsprechend AP = 0 gemäß CDAI-AP (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,60 [1,05; 2,44]; p=0,023) ○ Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten, abdominalen Schmerzen um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 0,45 Punkte gemäß CDAI-AP (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,24 [1,06; 1,45]; p=0,004) ○ Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten, abdominalen Schmerzen um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 0,45 Punkte gemäß CDAI-AP, und keiner Verschlechterung der selbstberichteten,	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tagesdurchschnittlichen Stuhlfrequenz gemäß CDAI-SF⁸: RR [95%-KI]; p-Wert: 1,24 [1,06; 1,46]; p=0,005⁹ • Allgemeinbefinden (gemäß CDAI-GWB): ○ Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten Allgemeinbefindens um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 0,6 Punkte gemäß CDAI-GWB (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,19 [1,01; 1,39]; p=0,025) • sowie bei Nebenwirkung "Infektionen": ○ Jeglicher Schweregrad (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,80 [0,66; 0,97]; p=0,033) ○ Nicht schwer (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,79 [0,64; 0,98]; p=0,041)	

⁸ Verschlechterung ist definiert als Steigerung des Werts gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 15% gegenüber Baseline gemäß CDAI-SF.

⁹ Im Rahmen der Stellungnahme eingereichte ergänzende Analysen, die gezielt die in der IQWiG-Bewertung genannte Definition des klinischen Ansprechens adressieren. Die Ergebnisse dieser Analysen sind im Abschnitt zu dem spezifischen Aspekt „Bei den Endpunkten Stuhlfrequenz (gemäß CDAI-SF), abdominale Schmerzen (gemäß CDAI-AP) und Allgemeinbefinden (gemäß CDAI-GWB) handelt es sich um klinisch hoch relevante und patientenrelevante Parameter, die das Leitsymptombild von Morbus Crohn widerspiegeln und den Alltag sowie die Lebensqualität der betroffenen Patienten abbilden“ dargestellt; die Tabellen mit den gesamten durchgeführten ergänzenden Analysen, inkl. Sensitivitätsanalysen, befinden sich im Anhang.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Imperativer Stuhldrang und abdominelle Schmerzen gehören zu den für Patienten mit Morbus Crohn am stärksten belastenden Symptomen der Erkrankung. Sie schränken die Lebensqualität, sowie die berufliche und soziale Teilhabe betroffener Patienten erheblich ein und führen häufig zu einem Rückzug aus dem Alltag. In einer internationalen Befragung der Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn gaben über 60% der Befragten an, dass gerade diese beiden Symptome den größten Einfluss auf ihre Lebensqualität haben [3]. Kann dieser quälende imperative Stuhldrang dank einer effektiven Behandlung kontrollierbar gemacht werden, können Betroffene wieder selbstbestimmt am Alltag teilnehmen, ohne ständige Angst vor unkontrollierbarem Stuhlverlust zu haben. Die Behandlung trägt dazu bei, die Lebensqualität erheblich zu verbessern und das Gefühl von Sicherheit und Kontrolle wiederherzustellen. Die Reduktion der Kernsymptome von Morbus Crohn zeigte sich ebenso im signifikant besseren Allgemeinbefinden der Patienten (gemäß CDAI-GWB). Zudem weist Mirikizumab im Rahmen der VIVID-1-Studie ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Erste Ergebnisse der Verlängerungsstudie VIVID-2 [4] bestätigen die Stabilität der klinischen Ergebnisse, die im Rahmen der VIVID-1-Studie beobachtet wurden: die Wirksamkeit von Mirikizumab hinsichtlich klinischer und endoskopischer Endpunkte bleibt über zusätzliche zwei Jahre stabil oder verbessert sich weiter; das positive Sicherheitsprofil bleibt unter der Langzeitbehandlung mit Mirikizumab ebenso erhalten. Diese konsistenten, gleichgerichteten längerfristigen Effekte von Mirikizumab untermauern die Robustheit und Relevanz der klinischen Vorteile der Mirikizumab-Therapie im Hinblick auf die Reduktion der Kernsymptome von Morbus Crohn bei Erwachsenen mit	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF-α Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben (Fragestellung 2 / Teilpopulation B). Neben dem oben dargestellten allgemeinen Aspekt wird Lilly auf folgende weitere spezifische Punkte näher eingehen: • Das in der VIVID-1-Studie eingesetzte Dosierungsschema für Ustekinumab ist fachinformationskonform und entspricht der klinischen Praxis in Deutschland • Auswahl der ZVT: Der Ausschluss von Upadacitinib als ZVT wie im Dossier zu Mirikizumab ist folgerichtig. Es fehlt an einer belastbaren Evidenzgrundlage für einen therapeutischen Nutzen von Upadacitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet, daher ist eine Aufnahme in die ZVT aus Sicht von Lilly nicht gerechtfertigt • Lilly reicht die Daten zu Extraintestinalen Manifestationen, Fisteln und Aktivitätsbeeinträchtigung (gemäß Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease (WPAI-CD) Item 6) entsprechend der IQWiG Anmerkungen mit dieser Stellungnahme ein • Einreichung aktualisierter Patientenzahlen für die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Zielpopulation (aktualisierte GKV-Routinedatenanalyse mit neueren Daten) – Bestätigung der IQWiG-Annahme, dass die Patientenzahlen seit 2021 gestiegen sind • Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fazit Angesichts des hohen medizinischen Bedarfs in Teilpopulation B (Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF-α Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben), der schweren Symptomatik und der substantiellen Alltagsbeeinträchtigung bei den betroffenen Patienten ergibt sich aus Sicht von Lilly vor dem Hintergrund der Vorteile bei den zentralen Symptomen – im Einklang mit § 5 Abs. 7 Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) – ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der ZVT Ustekinumab für Teilpopulation B. Der Zusatznutzen liegt vor allem in der signifikanten Reduktion des imperativen Stuhldrangs und der abdominalen Schmerzen begründet und zeigt sich über alle Subgruppen hinweg.	

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)
S. I 24f, S. I 34ff; S. I 42, S. I 4ff; S. I 66, S. I 4ff; S. I 67, S. I 1ff; S. I 76, S. I 1ff	Der Behandlungseffekt von Mirikizumab zeigt sich über alle geographischen Regionen hinweg konsistent und stabil Kritikpunkt laut IQWiG Im Rahmen der Bewertung der Teilpopulation B (Fragestellung 2) weist das IQWiG darauf hin, dass sich zahlreiche signifikante Effektmodifikationen in der Subgruppenanalyse zum Merkmal „geografische Region“ ergeben hätten, welche fast alle zentralen Endpunkte betreffen. Signifikante Vorteile zeigten sich demnach ausschließlich in der Region „andere“, die überwiegend Patienten aus Asien umfasst. Eine plausible Erklärung für die ungleiche regionale Verteilung der Patienten zwischen Fragestellung 1 und 2 wird als nicht gegeben angesehen. In der Gesamtschau – unter Berücksichtigung der Subgruppenanalysen zu „geografische Region“ sowie „Abstammung / ethnische Zugehörigkeit“ – sieht das IQWiG daher keine ausreichende Evidenz für einen Zusatznutzen in Teilpopulation B. Stellungnahme mit Begründung Aus Sicht von Lilly stellt die Betrachtung der genannten Subgruppenmerkmale keine tragfähige Grundlage dar, um die	<u>Endpunktübergreifende Effektmodifikation</u> 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. <u>Gesamtbewertung</u> 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

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)
	Aussagekraft der VIVID-1-Studie einzuschränken oder die Ableitung eines Zusatznutzens in Teilpopulation B abzuerkennen. Die zentralen Gründe, die aus Sicht von Lilly gegen eine relevante Effektmodifikation durch das Merkmal „geografische Region“ sprechen, sind: 1. Eingeschränkte Aussagekraft der Subgruppenanalysen aufgrund methodischer Limitationen Die Subgruppenanalysen führen neben der Aufteilung in Teilpopulationen zu einer zusätzlichen Fragmentierung der Stichprobe. Daraus resultiert eine unausgewogene Patientenverteilung zwischen den Subgruppen mit teilweise sehr kleinen Fallzahlen und das kann zu unterschiedlichen Effekten zwischen einzelnen Subgruppen bei diesen Endpunkten führen. Ein Beispiel hierfür ist die Subgruppe „geografische Region 1“ (Europa, Nordamerika und „andere“), bezogen auf den Endpunkt imperativer Stuhldrang (Verbesserung des Urgency NRS-Scores um mindestens 3 Punkte). Für Mirikizumab zeigen sich zwischen Europa und den „anderen“ (überwiegend asiatischen) Regionen nahezu identische Ansprechraten von 51,8% bzw. 55,3% (Differenz: 3,5%). Für Ustekinumab hingegen liegen die Ansprechraten bei 62,0% in Europa und 34,8% in den anderen Regionen, was einer Differenz von 28,0 % entspricht. Diese starke Schwankung im Vergleichsarm unterstreicht die hohe Variabilität der Effektschätzer	Region verhält es sich mit dem Merkmal Abstammung / ethnische Zugehörigkeit.

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)
	bei geringer Patientenzahl und verdeutlicht, dass belastbare Schlussfolgerungen basierend auf diesen Subgruppenanalysen nicht möglich sind. 2. Konsistenz des Behandlungseffekts von Mirikizumab über alle geografischen Regionen Der Behandlungseffekt von Mirikizumab in der VIVID-1 Studie zeigt sich – trotz oben angesprochener unausgewogener Patientenverteilung – über alle geographischen Regionen hinweg konsistent und stabil. Für Ustekinumab zeigt sich in der Studie dagegen eine geringere Wirksamkeit in asiatischen Subgruppen, die auf geringere Patientenzahlen und eine daraus resultierende hohe Variabilität der Effektschätzer zurückgeführt wird. Die vorliegenden Subgruppenanalysen haben somit lediglich eine eingeschränkte Aussagekraft, 3. Fehlende Effektmodifikationen in Teilpopulation A als zusätzlicher Evidenzfaktor In Teilpopulation A (Fragestellung 1) zeigen sich keine relevanten Effektmodifikationen – was zusätzlich gegen eine systematische Interaktion durch das Merkmal „geografische Region“ spricht. 4. Fehlende biologische bzw. medizinische Plausibilität für regionale Wirksamkeitsunterschiede	

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)
	Es kann außerdem nicht ausgeschlossen werden, dass andere, nicht regionsspezifische Faktoren die unterschiedlichen Effekte zwischen einzelnen Subgruppen erklären. Weder Studien zu Mirikizumab in anderen Indikationen (z. B. Colitis ulcerosa (CU), LUCENT-2 [5, 6]) noch die verfügbaren Daten zu pharmakologisch verwandten Wirkstoffen im MC Kontext (z. B. Risankizumab, SEQUENCE [7]) zeigen eine systematische Effektmodifikation nach geographischer Region oder ethnischer Zugehörigkeit. Es gibt in der Literatur und der klinischen Praxis außerdem keine bekannte biologische bzw. medizinische Begründung dafür, dass die Wirkung von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei asiatischen Patienten einen Unterschied zu anderen Ethnien zeigt. Fazit Vor diesem Hintergrund ist aus Sicht von Lilly eine Aberkennung des Zusatznutzens in Teilpopulation B nicht gerechtfertigt. Die Subgruppenanalysen für Teilpopulation B sind aufgrund methodischer Limitationen nicht ausreichend aussagekräftig. Der Behandlungseffekt von Mirikizumab zeigt sich über alle geographischen Regionen hinweg konsistent und stabil. Die VIVID-1-Studie zeigt somit robuste und konsistente Effekte zugunsten von Mirikizumab, die auch unter Berücksichtigung potenzieller Subgruppenunterschiede tragfähig sind und die vom	

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)
	IQWiG bereits erfolgte Ableitung eines Zusatznutzens in Teilpopulation B nicht infrage stellen.	
S. I 48f, S. I 27ff; S. I 52, S. I 16ff	Bei den Endpunkten Stuhlfrequenz (gemäß CDAI-SF), abdominelle Schmerzen (gemäß CDAI-AP) und Allgemeinbefinden (gemäß CDAI-GWB) handelt es sich um klinisch hoch relevante und patientenrelevante Parameter, die das Leitsymptombild von Morbus Crohn widerspiegeln und den Alltag sowie die Lebensqualität der betroffenen Patienten abbilden Kritikpunkt laut IQWiG Im IQWiG-Bericht wird die methodische Herleitung und Relevanz der im Dossier dargestellten Analysen zu den Endpunkten Stuhlfrequenz (gemäß CDAI-SF), abdominelle Schmerzen (gemäß CDAI-AP) und Allgemeinbefinden (gemäß CDAI-GWB) grundsätzlich infrage gestellt. Zur Begründung führt das IQWiG aus, dass es sich bei den vorgelegten Auswertungen zu CDAI-SF und CDAI-AP um post hoc Analysen handele. Diese Endpunkte seien im Studienprotokoll lediglich als Komponenten des CDAI bzw. des Patient-reported Outcome (PRO) 2-Index definiert gewesen, nicht	<i>Patient-reported Outcome 2 (PRO2)</i> 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. <i>Klinische Remission (PRO2)</i> 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.

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)
	jedoch als eigenständige, vorab spezifizierte Endpunkte für die Nutzenbewertung. Darüber hinaus kritisiert das IQWiG, dass die verwendeten Auswertungen nicht den präspezifizierten PRO2-Responsekriterien entsprechen würden. Vielmehr fehle eine entsprechende Darstellung zu den im Studienprotokoll definierten PRO2-Kriterien. Zusätzlich wird die isolierte Betrachtung einzelner CDAI-Komponenten bemängelt. Das IQWiG vertritt die Auffassung, dass ein klinisches Ansprechen nicht anhand einer Einzelkomponente, sondern nur auf Basis eines integrativen Ansatzes bewertet werden könne. Es schlägt daher eine alternative Definition des klinischen Ansprechens vor, wonach eine Verbesserung in mindestens einer Komponente (z. B. abdominelle Schmerzen oder Stuhlfrequenz) bei gleichzeitig keiner Verschlechterung in den übrigen Komponenten erforderlich sei. Zudem wird beim CDAI-GWB moniert, dass der Endpunkt inhaltlich mit anderen in der Studie erhobenen Lebensqualitätsinstrumenten (European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) Visuelle Analogskala (VAS), IBDQ, 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)) überlappt, sodass ein Zusatznutzen nicht bewertet werden könne. Stellungnahme mit Begründung Aus Sicht von Lilly handelt es sich bei den Endpunkten Stuhlfrequenz (gemäß CDAI-SF), abdominelle Schmerzen (gemäß CDAI-AP) und Allgemeinbefinden (gemäß CDAI-GWB) um klinisch	Für den Endpunkt klinische Remission, erhoben mit dem PRO2, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>Kortikosteroidfreie klinische Remission (PRO2)</i> 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.

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)
	hoch relevante sowie patientenrelevante Parameter, die das Leitsymptombild von Morbus Crohn widerspiegeln und den Alltag sowie die Lebensqualität der betroffenen Patienten maßgeblich beeinflussen. Die Auswertungen zu Stuhlfrequenz und abdominalen Schmerzen wurden im statistischen Analyseplan als Change-from-Baseline (CfB) Analysen präspezifiziert, womit eine klare methodische Grundlage für die im Dossier vorgelegten Analysen besteht. Darüber hinaus wurde im Dossier bewusst die besonders stringente Definition „AP = 0“ zur Erfassung vollständiger Schmerzfremheit verwendet, da diese ein aus Arzt- und Patientensicht besonders relevantes Therapieziel darstellt. Schmerzfremheit (AP = 0) ist für Betroffene einfacher zu erfassen als eine graduelle Abstufung der Schmerzintensität. Viele Patienten empfinden es als schwierig, eine bestehende Schmerzsymptomatik verlässlich in Schweregrade einzuordnen. Demgegenüber ist die Angabe „Schmerz vorhanden: ja oder nein“ deutlich klarer und intuitiver. Die Relevanz einer Remission wird auch durch das IQWiG selbst bestätigt, dass bei der Bewertung des Endpunkts Urgency-NRS eine Remission als bevorzugte Operationalisierung heranzieht, sofern diese erreichbar ist [2]: <i>„Beide Operationalisierungen werden somit als valide beurteilt. Da aus den vorgelegten Ergebnissen jedoch hervorgeht, dass eine</i>	

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)
	<i>Remission in der eingeschlossenen Patientenpopulation grundsätzlich erreichbar ist und da diese eine deutlichere Verbesserung darstellt, wird in der vorliegenden Datensituation die Operationalisierung als Remission herangezogen.“</i> In der VIVID-1-Studie zeigte sich zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 unter Mirikizumab ein signifikanter Vorteil im Hinblick auf abdominale Schmerzen: Der Anteil der Patienten in Teilpopulation B, die vollständige Schmerzfreiheit erreichten (AP = 0), war unter Mirikizumab signifikant höher als unter Ustekinumab (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,60 [1,05; 2,44]; p = 0,023). Auch bei einer Verbesserung um 15% der Skalen Spannweite (≥0,45 Punkte) ergab sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,24 [1,06; 1,45]; p = 0,004). Mit Einreichung der Stellungnahme werden – aus Gründen der Transparenz – die Auswertungen der Einzelkomponenten mit den präspezifizierten PRO2-Responsekriterien dargestellt. Zusätzlich werden neue Analysen vorgelegt, welche die in der IQWiG-Bewertung benannte Definition des klinischen Ansprechens adressieren: <i>„Ein klinisches Ansprechen in einem entsprechenden Instrument soll dabei als Ansprechen in mindestens 1 Komponente bei gleichzeitig keiner Verschlechterung in allen anderen Komponenten definiert sein.“</i>	

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)
	In diesen zusätzlichen Auswertungen haben sich folgende Ergebnisse für Teilpopulation B gezeigt: • Abdominale Schmerzen (gemäß CDAI-AP): ○ Anteil der Patienten mit $AP \leq 1$: RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,06 [0,90; 1,25]; p = 0,487 ○ Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten, abdominalen Schmerzen um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 0,45 Punkte gemäß CDAI-AP, und keiner Verschlechterung der selbstberichteten, tagesdurchschnittlichen Stuhlfrequenz gemäß CDAI-SF¹⁰: RR [95%-KI]; p-Wert: 1,24 [1,06; 1,46]; p=0,005	

¹⁰ Verschlechterung ist definiert als Steigerung des Werts gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 15% gegenüber Baseline gemäß CDAI-SF.

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)
	• Stuhlfrequenz (gemäß CDAI-SF): ○ Anteil der Patienten mit SF ≤ 3: RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,16 [0,97; 1,38]; p = 0,084 ○ Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Stuhlfrequenz um mindestens 15% gegenüber Baseline gemäß CDAI-SF und keiner Verschlechterung der selbstberichteten, abdominalen Schmerzen gemäß CDAI-AP¹¹: RR [95%-KI]; p-Wert: 1,13 [0,99; 1,30]; p=0,055 Neben der bereits dargestellten Analyse zur Teilpopulation B wurde die entsprechende Auswertung auch für Teilpopulation A durchgeführt und im Anhang der Stellungnahme dargestellt.	

¹¹ Verschlechterung ist definiert als Steigerung des Werts gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 15% der Skalenspannweite gemäß CDAI-AP.

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)
	Die in der Stellungnahme dargestellten Hauptergebnisse beruhen auf folgender Definition: Verschlechterung = Steigerung des Werts gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 15 % gegenüber Baseline (für CDAI-AP) bzw. um mindestens 15 % der Skalenspannweite (für CDAI-SF). Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse, ebenfalls im Anhang dargestellt, wurde eine abweichende Definition angewendet, in der eine Verschlechterung als jegliche absolute Steigerung des jeweiligen Werts gegenüber dem Ausgangswert gewertet wird – ohne Anwendung einer prozentualen Schwelle. Diese Sensitivitätsanalyse bestätigt die positiven Ergebnisse und zeigt signifikante Effekte für eine Verbesserung des CDAI-AP bei keiner Verschlechterung des CDAI-SF. Für beide Teilpopulationen liegen	

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)
	darüber hinaus jeweils Sensitivitätsanalysen¹² zu allen genannten Auswertungen im Anhang der Stellungnahme vor. Die nun ergänzend vorgelegten Analysen bestätigen die im Dossier bereits dargestellten Effekte und untermauern die Relevanz der beobachteten Vorteile von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab bei der Behandlung zentraler und besonders belastender Leitsymptome des Morbus Crohn. Die neuen Auswertungen, die explizit die vom IQWiG benannte Definition eines klinischen Ansprechens adressieren, zeigen einen signifikanten Vorteil von Mirikizumab hinsichtlich dem Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten, abdominalen Schmerzen um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 0,45 Punkte gemäß CDAI-AP und keiner Verschlechterung der	

¹² Als Sensitivitätsanalyse werden die Daten basierend auf den beobachteten Werten analysiert (Available Case Analysis, ACA).

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)
	selbstberichteten, tagesdurchschnittlichen Stuhlfrequenz gemäß CDAI-SF¹³ (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,24 [1,06; 1,46]; p=0,005). Das Allgemeinbefinden (gemäß CDAI-GWB) ist ein Bestandteil des validierten CDAI und erfasst auf einer 5-Punkte-Skala den Gesundheitszustand aus Patientensicht [8]. Obwohl der CDAI-GWB Endpunkt inhaltlich teilweise mit den Lebensqualitätsinstrumenten (EQ-5D VAS, IBDQ, SF-36) überlappen könnte, bietet er eine relevante zusätzliche krankheitsspezifische Perspektive. Der CDAI-GWB fokussiert sich auf das allgemeine Wohlbefinden im direkten Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität von Morbus Crohn, wohingegen der Schwerpunkt des IBDQ bspw. stärker auf den sozialen und emotionalen Auswirkungen der Krankheit liegt und die Instrumente EQ-5D und SF-36 krankheitsunspezifische Lebensqualitätsaspekte abbilden. Der Endpunkt CDAI-GWB	

¹³ Verschlechterung ist definiert als Steigerung des Werts gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 15% gegenüber Baseline gemäß CDAI-SF.

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)
	ermöglicht eine wichtige Operationalisierung der patientenberichteten Auswirkungen der Krankheit auf das tägliche Leben der Patienten [9]. Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 der VIVID-1-Studie zeigen sich somit in den o.g. zentralen Endpunkten folgende signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Mirikizumab: • Abdominelle Schmerzen (gemäß CDAI-AP): ○ Anteil der Patienten mit Schmerzfreiheit (AP = 0): RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,60 [1,05; 2,44]; p = 0,023 ○ Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten, abdominalen Schmerzen um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 0,45 Punkte gemäß CDAI-AP: RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,24 [1,06; 1,45]; p = 0,004 ○ Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten, abdominalen Schmerzen um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 0,45 Punkte gemäß CDAI-AP, und keiner Verschlechterung der selbstberichteten, tagesdurchschnittlichen Stuhlfrequenz gemäß CDAI-	

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)
	SF¹⁴: RR [95%-KI]; p-Wert: 1,24 [1,06; 1,46]; p=0,005 • Allgemeinbefinden (gemäß CDAI-GWB): ○ Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten Allgemeinbefindens um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 0,6 Punkte gemäß CDAI-GWB: RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,19 [1,01; 1,39]; p = 0,025 Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass Mirikizumab einen signifikanten und klinisch relevanten Beitrag zur Linderung der zentralen und belastendsten Symptome des Morbus Crohn leistet – insbesondere bei Patienten mit langjähriger Krankheitsgeschichte	

¹⁴ Verschlechterung ist definiert als Steigerung des Werts gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 15% gegenüber Baseline gemäß CDAI-SF.

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)
	und multiplen Vorthérapien, wie sie in Teilpopulation B abgebildet sind. Gerade abdominelle Schmerzen und eine erhöhte Stuhlfrequenz zählen nach übereinstimmender Einschätzung von Fachgesellschaften, der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie der betroffenen Patienten zu den entscheidenden Leitsymptomen der Erkrankung [3, 10–13]. Ihre effektive Kontrolle ist von zentraler Bedeutung für die Wiederherstellung von Lebensqualität und Teilhabe am Alltag. Dass sich die Patienten unter Mirikizumab signifikant besser fühlen als unter Ustekinumab, wird durch die Ergebnisse zum Allgemeinbefinden (gemäß CDAI-GWB) bestätigt. Dieser Endpunkt bildet das subjektive Gesundheitsempfinden der Betroffenen ab und ergänzt damit die objektivierbaren klinischen Parameter um eine patientenberichtete Perspektive. Fazit Aus Sicht von Lilly sollte den Ergebnissen zu abdominalen Schmerzen (gemäß CDAI-AP), Stuhlfrequenz (gemäß CDAI-SF) und Allgemeinbefinden (gemäß CDAI-GWB) im Rahmen der Bewertung angemessene Berücksichtigung zukommen. Die nachgereichten Auswertungen bestätigen die Robustheit der bereits vorgelegten Effekte und untermauern den Zusatznutzen	

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)
	von Mirikizumab bzgl. schwerwiegender und krankheitsbestimmender Symptome, die das Leben der Betroffenen in erheblichem Maße beeinträchtigen. Das sollte in einem geringen Zusatznutzen für die Remission der abdominalen Schmerzen resultieren.	
S. I 25, S. I 27ff; S. I 73, S. I 3ff; S. I 77, S. I 8ff	Der imperative Stuhldrang ist ein schwerwiegendes Symptom des Morbus Crohn, dass die Lebensqualität und vor allem die berufliche und soziale Teilhabe der betroffenen Patienten stark einschränkt Kritikpunkt laut IQWiG Im IQWiG-Bericht wird der Endpunkt „Remission des imperativen Stuhldrangs (gemäß Urgency NRS)“ der Kategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen“ zugeordnet. Zwar zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab, das IQWiG bewertet den Effekt jedoch als nicht mehr als geringfügig und sieht daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Zusätzlich wird bemängelt, dass keine Schwellenwerte zur Einstufung als schwer bzw. schwerwiegend vorgelegt wurden, obwohl die mittleren Urgency-NRS-Ausgangswerte im mittleren Bereich der Skala lagen.	a) <u>Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen</u> <i>Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS)</i> 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.

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)
	Stellungnahme mit Begründung Aus Sicht von Lilly ist der imperative Stuhldrang (Urgency) ein zentrales, hoch belastendes und daher ein schwerwiegendes Symptom bei Patienten mit Morbus Crohn. Die Zuordnung des IQWiG zur Kategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome“ ist nicht sachgerecht und verkennt die klinische Relevanz sowie die tatsächliche Krankheitslast der Betroffenen. Im Dossier wurde bereits umfassend dargelegt, dass der imperative Stuhldrang mit einer signifikanten Einschränkung der Lebensqualität, einem Verlust an Alltagsfunktionalität und einer erhöhten sozialen Isolation einhergeht. Zahlreiche Patienten verzichten aufgrund des Symptoms auf Aktivitäten außerhalb des Hauses – nicht selten aus Angst vor plötzlichem unkontrolliertem Stuhlverlust oder sozial stigmatisierenden Situationen. Entsprechend beeinträchtigt der imperative Stuhldrang das emotionale Wohlbefinden, die körperliche Verfassung sowie das soziale Leben der Betroffenen erheblich [14, 15]. Ein Beispiel aus dem Alltag verdeutlicht die Tragweite: Patienten berichten, dass sie plötzlich von einem überwältigenden Stuhldrang erfasst werden – oft ohne Chance, rechtzeitig eine Toilette aufzusuchen, welcher in öffentlichen Situationen etwa beim Warten an der Supermarktkasse bzw. bei einer Autofahrt oder bei	b) <u>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</u> <i>Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS)</i> 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.

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)
	einem wichtigen Termin besonders belastend ist. Etwa jeder dritte Patient der zu Stuhldrang befragten Morbus Crohn Patienten berichtet, dass er weniger als 5 Minuten Zeit habe eine Toilette aufzusuchen. Die kürzlich veröffentlichte CONFIDE-Studie (Schreiber et al., 2024) bestätigt die hohe Bedeutung dieses Symptoms aus Sicht der Patienten [16]: • Sowohl in Europa als auch in den USA gehörten „Bowel urgency“ und „Increased stool frequency“ zu den drei am häufigsten berichteten Symptomen bei Patienten mit moderatem bis schwerem Morbus Crohn. • Europäische Patienten nannten imperativen Stuhldrang, die Angst vor damit verbundenen unkontrollierten Stuhlentleerungen als häufigsten Grund dafür, in den letzten drei Monaten auf die Teilnahme an Arbeit oder Schule, sozialen Aktivitäten sowie sportlicher Betätigung verzichten zu haben. • 76% der europäischen Patienten, die bereits imperativen Stuhldrang erlebt haben, berichten, dass dieser ihre beruflichen oder schulischen Aktivitäten und Entscheidungen negativ beeinflusst hat. • Mehr als ein Drittel der europäischen Patienten gaben an, in den letzten 3 Monaten mindestens einmal pro Woche aus	

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)
	Angst vor unkontrolliertem Stuhlverlust eine Schutzmaßnahme (z. B. Windeln) genutzt zu haben. Die hohe Krankheitslast durch das Symptom imperativer Stuhldrang bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn wird durch die VIVID-1-Studie bestätigt: Der mittlere Urgency-NRS-Wert zu Studienbeginn lag mit 6,7 (Mirikizumab) bzw. 6,5 (Ustekinumab) im Bereich einer beeinträchtigenden Ausprägung. In der Literatur zeigt sich, dass bereits Werte ab 6 als stark belastend und schwerwiegende Einschränkung empfunden werden [14]. Die mittleren Urgency-NRS-Werte zu Studienbeginn lagen mit 6,7 (Mirikizumab) bzw. 6,5 (Ustekinumab) somit im Bereich einer schwerwiegenden Ausprägung. Eine Remission wurde konservativ definiert als Score ≤ 2 – ein Wert, der laut Literatur mit einem „normalen“ oder „milden“ imperativen Stuhldrang assoziiert ist [14]. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse einer internationalen Patientenbefragung, dass bereits geringfügige Verbesserungen im Urgency-NRS – um 1 bis 3 Punkte – von der Mehrzahl der Patienten als bedeutsam wahrgenommen werden. Fast 40% der Befragten gaben an, dass schon eine Reduktion um nur einen Punkt für sie eine relevante Verbesserung darstellt. Daher ist die in der VIVID-1-Studie beobachtete signifikante Remissionsrate unter Mirikizumab – mit einer um 38% höheren Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Ustekinumab (RR [95%-KI]; 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)
	Wert: 1,38 [1,03–1,85]; p = 0,024) – nicht als geringfügig, sondern aus Sicht der Patienten als hochrelevanter Behandlungserfolg zu werten. Diese Schwelle liegt zudem deutlich über dem Mindestmaß klinischer Relevanz, wie sie für PROs in chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen international anerkannt ist [14, 15]. Kann dieser quälende imperative Stuhldrang dank einer effektiven Behandlung kontrollierbar gemacht werden, können Betroffene wieder selbstbestimmt am Alltag teilnehmen, ohne ständig die Angst vor unkontrolliertem Stuhlverlust zu haben. Die Behandlung trägt dazu bei, die Lebensqualität erheblich zu verbessern und das Gefühl von Sicherheit und Kontrolle wiederherzustellen. Das Erreichen einer Remission des imperativen Stuhldrangs, wie sie unter Mirikizumab beobachtet wurde, stellt daher einen zentralen Behandlungserfolg dar, der aus Patientensicht als erhebliche Verbesserung ihrer schwerwiegenden Symptomatik zu bewerten ist. Fazit Der imperative Stuhldrang ist ein schwerwiegendes Symptom bei Morbus Crohn mit erheblichen Auswirkungen auf die Lebensqualität und soziale Teilhabe der Patienten. Die Ausgangswerte von durchschnittlich 6,7 bzw. 6,5 auf der Urgency-NRS-Skala in der VIVID-1-Studie sind als schwerwiegend einzustufen, da die patientenindividuelle Bewertung zeigt, dass	

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)
	bereits Werte ab 6 von Patienten als schwerwiegend empfunden werden. Die signifikant höhere Remissionsrate unter Mirikizumab stellt daher einen patientenrelevanten Vorteil dar, der in der Nutzenbewertung angemessen berücksichtigt werden sollte. Die vorliegenden Daten liefern robuste Evidenz für einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab im Hinblick auf dieses zentrale schwerwiegende Symptom.	
S. I 22, S. I 9ff; S. I 39, S. I 27ff	Das in der VIVID-1-Studie eingesetzte Dosierungsschema für Ustekinumab ist fachinformationskonform und entspricht der klinischen Praxis in Deutschland Kritikpunkt laut IQWiG: Im IQWiG-Bericht wird angemerkt, dass Ustekinumab in der VIVID-1-Studie nicht vollständig fachinformationskonform verabreicht wurde. Zwar erfolgte die Induktion mit einer gewichtsabhängigen intravenösen Einzeldosis gemäß Fachinformation, die Erhaltungsdosis wurde jedoch alle 8 Wochen subkutan appliziert. Die Fachinformation empfiehlt zunächst eine s.c. Gabe alle 12 Wochen, mit Option zur Verkürzung auf alle 8 Wochen bei Wirkverlust. Aufgrund dieser Abweichung wird die Aussagesicherheit auf maximal einen „Anhaltspunkt“ begrenzt. Stellungnahme mit Begründung:	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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)
	Aus Sicht von Lilly wurde Ustekinumab in der VIVID-1-Studie entsprechend der zugelassenen Fachinformation und unter Berücksichtigung der klinischen Versorgungsrealität eingesetzt. Die Patienten erhielten nach der gewichtsabhängigen intravenösen Induktionsdosis alle 8 Wochen 90 mg Ustekinumab s.c., was in der Fachinformation als zulässige Option für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die initiale 12-wöchige Gabe vorgesehen ist [1]. Versorgungsanalysen aus Deutschland sowie die im Modul 3A dargestellte Routinedatenanalyse zu Therapieintensivierungen bestätigen, dass das 8-wöchige Dosierungsschema bei einem Großteil der Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn die Versorgungspraxis widerspiegelt [17–19]. Auch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) hebt hervor, dass die Gabe von Ustekinumab 90 mg s.c. alle 8 Wochen eine für die Versorgung praxisrelevante Dosierung in Deutschland darstellt: Im Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Risankizumab in der Indikation Morbus Crohn wurde die Studie SEQUENCE vorlegt – in welcher ebenfalls ein aktiver Vergleich mit Ustekinumab 8-wöchiger Applikation durchgeführt wurde. In der dazugehörigen Stellungnahme der DGVS sowie in der Anhörung verweist die Fachgesellschaft ausdrücklich darauf, dass die 8-wöchige	

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)
	Anwendung von Ustekinumab die in der Versorgung übliche Dosierung für Patienten mit einem komplexen und schweren Verlauf darstellt [20]. In der Stellungnahme der DGVS im o.g. Nutzenbewertungsverfahren zu dem Wirkstoff Risankizumab schrieben die klinischen Experten folgendes: „Wenn ...in der Vergleichsgruppe Ustekinumab in der versorgungsrelevanten Dosierung alle 8 Wochen appliziert wird, ist die Vergleichstherapie auf die maximal mögliche Wirkung der zugelassenen Dosierungen von Ustekinumab ausgerichtet, womit es gegebenenfalls zu einer Überschätzung der Wirksamkeit von Ustekinumab kommen kann“ [20]. Aufgrund derselben Dosierung von Ustekinumab trifft dies auch auf die VIVID-1-Studie zu. Dieselbe Dosierung von Ustekinumab (90 mg s.c. alle 8 Wochen) in der o.g. SEQUENCE-Studie führte nicht zur Ablehnung der Studie durch den G-BA. Vielmehr wurde die Studie zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, wobei ebenfalls lediglich Unsicherheiten für den Endpunkt „Sicherheit“ konstatiert wurden [20]. Zusammenfassend ist festzustellen:	

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)
	• Das in der VIVID-1-Studie eingesetzte Dosierungsschema für Ustekinumab ist fachinformationskonform und entspricht der klinischen Praxis in Deutschland. • Die Vergleichstherapie erfolgte somit in einer klinisch angemessenen, versorgungsrelevanten und konservativen Weise, wodurch eher von einer Überschätzung der Wirksamkeit von Ustekinumab auszugehen ist. • Der Einsatz von Ustekinumab in dieser Dosierung wurde bereits im Bewertungsverfahren zu Risankizumab akzeptiert, wobei ebenfalls lediglich Unsicherheiten für den Endpunkt „Sicherheit“ konstatiert wurden. Fazit Die Aussagesicherheit der VIVID-1-Studie wird daher durch die Wahl des Dosierungsschemas nicht eingeschränkt. Vielmehr ist von einer konservativen Schätzung des Nutzens von Mirikizumab auszugehen, da die Vergleichstherapie mit Ustekinumab in einer maximierten Dosierung verabreicht wurde.	

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. I 20, S. I 6ff, S. I 30, S. I 7ff	Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Der Ausschluss von Upadacitinib als ZVT wie im Dossier zu Mirikizumab ist folgerichtig. Kritikpunkt laut IQWiG: Im Rahmen der Nutzenbewertung verweist das IQWiG darauf, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier zwar Bezug auf ein Beratungsgespräch vom 15. Juni 2022 nimmt, dabei jedoch keine Auswahl aus den vom G-BA festgelegten Optionen der ZVT für Fragestellung 2 trifft. Der G-BA hat am 25. Februar 2025 die ZVT aktualisiert und darin auch den Janus-Kinase-Inhibitor Upadacitinib aufgenommen. Von dieser Festlegung weicht der pU ab, indem er Upadacitinib nicht berücksichtigt. Laut IQWiG hat dies jedoch keine Konsequenz für die vorliegende Bewertung, da keine Studien zum Vergleich von Mirikizumab gegenüber Upadacitinib identifiziert wurden. Stellungnahme mit Begründung Aus Sicht von Lilly wurde die Auswahl der ZVT im Dossier – gemäß den Vorgaben der Dossievorlage – eindeutig dargestellt. In Modul 1 wurde der Wirkstoff Ustekinumab durch Unterstreichung als gewählte Vergleichstherapie für beide Fragestellungen kenntlich gemacht – wie vom G-BA vorgesehen, wenn mehrere Optionen zur Verfügung stehen.	Vor dem Hintergrund, dass der Einsatz von JAK-Inhibitoren mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert ist, 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. 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

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)
	Die Nichtberücksichtigung von Upadacitinib in der ZVT für Fragestellung 2 ist fachlich und inhaltlich begründet. Zwar wurde Upadacitinib am 12. April 2023 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn zugelassen [21]. Der therapeutische Stellenwert ist zum aktuellen Zeitpunkt jedoch als eingeschränkt einzustufen [22–24]. Im rote Hand Brief zu Cibirgo (Abrocitinib), Jyseleca (Filgotinib), Olumiant (Baricitinib), Rinvoq (Upadacitinib) und Xeljanz (Tofacitinib) wird über erhöhte Risiken für schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet, was den zweifelhaften Stellenwert von Upadacitinib unterstreicht [22]. Darüber hinaus konnte Upadacitinib in keiner Indikation im Bereich chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) bislang einen Zusatznutzen gegenüber der ZVT belegen [25, 26]. In der Indikation Morbus Crohn konnte kein Zusatznutzen für Upadacitinib festgestellt werden. In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA vom 19. Oktober 2023 heißt es [25]: <i>„Es wurden weder direkt vergleichende Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie noch indirekte Vergleiche vorgelegt. [...] Ein Zusatznutzen für die Patientenpopulation [a/b] ist somit nicht belegt.“</i> Fazit	Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der Vorthherapie(n) als eine weitere geeignete Therapieoption angesehen und kommt daher für dieses Patientenkollektiv als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

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)
	Vor diesem Hintergrund ist die Nichtberücksichtigung von Upadacitinib im Dossier zu Mirikizumab folgerichtig. Es fehlt an einer belastbaren Evidenzgrundlage für einen therapeutischen Nutzen von Upadacitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet, daher ist eine Aufnahme in die ZVT aus Sicht von Lilly nicht gerechtfertigt.	
S. I 23, S. I 27ff; S. I 49f, S. I 33f	Lilly reicht die Daten zu Extraintestinalen Manifestationen, Fisteln und Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6) entsprechend der IQWiG Anmerkungen mit dieser Stellungnahme ein Kritikpunkt laut IQWiG Im Rahmen der Nutzenbewertung weist das IQWiG darauf hin, dass für die Endpunkte extraintestinale Manifestationen, Fisteln sowie Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI-CD Item 6) keine geeigneten Daten vorlägen. Aufgrund methodischer Kritik an der jeweiligen Operationalisierung werden diese Endpunkte nicht zur Bewertung herangezogen und es wird jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab gesehen. Stellungnahme mit Begründung Aus Sicht von Lilly stellen die genannten Endpunkte – extraintestinale Manifestationen, Fisteln und Aktivitätsbeeinträchtigung – relevante Parameter für die	<i>Extraintestinale Manifestationen</i> 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. <i>Fisteln</i> Der Endpunkt Fisteln wird als patientenrelevant beurteilt. Der Endpunkt wird als Anteil der Patientinnen und Patienten mit

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)
	Lebensqualität von Patienten mit Morbus Crohn dar. Die im Dossier vorgenommene Operationalisierung wird als sachgerecht und methodisch nachvollziehbar erachtet. Ohne eine gezielte Eingrenzung der Auswertungspopulation besteht das Risiko einer methodischen Verzerrung im Sinne eines Dilution Bias. Dies kann die Aussagekraft und Trennschärfe des Endpunkts beeinträchtigen und zu einer Unterschätzung des tatsächlichen Effekts führen. Aus Gründen der Transparenz und zur Berücksichtigung der vom IQWiG geäußerten Kritik, werden ergänzend im Anhang der Stellungnahme Auswertungen auf Basis der vollständigen ITT-Population für alle drei Endpunkte (Extraintestinale Manifestationen, Fisteln und Gesundheitszustand – WPAI-CD [Aktivitätsbeeinträchtigung]) dargestellt. Die Sensitivitätsanalysen¹⁵ sind ebenfalls im Anhang der Stellungnahme aufgeführt. Es zeigten	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. <i>Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)</i> 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

¹⁵ Als Sensitivitätsanalyse werden die Daten basierend auf den beobachteten Werten analysiert (Available Case Analysis, ACA).

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)
	sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mirikizumab und Ustekinumab in den vorgelegten Analysen. Fazit Zusammenfassend gilt, dass die im Dossier gewählte Operationalisierung von Lilly weiterhin als klinisch sinnvoll erachtet wird. Die Kritik des IQWiG hinsichtlich der Auswahlbasis wurde aufgenommen und durch ergänzende ITT-Analysen adressiert.	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.
	Lilly nimmt im Folgenden Stellung zu Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie der Nutzenbewertung	
S. II.11 - S. II.14	Einreichung aktualisierter Patientenzahlen für die GKV-Zielpopulation (aktualisierte GKV-Routinedatenanalyse mit neueren Daten) – Bestätigung der IQWiG-Annahme, dass die Patientenzahlen seit 2021 gestiegen sind Zielpopulation der Fragestellung 1 und 2 in der GKV Das IQWiG stellt im Kontext der Bestimmung der Zielpopulation in Frage „inwieweit neue Therapieoptionen (z. B. Risankizumab ab dem Jahr 2022) zu einer Änderung des Anteils von Patientinnen und Patienten in den einzelnen Fragestellungen geführt haben.“	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

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)
	Das IQWiG sieht dabei die Möglichkeit, dass die Patientenzahlen abhängig von der tatsächlichen Entwicklung seit 2021 höher liegen können als die von Lilly in Modul 3 präsentierten Zahlen. Lilly stimmt zu, dass die Patientenzahlen in Abhängigkeit der tatsächlichen Entwicklung auch höher liegen können. Zur besseren Einschätzung der gegenwärtigen Patientenzahlen wurde eine Aktualisierung der im Dossier präsentierten retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse durchgeführt. Lilly legt mit dieser Stellungnahme Daten zu den Jahren 2022 und 2023 vor. Im Jahr 2023 zeigt sich eine Prävalenz von Morbus Crohn in der deutschen Gesamtbevölkerung von 0,38%. Die Anzahl prävalenter Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn in der GKV-Population wird für das Jahr 2023 auf 72.686 geschätzt (siehe Anhang III zu dieser Stellungnahme). Die Aktualisierung beinhaltet nicht nur die Aufnahme der Jahre 2022 und 2023, sondern auch einen strengeren Ausschluss von Patienten, bei denen ebenfalls CU diagnostiziert wurde. In der im Dossier eingereichten GKV-Routinedatenanalyse wurden Patienten, bei denen im jeweiligen Analysejahr oder während der 3 vorherigen Jahre CU diagnostiziert wurde aus der Prävalenzbestimmung ausgeschlossen. Eine Ausnahme galt, wenn die CU-Diagnose nur in einem Quartal vor der Erstdiagnose Morbus Crohn im Analysejahr vorlag. In der aktualisierten GKV-	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.

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)
	Routinedatenanalyse wurde diese Ausnahmeregel korrekterweise auf die Baseline-Periode und das jeweilige Analysejahr angewendet, wodurch mehr Patienten mit Morbus Crohn und vorheriger CU-Diagnose ausgeschlossen wurden. Entsprechend stellt Lilly aus Transparenzgründen in dieser Stellungnahme auch die Jahre 2017 bis 2021 erneut dar. Der strengere Ausschluss von Patienten mit prävalenter CU-Diagnose führt zu einer geringfügigen Verringerung, bis maximal 0,01 Prozentpunkte, der Prävalenzzahlen in den Jahren 2017 bis 2021 im Vergleich zu denen, die Lilly im Modul 3 präsentiert hat. Auf Basis der neuen Daten wurde eine Aktualisierung der Tabelle 3-6 durchgeführt: Prävalenz des Morbus Crohn des Dossiers zur Nutzenbewertung Mirikizumab, Modul 3 A. Die aktualisierte Tabelle 3-6 ist in Anhang III dieser Stellungnahme beigelegt. Zudem sind die Daten der aktualisierten GKV-Routinedatenanalyse als Quelle [27] abgelegt. Die Frage des IQWiG, wie neue Therapieoptionen (z. B. Risankizumab ab 2022) die Patientenverteilung beeinflusst haben, lässt sich mit den Daten aus den Jahren 2022 und 2023 nur eingeschränkt beantworten. Risankizumab wurde zwar im Jahr 2022 zugelassen, aber die Markteinführung für Morbus Crohn erfolgte erst im September 2023. Dennoch können aus den aktualisierten Daten genauere Schätzungen für das Jahr 2025 abgeleitet werden.	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.

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)
	Prognose der Zielpopulation im Jahr 2025 Da keine Patientenzahlen für 2025 vorliegen, zieht Lilly im Dossier für die Prognose der Zielpopulation im Jahr 2025 die Steigerungsrate der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes heran. Dieses Vorgehen wird vom IQWiG kritisiert. Das IQWiG verweist auf die Steigerungsrate der Prävalenz, welche in der GKV-Routinedatenanalyse ermittelt wurde. Aus dem 5-jährigen Analysezeitraum von 2017 bis 2021 ergibt sich eine Zunahme von 12,5%. Lilly stimmt zu, dass die herangezogene Steigungsrate von 1,15% auf Basis der allgemeinen Bevölkerungsvorausberechnung eine Unterschätzung darstellen könnte. Zur Bestimmung aktueller Prävalenzdaten wurde die oben beschriebene Aktualisierung der GKV-Routinedatenanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse (siehe Anhang III) zeigen zwischen den Jahren 2017 und 2023 eine mittlere Steigerungsrate der Prävalenz von Morbus Crohn in der GKV-Zielpopulation von 3,1%. Zieht man diese mittlere jährliche Steigerungsrate heran, ergibt sich eine extrapolierte Prävalenz von 0,40%, für das Jahr 2025. Nach Extrapolation der Daten aus dem Jahr 2023 ergeben sich für das Jahr 2025 in der GKV-Zielpopulation 77.237 Patienten (Siehe Anhang IV dieser Stellungnahme). Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten	

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)
	Für das Jahr 2030 kann auf der Grundlage einer mittleren jährlichen Steigerungsrate von 3,1% eine Prävalenz von 0,47% für Morbus Crohn erwartet werden. Für das Jahr 2030 lassen sich daraus für die Teilpopulation A eine prognostizierte GKV-Zielpopulation von 47.953 (47.342 – 48.565) Patienten ableiten, während für die Teilpopulation B eine GKV-Zielpopulation von 41.948 (41.337 – 42.560) Patienten zu erwarten ist. Zur Ermittlung der Spannen ist analog zum Vorgehen im Dossier einerseits die Verteilung der Teilpopulationen in der GKV-Routinedatenanalyse (Teilpopulation A: 54,02%; Teilpopulation B: 45,98%) und andererseits die Verteilung in der VIVID-1-Studie (Teilpopulation A: 52,66%; Teilpopulation B: 47,34%), welche ebenfalls die Versorgungssituation widerspiegelt, herangezogen worden. Zusammenfassend ergibt sich für die GKV-Zielpopulation in den nächsten fünf Jahren eine weitere Wachstumsprognose. Wobei unklar ist, ob die Prävalenz weiterhin stetig ansteigen wird oder ob in den nächsten Jahren ein Plateau erreicht wird [28] Fazit Lilly legt für die Ermittlung der Patientenzahlen in der Zielpopulation aktualisierte Daten der GKV-Routinedatenanalyse (inkl. der Jahre 2022 und 2023) vor und reicht eine genauere Prognose der Zielpopulation im Jahr 2025 ein. Hierfür wird, der IQWiG Anmerkung folgend, die Schätzung der	

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)	
Prävalenzsteigerung aus der GKV-Routinedatenanalyse ermittelt und herangezogen. Es ergeben sich für die beiden Teilpopulation folgende Patientenzahlen in der GKV:			
Bezeichnung der Therapie (zu bewertende s Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzen s	Anzahl der Patienten in der GKV
Mirikizumab	Teilpopulation A Erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben, oder nicht mehr darauf ansprechen.	Kein Zusatznutzen	41.198(40.673 – 41.723)
Mirikizumab	Teilpopulation B Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben, oder nicht mehr darauf ansprechen.	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	36.039(35.514 – 36.564)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

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)
S. II.16 – S. II 17	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Die Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt, laut IQWiG unvollständig die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe, welche für die Substanzen Infliximab (i.v.) und Vedolizumab (i.v.) relevant sind. Konkret berücksichtigt Lilly im Dossier jeweils nur Kosten für 1 Zubereitung pro Jahr (Modul 3 A, Abschnitt 3.3.6). Lilly nimmt diesen Hinweis auf, es sind entsprechend für Infliximab 6,5 und für Vedolizumab 6,5 bzw. 13 Zubereitungen zu berücksichtigen. Daraus ergeben sich für Infliximab 650€ und für Vedolizumab 650€ – 1.300€ Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe). Das IQWiG weist darauf hin, dass für Adalimumab, Infliximab (s.c und i.v.) und Ustekinumab gemäß den Fachinformationen [29–33] während der Behandlung eine engmaschige Überwachung z.B. auf Tuberkulose angezeigt ist. Um die zusätzlich notwendige GKV-Leistung im Rahmen einer engmaschigen Überwachung zu operationalisieren, sollten die einmaligen Kosten eines Screenings auf Tuberkuloseinfektionen pro Quartal für Adalimumab, Infliximab (s.c und i.v.) und Ustekinumab angesetzt werden. Die EBM Ziffer 32670 (quantitative Bestimmung	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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)
	einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung), welche für die Abrechnung des Ausschlusses einer latenten oder aktiven Tuberkulose während einer Behandlung mit einem Arzneimittel heranzuziehen ist, wird aktuell mit 53,36€ ausgewiesen [34]. Bei einer quartalsweisen Abrechnung ergeben sich jeweils jährliche Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 213,44€ für Adalimumab, Infliximab (s.c und i.v.) und Ustekinumab. In Abhängigkeit der patienten-individuellen Anamnese kann auch eine monatliche Überwachung medizinisch erforderlich sein. Mit dem Dossier legte Lilly für Mirikizumab keine Jahrestherapiekosten vor, da zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers die für die Indikation notwendigen Darreichungsformen (200 mg + 100 mg, s.c.) noch nicht in der Lauer-Taxe gelistet waren. Seit dem 15. Mai 2025 befinden sich diese Darreichungsformen im Handel. Die vom IQWiG ermittelten Arzneimittelkosten in Höhe von 11 720,58 € pro Jahr sind in der Größenordnung plausibel. Fazit Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten sind für Infliximab und Vedolizumab die oben beschriebenen Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe heranzuziehen. Zusätzliche Überwachungskosten, insbesondere für Tuberkulose-Screenings, mit jeweils jährlichen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-	

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)
	Leistung in Höhe von 213,44€ für Adalimumab, Infliximab (s.c und i.v.) und Ustekinumab sind ebenfalls zu berücksichtigen.	

Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Omvoh® 100/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen: Stand: Februar 2025; 2025.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mirikizumab (Morbus Crohn) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8568/2025-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Mirikizumab_D-1173.pdf, aufgerufen am 20.06.2025.
3. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM 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):1570–83. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.
4. Barnes EL, Sands BE, D'Haens G, Hisamatsu T, Kelly CR, Lu N et al. P031 Long-Term Efficacy and Safety of Mirikizumab Following 104 Weeks of Continuous Treatment for Crohn's Disease: Results From the VIVID-2 Open-Label Extension Study; 2025, aufgerufen am 03.03.2025.
5. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM, Howaldt S, Pokrotnieks J et al. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2023; 388(26):2444–55. doi: 10.1056/NEJMoa2207940.
6. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM, Howaldt S, Pokrotnieks J et al. Supplementary Appendix to: Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis; 2023. Verfügbar unter: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2207940/suppl_file/nejmoa2207940_appendix.pdf, aufgerufen am 03.07.2025.
7. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Risankizumab (Skyrizi®) Modul 4 A. Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen. Stand: 19.12.2022; 2022. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/914/>, aufgerufen am 30.01.2025.
8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Entyvio (Vedolizumab) [Internet].: APPENDIX 5 VALIDITY OF OUTCOME MEASURES; 2016. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK424360/>, aufgerufen am 30.01.2025.
9. Feagan B, Coteur G, Keininger D. A combination of the CDAI and IBDQ assessments provides a comprehensive evaluation of the impact of Crohn's disease and its treatment on patients. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14:S13. doi: 10.1097/00054725-200801001-00043.
10. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease; 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-crohns-disease-revision-2_en.pdf, aufgerufen am 30.01.2025.
11. Khanna R, Zou G, D'Haens G, Feagan BG, Sandborn WJ, Vandervoort MK et al. A retrospective analysis: the development of patient reported outcome measures for the assessment of Crohn's disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41(1):77–86. doi: 10.1111/apt.13001.

12. Rubin DT, Sninsky C, Siegmund B, Sans M, Hart A, Bressler B et al. International Perspectives on Management of Inflammatory Bowel Disease: Opinion Differences and Similarities Between Patients and Physicians From the IBD GAPPS Survey. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27(12):1942–53. doi: 10.1093/ibd/izab006.
13. Kitchen H, Farrar M, Al-Zubeidi T, Pegram H, Hunter T, Naegeli AN et al. Patient's Perspective on Disease Burden, Remission Definition, and Symptoms Associated With Treatment Seeking: A Qualitative Study in Adult and Adolescent Patients With Crohn's Disease. *Crohns Colitis* 360 2020; 2(2):otaa033. doi: 10.1093/crocol/otaa033.
14. Dubinsky MC, Delbecque L, Hunter T, Harding G, Stassek L, Moses RE et al. Validation of the bowel urgency numeric rating scale in patients with Crohn's disease: results from a mixed methods study. *Qual Life Res* 2023; 32(12):3403–15. doi: 10.1007/s11136-023-03494-y.
15. Ha C, Naegeli AN, Lukanova R, Shan M, Wild R, Hennessy F et al. Rectal Urgency Among Patients With Ulcerative Colitis or Crohn's Disease: Analyses from a Global Survey. *Crohns Colitis* 360 2023; 5(4):otad052. doi: 10.1093/crocol/otad052.
16. Schreiber S, Hunter Gible T, Panaccione R, Rubin DT, Travis S, Hibi T et al. Patient and Health Care Professional Perceptions of the Experience and Impact of Symptoms of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in US and Europe: Results from the Cross-Sectional CONFIDE Study. *Dig Dis Sci* 2024; 69(7):2333–44. doi: 10.1007/s10620-024-08434-5.
17. Hoffmann P, Krisam J, Wehling C, Kloeters-Plachky P, Leopold Y, Belling N et al. Ustekinumab: "Real-world" outcomes and potential predictors of nonresponse in treatment-refractory Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2019; 25(31):4481–92. doi: 10.3748/wjg.v25.i31.4481.
18. Kubesch A, Rueter L, Farrag K, Krause T, Stienecker K, Hausmann J et al. Short and Long-Term Effectiveness of Ustekinumab in Patients with Crohn's Disease: Real-World Data from a German IBD Cohort. *J Clin Med* 2019; 8(12):2140. doi: 10.3390/jcm8122140.
19. Eli Lilly and Company. Retrospektive GKV-Routinedatenanalyse zur Therapieintensivierung 2025.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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): Risankizumab (D-892): Vom 15. Juni 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10111/2023-06-15_AM-RL-XII_Risankizumab_D-892_ZD.pdf, aufgerufen am 31.01.2025.
21. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten: Stand: Juni 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022727/rinvoq-r-15-mg-retardtabletten-rinvoq-r-30-mg-retardtabletten-rinvoq-r-45-mg-retardtabletten?query=Rinvoq>, aufgerufen am 05.07.2025.
22. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, European Medicines Agency. Rote Hand Brief über Cibirgo (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); 2023.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (Colitis ulcerosa, vorbehandelt): Vom 18. Januar 2024; 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10144/2024-01-18_AM-RL-XII_Mirikizumab_D-950_TrG.pdf, aufgerufen am 04.11.2024.
24. 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) Risankizumab (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt); 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11214/2025-02-20_AM-RL-XII_Risankizumab_D-1090_TrG.pdf, aufgerufen am 20.06.2025.
 25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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: Morbus Crohn, vorbehandelt): Vom 19. Oktober 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9884/2023-10-19_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-926_TrG.pdf, aufgerufen am 21.08.2023.
 26. 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, aufgerufen am 20.06.2025.
 27. Eli Lilly and Company. Aktualisierte GKV-Routinedatenanalyse.
 28. Hracs L, Windsor JW, Gorospe J, Cummings M, Coward S, Buie MJ et al. Global evolution of inflammatory bowel disease across epidemiologic stages. *Nature* 2025; 642(8067):458–66. doi: 10.1038/s41586-025-08940-0.
 29. 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: Juli 2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/020795/humira-r-40-mg-0-4-ml-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze-humira-r-40-mg-0-4-ml-injektionsloesung-im-fertigpen?query=humira>, aufgerufen am 07.02.2025.
 30. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Humira® 80 mg Injektionslösung im Fertigpen: Stand: Juli 2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021706/humira-r-80-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze-humira-r-80-mg-injektionsloesung-im-fertigpen?query=humira>, aufgerufen am 20.12.2024.
 31. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Remsima® 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Remsima®120 mg Injektionslösung im Fertigpen: Stand: Januar 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022911/remsimar-120-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze-remsima-r-120-mg-injektionsloesung-im-fertigpen>, aufgerufen am 20.12.2024.
 32. Pfizer Europe. Fachinformation Inflectra™ 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: April 2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/015975/inflectratm-100-mg-pulver-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>, aufgerufen am 20.12.2024.

33. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg/-90 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Stand: März 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024130>, aufgerufen am 30.01.2025.
34. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Online Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM): GOP 32670 - Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung: Stand: 2025/Q3; 2025. Verfügbar unter: <https://ebm.kbv.de/>, aufgerufen am 01.07.2025.

A. Anhang

I. Teilpopulation A

Tabelle 1: Ergebnisse für klinische Remission nach PRO in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI]
Klinische Remission gemäß CDAI-AP (AP≤1)					
NRI	200/331 (60,4)	96/164 (58,5)	1,02 [0,88; 1,19]	1,06 [0,72; 1,55] 0,776	1,34 [-7,87; 10,55]
Sensitivitätsanalyse, ACA	200/282 (70,9)	96/138 (69,6)	1,02 [0,90; 1,17]	1,09 [0,69; 1,70] 0,723	1,66 [-7,55; 10,88]
Klinische Remission gemäß CDAI-SF (SF≤3)					
NRI	230/331 (69,5)	107/164 (65,2)	1,05 [0,92; 1,20]	1,18 [0,79; 1,75] 0,427	3,55 [-5,28; 12,39]
Sensitivitätsanalyse, ACA	230/282 (81,6)	107/138 (77,5)	1,05 [0,95; 1,17]	1,30 [0,79; 2,16] 0,304	4,21 [-4,04; 12,47]
Klinisches Ansprechen definiert als Verbesserung der selbstberichteten, abdominalen Schmerzen um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 0,45 Punkte gemäß CDAI-AP, und keiner Verschlechterung der selbstberichteten, tagesdurchschnittlichen Stuhlfrequenz gemäß CDAI-SF^b					
NRI	225/331 (68,0)	117/164 (71,3)	0,94 [0,83; 1,06]	0,81 [0,53; 1,23] 0,313	-4,42 [-12,89; 4,05]
Sensitivitätsanalyse, ACA	225/280 (80,4)	117/138 (84,8)	0,94 [0,86; 1,03]	0,71 [0,41; 1,24] 0,223	-4,85 [-12,35; 2,65]
Klinische Remission definiert als Verbesserung der selbstberichteten, abdominalen Schmerzen um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 0,45 Punkte gemäß CDAI-AP, und keiner Verschlechterung der selbstberichteten, tagesdurchschnittlichen Stuhlfrequenz gemäß CDAI-SF^c					
NRI	224/331 (67,7)	116/164 (70,7)	0,94 [0,84; 1,06]	0,82 [0,54; 1,24] 0,352	-4,09 [-12,60; 4,41]
Sensitivitätsanalyse, ACA	224/280 (80,0)	116/138 (84,1)	0,95 [0,86; 1,04]	0,73 [0,42; 1,27] 0,268	-4,45 [-12,05; 3,15]
Klinische Remission definiert als Verbesserung der Stuhlfrequenz um mindestens 15% gegenüber Baseline gemäß CDAI-SF und keiner Verschlechterung der selbstberichteten, abdominalen Schmerzen gemäß CDAI-AP^b					

Endpunkt Imputation	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
	p-Wert ^a				
NRI	253/331 (76,4)	123/164 (75,0)	1,01 [0,91; 1,12]	1,03 [0,66; 1,59]	0,48 [-7,56; 8,52]
			0,907		
Sensitivitätsanalyse, ACA	253/280 (90,4)	123/138 (89,1)	1,02 [0,95; 1,09]	1,16 [0,60; 2,27]	1,38 [-4,86; 7,62]
			0,658		
Klinische Remission definiert als Verbesserung der Stuhlfrequenz um mindestens 15% gegenüber Baseline gemäß CDAI-SF und keiner Verschlechterung der selbstberichteten, abdominalen Schmerzen gemäß CDAI-AP ^c					
NRI	249/331 (75,2)	120/164 (73,2)	1,02 [0,91; 1,13]	1,06 [0,69; 1,63]	1,13 [-7,07; 9,33]
			0,786		
Sensitivitätsanalyse, ACA	249/280 (88,9)	120/138 (87,0)	1,02 [0,95; 1,11]	1,23 [0,66; 2,29]	2,15 [-4,54; 8,84]
			0,518		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; ITT: Intention-to-treat Population; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; PRO: Patient-reported Outcome; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopic Score; SF: Stool Frequency. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für Baseline SES-CD total Score (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥ 7 und/oder Baseline AP ≥ 2.5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. b: Verschlechterung ist definiert als Verbesserung Steigerung des Werts um mindestens 15% gegenüber Baseline. c: Verschlechterung ist definiert als jegliche absolute Steigerung gegenüber Baseline. Datenschnitt: 23. August 2023					

Tabelle 2: Ergebnisse für den Endpunkt extraintestinale Manifestationen (EIM) aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
	p-Wert ^a				
Abklingen aller EIM ^b					
NRI	40/331 (12,1)	25/164 (15,2)	0,78 [0,49; 1,24]	0,75 [0,44; 1,29]	-3,38 [-9,99; 3,23]
			0,300		
Sensitivitätsanalyse, ACA	40/61 (65,6)	25/35 (71,4)	0,94 [0,71; 1,26]	0,83 [0,33; 2,09]	-3,89 [-23,44; 15,65]
			0,701		
Abklingen der EIM Arthritis/Arthralgie					
NRI	37/331 (11,2)	21/164 (12,8)	0,86 [0,52; 1,42]	0,84 [0,48; 1,49]	-1,82 [-8,06; 4,42]
			0,557		
Sensitivitätsanalyse, ACA	37/88 (42,0)	21/40 (52,5)	0,81 [0,54; 1,23]	0,69 [0,32; 1,46]	-9,50 [-28,61; 9,61]
			0,330		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; ITT: Intention-to-treat Population; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stool Frequency. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für Baseline SES-CD Total Score (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥ 7 und/oder Baseline AP ≥ 2.5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. b: Definiert als Auflösung aller Baseline EIMs in den Kategorien 'Arthritis/Arthralgia', 'Erythema Nodosum, Pyoderma Gangrenosum, Aphthous Stomatitis', 'Iritis/Uveitis'. Datenschnitt: 23. August 2023					

Tabelle 3: Ergebnisse für den Endpunkt Fisteln aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
Verschluss aller drainierenden Hautfisteln					
NRI	5/331 (1,5)	4/164 (2,4)	0,62 [0,17; 2,27]	0,61 [0,16; 2,31]	-0,94 [-3,68; 1,79]
				0,465	
Sensitivitätsanalyse, ACA	5/14 (35,7)	4/12 (33,3)	1,13 [0,35; 3,62]	1,18 [0,23; 6,00]	3,95 [-34,46; 42,36]
				0,841	
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; ITT: Intention-to-treat Population; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stool Frequency. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für Baseline SES-CD Total Score (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥ 7 und/oder Baseline AP ≥ 2.5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 23. August 2023					

Tabelle 4: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand - WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
Abnahme der Beeinträchtigungen der Aktivität im Alltag um mindestens 15%					
NRI	207/331 (62,5)	99/164 (60,4)	1,02 [0,89; 1,18]	1,07 [0,72; 1,58]	1,43 [-7,52; 10,38]
				0,754	
Sensitivitätsanalyse, ACA	207/278 (74,5)	99/142 (69,7)	1,07 [0,94; 1,21]	1,28 [0,80; 2,03]	4,63 [-4,25; 13,51]
				0,302	
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; ITT: Intention-to-treat Population; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stool Frequency; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für Baseline SES-CD Total Score (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥ 7 und/oder Baseline AP ≥ 2.5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 23. August 2023					

II. Teilpopulation B

Tabelle 5: Ergebnisse für klinische Remission nach PRO in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI]
Klinische Remission gemäß CDAI-AP (AP≤1)					
NRI	183/300 (61,0)	84/145 (57,9)	1,06 [0,90; 1,25]	1,16 [0,77; 1,74] 0,487	3,42 [-6,23; 13,07]
Sensitivitätsanalyse, ACA	183/251 (72,9)	84/116 (72,4)	1,01 [0,89; 1,16]	1,05 [0,64; 1,74] 0,841	0,99 [-8,66; 10,64]
Klinische Remission gemäß CDAI-SF (SF≤3)					
NRI	189/300 (63,0)	79/145 (54,5)	1,16 [0,97; 1,38]	1,42 [0,95; 2,12] 0,084	8,52 [-1,28; 18,33]
Sensitivitätsanalyse, ACA	189/248 (76,2)	79/116 (68,1)	1,11 [0,96; 1,29]	1,47 [0,90; 2,40] 0,118	7,69 [-2,31; 17,68]
Klinisches Ansprechen definiert als Verbesserung der selbstberichteten, abdominellen Schmerzen um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 0,45 Punkte gemäß CDAI-AP, und keiner Verschlechterung der selbstberichteten, tagesdurchschnittlichen Stuhlfrequenz gemäß CDAI-SF^b					
NRI	209/300 (69,7)	82/145 (56,6)	1,24 [1,06; 1,46]	1,80 [1,19; 2,72] 0,005	13,53 [3,94; 23,12]
Sensitivitätsanalyse, ACA	209/246 (85,0)	82/114 (71,9)	1,19 [1,05; 1,35]	2,35 [1,36; 4,08] 0,002	13,62 [4,36; 22,88]
Klinische Remission definiert als Verbesserung der selbstberichteten, abdominellen Schmerzen um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 0,45 Punkte gemäß CDAI-AP, und keiner Verschlechterung der selbstberichteten, tagesdurchschnittlichen Stuhlfrequenz gemäß CDAI-SF^c					
NRI	207/300 (69,0)	81/145 (55,9)	1,24 [1,06; 1,47]	1,79 [1,19; 2,70] 0,005	13,58 [3,96; 23,21]
Sensitivitätsanalyse, ACA	207/246 (84,1)	81/114 (71,1)	1,19 [1,05; 1,36]	2,30 [1,34; 3,95] 0,002	13,74 [4,35; 23,13]
Klinische Remission definiert als Verbesserung der Stuhlfrequenz um mindestens 15% gegenüber Baseline gemäß CDAI-SF und keiner Verschlechterung der selbstberichteten, abdominellen Schmerzen gemäß CDAI-AP^b					

Endpunkt Imputation	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
	p-Wert ^a				
NRI	222/300 (74,0)	95/145 (65,5)	1,13 [0,99; 1,30]	1,52 [0,99; 2,35]	8,76 [-0,40; 17,91]
			0,055		
Sensitivitätsanalyse, ACA	222/246 (90,2)	95/114 (83,3)	1,08 [0,99; 1,19]	1,92 [0,98; 3,75]	6,98 [-0,65; 14,61]
			0,053		
Klinische Remission definiert als Verbesserung der Stuhlfrequenz um mindestens 15% gegenüber Baseline gemäß CDAI-SF und keiner Verschlechterung der selbstberichteten, abdominalen Schmerzen gemäß CDAI-AP ^c					
NRI	218/300 (72,7)	94/145 (64,8)	1,13 [0,98; 1,29]	1,47 [0,96; 2,25]	8,17 [-1,06; 17,40]
			0,077		
Sensitivitätsanalyse, ACA	218/246 (88,6)	94/114 (82,5)	1,08 [0,98; 1,18]	1,73 [0,91; 3,28]	6,36 [-1,53; 14,24]
			0,093		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; ITT: Intention-to-treat Population; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; PRO: Patient-reported Outcome; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopic Score; SF: Stool Frequency. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für Baseline SES-CD total Score (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥ 7 und/oder Baseline AP ≥ 2.5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. b: Verschlechterung ist definiert als Verbesserung Steigerung des Werts um mindestens 15% gegenüber Baseline. c: Verschlechterung ist definiert als jegliche absolute Steigerung gegenüber Baseline. Datenschnitt: 23. August 2023					

Tabelle 6: Ergebnisse für den Endpunkt extraintestinale Manifestationen (EIM) aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
Abklingen aller EIM^b					
NRI	43/300 (14,3)	17/145 (11,7)	1,24 [0,73; 2,09]	1,28 [0,70; 2,33]	2,81 [-3,78; 9,40]
				0,417	
Sensitivitätsanalyse, ACA	43/62 (69,4)	17/31 (54,8)	1,25 [0,87; 1,80]	1,78 [0,72; 4,41]	13,71 [-8,02; 35,45]
				0,207	
Abklingen der EIM Arthritis/Arthralgie					
NRI	33/300 (11,0)	16/145 (11,0)	1,00 [0,57; 1,76]	1,00 [0,53; 1,89]	0,03 [-6,18; 6,24]
				0,992	
Sensitivitätsanalyse, ACA	33/77 (42,9)	16/36 (44,4)	0,99 [0,63; 1,57]	0,99 [0,44; 2,20]	-0,34 [-20,77; 20,10]
				0,974	
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; ITT: Intention-to-treat Population; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stool Frequency. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für Baseline SES-CD Total Score (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥ 7 und/oder Baseline AP ≥ 2.5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. b: Definiert als Auflösung aller Baseline EIMs in den Kategorien 'Arthritis/Arthralgia', 'Erythema Nodosum, Pyoderma Gangrenosum, Aphthous Stomatitis', 'Iritis/Uveitis'. Datenschnitt: 23. August 2023					

Tabelle 7: Ergebnisse für den Endpunkt Fisteln aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
Verschluss aller drainierenden Hautfisteln					
NRI	6/300 (2,0)	3/145 (2,1)	0,98 [0,25; 3,85]	0,98 [0,24; 3,99]	-0,04 [-2,84; 2,77]
				0,978	
Sensitivitätsanalyse, ACA	6/20 (30,0)	3/10 (30,0)	1,25 [0,38; 4,13]	1,41 [0,24; 8,33]	7,14 [-28,49; 42,78]
				0,719	
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; ITT: Intention-to-treat Population; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stool Frequency. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für Baseline SES-CD Total Score (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥ 7 und/oder Baseline AP ≥ 2.5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 23. August 2023					

Tabelle 8: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand - WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
Abnahme der Beeinträchtigungen der Aktivität im Alltag um mindestens 15%					
NRI	157/300 (52,3)	79/145 (54,5)	0,97 [0,81; 1,16]	0,93 [0,62; 1,39]	-1,73 [-11,55; 8,09]
				0,731	
Sensitivitätsanalyse, ACA	157/242 (64,9)	79/119 (66,4)	0,99 [0,84; 1,15]	0,96 [0,60; 1,53]	-0,93 [-11,24; 9,38]
				0,860	
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; ITT: Intention-to-treat Population; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stool Frequency; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für Baseline SES-CD Total Score (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥ 7 und/oder Baseline AP ≥ 2.5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 23. August 2023					

III. Aktualisierung der Tabelle 3-6: Prävalenz des Morbus Crohn des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Mirikizumab, Modul 3 A

Tabelle 9: Aktualisierung der Tabelle 3-6: Prävalenz des Morbus Crohn des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Mirikizumab, Modul 3 A

Prävalenz	Jahr						
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Prävalenz in der deutschen Gesamtbevölkerung							
Anteil Patienten mit Morbus Crohn (%)	0,31	0,32	0,34	0,34	0,36	0,37	0,38
Anzahl Patienten mit Morbus Crohn (n)	216.853	224.212	234.254	237.348	249.516	256.520	261.079
Anzahl prävalenter Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn in der deutschen Gesamtbevölkerung							
Gesamt (n)	38.728	46.839	55.128	62.660	71.003	78.819	80.903
Teilpopulation A n (%)	26.118 (67,44)	30.056 (64,17)	33.672 (61,08)	35.955 (57,38)	40.343 (56,82)	42.579 (54,02)	43.706 (54,02) ^a
Teilpopulation B n (%)	12.610 (32,56)	16.784 (35,83)	21.456 (38,92)	26.705 (42,62)	30.660 (43,18)	36.239 (45,98)	37.198 (45,98) ^a
Prävalenz in der GKV-Population							
Anteil Patienten mit Morbus Crohn (%)	0,31	0,32	0,34	0,34	0,36	0,37	0,38
Anzahl Patienten mit Morbus Crohn (n)	191.078	198.409	207.624	211.348	222.164	226.687	234.253
Anzahl prävalenter Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn in der GKV-Population							
Gesamt (n)	34.010	41.301	48.793	55.859	63.239	69.536	72.686
Teilpopulation A n (%)	22.954 (67,49)	26.530 (64,23)	29.777 (61,03)	32.032 (57,34)	35.866 (56,72)	37.562 (54,02)	39.263 (54,02) ^a
Teilpopulation B n (%)	11.056 (32,51)	14.772 (35,77)	19.016 (38,97)	23.827 (42,66)	27.373 (43,28)	31.974 (45,98)	33.423 (45,98) ^a
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n: Anzahl der Patienten. a: Der Anteil der Teilpopulation A und B für das Jahr 2023 wurde aus 2022 fortgeschrieben, da Patienten, die im Jahr 2023 neu diagnostiziert wurden, aufgrund des fehlenden Nachbetrachtungszeitraums nicht valide in Teilpopulation A und B eingeteilt werden können (Bedingung im Protokoll der GKV-Routinedatenanalyse war ein vorhandener Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr zur Bestimmung der Teilpopulationen). In der vorliegenden Tabelle werden die gerundeten Werte dargestellt. Zur Berechnung wurde mit exakten (nicht gerundeten) Werten gerechnet. Quelle: [27]							

IV. Aktualisierung der Tabelle 3-10: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation und der Teilpopulation A und B des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Mirikizumab, Modul 3 A

Tabelle 10: Aktualisierung der Tabelle 3-10: Ableitung der Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation und der Teilpopulation A und B

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der Patienten	Anzahl der GKV-Patienten
1.	Prävalente erwachsene Patienten mit Morbus Crohn in Deutschland (Jahr 2023)^a		
	0,38	261.079	234.253
2.	Zielpopulation (Jahr 2023)^b		
	31,0 ^c	80.903	72.686
3	Unterteilung der Zielpopulation in Teilpopulation A und Teilpopulation B (Jahr 2023)		
3.a	Teilpopulation A		
	52,66 ^e – 54,02 ^d	43.154 (42.603 - 43.706)	38.770 (38.276 - 39.263)

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der Patienten	Anzahl der GKV-Patienten
3.b	Teilpopulation B		
	45,98 ^d – 47,34 ^e	37.749 (37.198 – 38.300)	33.916 (33.423 - 34.410)
4	Hochrechnung auf das Jahr 2025		
	Zielpopulation		
	-	85.987	77.237
4.a	Teilpopulation A		
	-	45.865 (45.281 – 46.450)	41.198 (40.673 – 41.723)
4.b	Teilpopulation B		
	-	40.122 (39.537 – 40.707)	36.039 (35.514 – 36.564)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MC: Morbus Crohn a: Anzahl der Patienten mit MC in der deutschen Gesamtbevölkerung und in der GKV-Population im Jahr 2023 (siehe Anhang III Tabelle 3-6). b: Anzahl der Patienten mit mittelschwerem bis schwerem MC in der deutschen Gesamtbevölkerung und in der GKV-Population im Jahr 2023 (siehe Anhang III Tabelle 3-6). c: Der Berechnung des Anteils der Patienten in der Zielpopulation lag die Prävalenz mittelschwerer bis schwerer Morbus Crohn sowie die Gesamtprävalenz von Morbus Crohn zugrunde (Gesamtbevölkerung: 80.903/261.076; GKV: 72.686/234.253). d: Anteil basierend auf retrospektiver GKV-Routinedatenanalyse zur Epidemiologie; e: Anteil basierend auf VIVID-1 Studie. Quelle: [27]			

5.2 Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	02.07.2025
Stellungnahme zu	Mirikizumab – Omvoh® (2025-03-15-D-1173)
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)
Am 16.06.2025 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: Mirikizumab ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und 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 (Europäische Kommission, 2025)(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2025). Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis: kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2025). Als forschendes Unternehmen ist Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend Boehringer genannt), Teil der weltweiten Anstrengungen hinsichtlich der Behandlung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Die Initiativen von Boehringer beinhalten auch die Forschung und Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung von Morbus Crohn. Boehringer nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Mirikizumab.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2025). Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von Boehringer 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.	
2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern 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. 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	

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.	
3. Beteiligung von Betroffenen bzw. Patientenorganisationen und Offenlegung der Antworten Die vorliegende Nutzenbewertung wurde unter Einbindung von Betroffenen bzw. Patientenorganisationen erstellt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2025). 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.	
4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung 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	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern. 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- [1]. Europäische Kommission. (2025, February 21). Omvoh - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved July 2, 2025, from https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/omvoh-epar-product-information_de.pdf
- [2]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2025, June 16). Mirikizumab (Morbus Crohn). Retrieved July 2, 2025, from <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1194/>

5.3 Stellungnahme: Dr. Falk Pharma GmbH

Datum	03.07.2025
Stellungnahme zu	Mirikizumab/Omvoh®
Stellungnahme von	<i>Dr. Falk Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Dr. Falk Pharma GmbH, spezialisiert auf Verdauungs- und Stoffwechselmedizin, entwickelt und vertreibt seit über 60 Jahren unterschiedliche Arzneimittel im Feld der Gastroenterologie und Hepatologie. Die nachfolgende Stellungnahme bezieht sich auf die Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für das Dossier zu Mirikizumab/Omvoh® (nachfolgend Mirikizumab) in der Indikation Morbus Crohn. Das Arzneimittel wird von der Firma Lilly Deutschland GmbH vertrieben. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat diese Nutzenbewertung am 16.06.2025 veröffentlicht, zu der wir Stellung beziehen. Aufgrund der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für die Indikation hat der G-BA die folgenden Teilpopulationen bestimmt, auf die sich die Stellungnahme explizit bezieht: - Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (nachfolgend Teilpopulation 1) - Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem 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 (nachfolgend Teilpopulation 2)	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG sieht in beiden Teilpopulationen einen Zusatznutzen gegenüber der zVT als nicht belegt an. Die Lilly Deutschland GmbH sieht für Teilpopulation 1 den Zusatznutzen gegenüber der zVT als nicht belegt an und für Teilpopulation 2 stellt das Unternehmen einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der zVT fest. Die vom IQWiG zugrunde gelegte zVT hat der G-BA zum 25.02.2025 aktualisiert. Der Beginn des Verfahrens ist auf den 15.03.2025 terminiert¹⁶. Kurzfristige Änderungen der zVT, vor oder nach Dossiereinreichung, stellen eine erhebliche Herausforderung für Unternehmen dar. Zusätzlich werden Gründe für die zVT-Änderung häufig erst mit dem späteren Nutzenbewertungsbeschluss veröffentlicht. Daraus resultieren Planungsunsicherheit und Intransparenz für die betroffenen Unternehmen. Die Dr. Falk Pharma GmbH weist darauf hin, dass verlässliche Rahmenbedingungen für den deutschen Gesundheitsstandort essenziell sind und Planungssicherheit sowie Intransparenz die Innovationskraft	

¹⁶ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab (Omvoh). Vorgang: 2024-B-318-z Mirikizumab, Stand Februar 2025

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der pharmazeutischen Industrie gefährden. Nichtsdestotrotz erkennen wir die Notwendigkeit, eine zVT zu bestimmen, die dem allgemeinen anerkannten Stand aktueller medizinischer Erkenntnisse entspricht, an.	
Die zVT für die Teilpopulation 2 gemäß G-BA lautet: Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab¹⁷. Die Lilly Deutschland GmbH weicht mit der zVT für Teilpopulation 2 ab, indem sie Upadacitinib, einen Januskinase (JAK)-Inhibitor, ausschließt. Ursächlich dafür wird im Modul 3.1.2 des Dossiers auf das erhöhte Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen beim Einsatz von JAK-Inhibitoren im Vergleich zu Biologika hingewiesen. Daher misst die Lilly Deutschland GmbH den JAK-Inhibitoren nur eine untergeordnete therapeutische Bedeutung bei¹⁸. Jedoch sollte der Einsatz von Upadacitinib gemäß der deutschen S3-Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ sowohl im	Vor dem Hintergrund, dass der Einsatz von JAK-Inhibitoren mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert ist, 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

¹⁷ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab (Omvo). Vorgang: 2024-B-318-z Mirikizumab, Stand Februar 2025

¹⁸ Lilly Deutschland GmbH (2025a): Mirikizumab (Omvo®) – Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3A, pp.11-15.

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Rahmen einer Remissionsinduktion als auch -erhaltung erwogen werden¹⁹. Vor diesem Hintergrund merkt die Dr. Falk Pharma GmbH an, dass der Stellenwert von JAK-Inhibitoren als Teil der zVT für Teilpopulation 2 vor dem Hintergrund ihres Risikopotentials und im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen von medizinischen Fachgesellschaften und Experten bewertet und kommentiert werden sollte. Die Lilly Deutschland GmbH ergänzt ihrerseits in Modul 3.1.2 des Dossiers Risankizumab/Skyrizi (nachfolgend Risankizumab) als zVT für beide Teilpopulationen. Dies wird damit begründet, dass Risankizumab für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen, einen Zusatznutzen vorweisen kann. Risankizumab wurde zudem in die Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie zur „Diagnostik	Upadacitinib unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der Vorthherapie(n) als eine weitere geeignete Therapieoption angesehen und kommt daher für dieses Patientenkollektiv als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

¹⁹ Sturm, A. et al. (2024): Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 4.1) – living guideline. Z Gastroenterol. 2024;62(8), pp.1229-1318.

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und Therapie des Morbus Crohn“ aufgenommen ²⁰ . Die Dr. Falk Pharma GmbH begrüßt das Vorgehen der Lilly Deutschland GmbH und des G-BA, Risankizumab als Teil der zVT aufzunehmen und somit der deutschen S3-Leitlinie zu folgen. Der Einbezug einer weiteren Therapieoption für die Patientinnen und Patienten ist als positiv zu bewerten.	
Die Lilly Deutschland GmbH zieht abweichend vom IQWiG weitere Endpunkte zur Bewertung eines Zusatznutzens heran. Folgende Endpunkte werden angeführt aber seitens des IQWiG nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt: Stuhlfrequenz – CDAI-SF, Abdominale Schmerzen – CDAI-AP, Depression – QIDS-SR16, Gesundheitszustand – PGRS und PGIC sowie Morbus Crohn-assoziierte Operationen^{21,22}. Die angeführten Endpunkte werden aus diversen und mehrheitlich gut nachvollziehbaren Gründen durch das IQWiG nicht für die Ermittlung eines Zusatznutzens berücksichtigt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

²⁰ Sturm, A. et al. (2024): Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 4.1) – living guideline. Z Gastroenterol. 2024;62(8), pp.1229-1318.

²¹ Lilly Deutschland GmbH (2025b): Mirikizumab (Omvo[®]) – Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4A, pp.356-366.

²² Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Mirikizumab (Morbus Crohn) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte, A25-42, Version 1.0, pp.8-9, 32, 34-42, 45, 57.

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Endpunkt Morbus Crohn-assoziierte Operationen umfasst Eingriffe unterschiedlichen Schweregrads, von schwerwiegenden Interventionen, wie Darmresektionen, bis weniger komplexen Interventionen, wie operative Fistelverschlüsse. Aus Sicht des IQWiGs sei die Zusammenfassung derart unterschiedlicher Ereignisse nicht sinnvoll. Daher wurde der Endpunkt nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Studien zu krankheitsbezogenen Sorgen und Ängsten zeigen, dass die Angst vor operativen Eingriffen unabhängig ihrer Komplexität jedoch zu den größten psychischen Belastungen gehört^{23,24,25}. Angesichts dessen erachtet die Dr. Falk Pharma GmbH die Berücksichtigung des Endpunkts Morbus Crohn-assoziiierter Operationen für die Ermittlung eines Zusatznutzens als sinnvoll und notwendig.	

²³Drossman, D.A. et al. (1989): Health-related quality of life in inflammatory bowel disease. Functional status and patient worries and concerns. Dig Dis Sci. 1989;34(9):1379-1386.

²⁴Blondel-Kucharski, F. et al. (2001): Health-related quality of life in Crohn's disease: a prospective longitudinal study in 231 patients. Am J Gastro-enterol. 2001;96(10):2915-2920.

²⁵Argyriou, K. et al. (2017): The Rating Form of IBD Patient Concerns: Translation, Validation, and First Implementation of the Greek Version. Gastroenterol Res Pract. 2017;2017:6267175.

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eine Nichtberücksichtigung der oben angeführten Endpunkte aus der VIVID-1 Studie führt dazu, dass Effekte, die im Versorgungsalltag durchaus eine therapeutische Relevanz haben, nicht in die Ermittlung eines Zusatznutzens einfließen. Gerade für Teilpopulation 2, für die die Lilly Deutschland GmbH einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet, werden statistisch signifikante Effekte in Endpunkten wie abdominelle Schmerzen oder Allgemeinbefinden – CDAI-GWB nicht berücksichtigt. Die Dr. Falk Pharma GmbH, sieht die Endpunkte Stuhlfrequenz – CDAI-SF, Abdominale Schmerzen – CDAI-AP, Depression – QIDS-SR16, Gesundheitszustand – PGRS und PGIC sowie Morbus Crohn-assoziierte Operationen als patientenrelevant an und empfiehlt diese Endpunkte bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Argyriou, K. et al. (2017): The Rating Form of IBD Patient Concerns: Translation, Validation, and First Implementation of the Greek Version. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:6267175.

Blondel-Kucharski, F. et al. (2001): Health-related quality of life in Crohn's disease: a prospective longitudinal study in 231 patients. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(10):2915-2920.

Drossman, D.A. et al. (1989): Health-related quality of life in inflammatory bowel disease. Functional status and patient worries and concerns. *Dig Dis Sci.* 1989;34(9):1379-1386.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab (Omvo^h). Vorgang: 2024-B-318-z Mirikizumab, Stand Februar 2025, zuletzt Abgerufen am 02.07.2025 unter: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mirikizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt) - Gemeinsamer Bundesausschuss

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Mirikizumab (Morbus Crohn) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte, A25-42, Version 1.0, pp.8-9, 32, 34-42, 45, 57.

Lilly Deutschland GmbH (2025a): Mirikizumab (Omvo^h) – Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3A, pp.11-15.

Lilly Deutschland GmbH (2025b): Mirikizumab (Omvo^h) – Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4A, pp.356-366.

Sturm, A. et al. (2024): Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 4.1) – living guideline. *Z Gastroenterol.* 2024;62(8), pp.1229-1318.

5.4 Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	03.07.2025
Stellungnahme zu	Mirikizumab (OMVOH)
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
MSD Sharp & Dohme GmbH entwickelt als forschendes Pharmaunternehmen Arzneimittel in der Indikation Morbus Crohn, und nimmt im Verfahren zu Mirikizumab wie folgt Stellung. Am 16. Juni 2025 veröffentlichte der G-BA auf seiner Webseite im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die Dossierbewertung zu Mirikizumab des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [1]. Omvoht ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen 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 [2].	
Allgemeine Anmerkung zum therapeutischen Bedarf Der pU gibt an, dass es trotz bereits bestehender Behandlungsmöglichkeiten einen weiterhin hohen Bedarf an therapeutischen Alternativen gibt, um eine anhaltende Remission zu erreichen. Es könne im Versorgungsalltag bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn oftmals ein Nichtansprechen oder ein Wirkverlust der Therapie beobachtet werden [1]. <u>Anmerkung:</u>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
MSD stimmt zu, dass für Patient:innen mit mittelschwerem und schwerem Morbus Crohn ein weiterhin hoher 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.	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025). Mirikizumab (Morbus Crohn) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. IQWiG-Berichte Nr. 2030. Stand: 12.06.2025. [Zugriff: 03.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8568/2025-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Mirikizumab_D-1173.pdf.
2. Eli Lilly (2025). Fachinformation Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Omvoh® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen, Omvoh® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/ im Fertigpen. Stand: Februar 2025. [Zugriff: 03.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

5.5 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	04.07.2025
Stellungnahme zu	Mirikizumab (Omvoh)
Stellungnahme von	<i>AbbVie Deutschland GmbH & 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)
Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 2025-03-15-D-1173) von Omvoh® (Mirikizumab) in der Indikation Morbus Crohn durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf die folgenden Sachverhalte: 1. Anzahl der Patienten in der Zielpopulation Mirikizumab ist in Deutschland seit dem 12. Februar 2025 zur Therapie von Morbus Crohn zugelassen (1). Für dieses Anwendungsgebiet wurde am 16. Juni 2025 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht (2). AbbVie ist Zulassungsinhaber von Risankizumab (Skyrizi®) im gleichen Anwendungsgebiet Morbus Crohn und nimmt im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Mirikizumab. Hintergrund <u>Allgemeine Aspekte</u> Mirikizumab wird zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen eingesetzt, die an mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn leiden und bei denen eine konventionelle Therapie oder eine	

-Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Biologika-Behandlung entweder unzureichend wirkte, nicht mehr wirksam ist oder zu einer Unverträglichkeit führt (2). In der Nutzenbewertung des IQWiGs werden folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulation verwendet: 1. Patientinnen mit Nichteignung einer konventionellen Therapie 2. Patientinnen mit Nichteignung eines Biologikums (2) A. Diese Populationen werden wie folgt definiert: 1. Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen. 2. Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem 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 (2).	
<u>Neue Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation sind nachvollziehbar:</u> Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat eine Berechnung durchgeführt, um die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation neu zu bestimmen, wobei sich insgesamt 65.295 Personen in der GKV-Zielpopulation ergeben (1). Das IQWiG äußert sich zu diesen	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

-Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ergebnissen und bewertet sie als insgesamt plausibel. Diese Einschätzung beruht auf einem Vergleich mit früheren Entscheidungen in demselben Indikationsgebiet sowie auf einer rechnerisch nachvollziehbaren Methodik (2). <u>Position von AbbVie:</u> AbbVie betrachtet die im Mirikizumab-Dossier dargestellte Methodik zur Bestimmung der Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation als rechnerisch plausibel. Diese Ansicht wird unter anderem durch den Beschluss zu Etrasimod bei Colitis ulcerosa aus dem Jahr 2024 gestützt, bei dem der G-BA die Patientenzahl auf 19.200 erhöhte (3). Dadurch erscheint es nachvollziehbar, dass auch bei der Indikation Morbus Crohn eine Erhöhung der Patientenzahlen erfolgt ist (1).	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

-Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ansprechens bzw. der Unverträglichkeit mit Unsicherheiten behaftet. Den bestehenden Unsicherheiten kann durch Gesamtspannen – gebildet über beide Herleitungen – in höherem Maße Rechnung getragen werden.

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Mirikizumab (Omvo®), Lilly Deutschland GmbH, Modul 1 Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8563/2025_03_10_Modul1_Mirikizumab.pdf..
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mirikizumab (Morbus Crohn) – Nutzenbewertung gemäß § 35a 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8568/2025-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Mirikizumab_D-1173.pdf..
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Etrasimod (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7613/2024-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Etrasimod_D-1051.pdf..

5.6 Stellungnahme: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	07.07.2025
Stellungnahme zu	Mirikizumab / Omvoh
Stellungnahme von	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Potsdamer Str. 125 10783 Berlin <i>Deutschland</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & 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 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, zur Kenntnis genommen. Takeda vermarktet das Arzneimittel Vedolizumab (Entyvio®), welches unter anderem für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-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. Gemäß dem 5. Kapitel §19 Absatz 1 Satz 1 der Verfahrensordnung des G-BA ist Takeda somit als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur Stellungnahme berechtigt. Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG für den Wirkstoff Mirikizumab.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.29, Zeile 8ff	<u>IQWiG:</u> Ustekinumab bei Nichteignung von Integrin-Inhibitoren nicht zugelassen In die Studie VIVID-1 konnten auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die auf einen Integrin-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen bzw. eine Unverträglichkeit zeigen. Gemäß Fachinformation ist dies jedoch kein geeignetes Kriterium für den Einsatz von Ustekinumab. Bezüglich der Vorbehandlung werden in der Fachinformation lediglich eine konventionelle Therapie und TNF-Antagonisten, jedoch nicht Integrin-Inhibitoren genannt. Dies wird jedoch nicht als relevante Einschränkung der Studie betrachtet, da gemäß Modul 4 A bei 96 % der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms der relevanten Teilpopulation ein TNF-Inhibitor nicht geeignet war, womit eine hinreichende Bedingung für den zulassungskonformen Einsatz von Ustekinumab vorlag (siehe Tabelle 16). <u>Anmerkung Takeda:</u>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Takeda erachtet den Einsatz von Ustekinumab in der VIVID-1-Studie nach unzureichendem oder nicht mehr vorliegendem Ansprechen oder Unverträglichkeit eines Integrin-Inhibitors als zulassungskonform und versorgungsnah. Der Zulassungstext von Ustekinumab ist der historischen Entwicklung geschuldet. Als Ustekinumab für Morbus Crohn zugelassen worden ist, war Vedolizumab noch nicht lange im Markt. Entsprechend basieren die zulassungsbegründenden Studien auf Daten ohne Vedolizumab-Vorbehandlung. Vedolizumab stellt derzeit den einzig zugelassenen Integrin-Inhibitor bei Morbus Crohn in Deutschland dar. Gemäß Fachinformation wird Vedolizumab angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (1). Zusammenfassend erfüllen quasi alle Patienten, die Vedolizumab zulassungskonform erhalten haben, ebenfalls die Zulassungsanforderungen für den Einsatz von Ustekinumab. Die angemessene und konforme Anwendung von Ustekinumab nach Vedolizumab spiegelt sich auch in der Bestimmung der	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zweckmäßigen Vergleichstherapie seitens des G-BA wider (https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1194/#zweckmaessige-vergleichstherapie; Stand Februar 2025). So lautet Teilpopulation b): <i>Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem 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</i> Hierfür wurde folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: <i>Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab</i> Folglich bewertet auch der G-BA eine Therapie mit Ustekinumab nach Vedolizumab-Therapie als sachgerecht/zweckmäßig. Dieser Umstand ist längst Teil die Versorgungsrealität. Krankenkassendaten zeigen, dass, sofern Patienten nach Vedolizumab eine weitere Therapie benötigen, Ustekinumab neben den TNFa-Inhibitoren eine gängige Therapieoption darstellt (2). Entsprechend folgt Takeda hier nicht der Einschätzung des IQWiG und erachtet Patienten nach Vedolizumab-Therapie prinzipiell als geeignet für eine Ustekinumab-Folgetherapie. Auch ein höherer	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anteil an Patienten mit alleiniger dokumentierter Vedolizumab-Vorthherapie würde die Eignung der Studie in dieser Hinsicht nicht einschränken. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Auch Patienten, die auf einen Integrin-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen bzw. eine Unverträglichkeit zeigen, entsprechen der Auslegung der Fachinformationen und eignen sich für eine Therapie mit Ustekinumab.	

Literaturverzeichnis

1. Takeda GmbH. Fachinformation - ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: März 2025. 2025.
2. Dignass A, Teich N, Kaiser S, Sunwoldt J, Dunweber C, Weinhold I, et al. Treatment sequences, outcomes, healthcare utilization, and costs in patients with inflammatory bowel diseases requiring advanced treatment-real world comparative effectiveness from German claims data. BMC Gastroenterol. 2025;25(1):436.

5.7 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)

Datum	07. Juli 2025
Stellungnahme zu	Mirikizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim und Prof. Dr. med. Andreas Sturm, Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
M. Crohn stellt zusammen mit der C. ulcerosa die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen im engeren Sinn dar. Erkrankungsgipfel ist die 2.-3. Lebensdekade mit einer Prävalenz von 322/100.000, welche über die letzten Jahrzehnte einen Anstieg zeigt [1]. Die auftretende Darmentzündung zeichnet sich im Unterschied zur C. ulcerosa dadurch aus, dass alle Darmwandschichten betroffen sein können, so dass Stenosen, aber auch Fisteln – entzündliche Verbindungen zwischen entzündetem Darm und Haut, anderen Darmabschnitten, und anderen Hohlorganen - entstehen können [2]. Weiterhin liegt ein diskontinuierliches Befallsmuster vor, das den gesamten Verdauungstrakt vom Mund bis zum Anus betreffen kann, wobei am häufigsten der Bereich des ileozökalen Überganges involviert ist. Ein signifikanter Anteil der Betroffenen weist einen schubweisen oder chronisch-entzündlichen Verlauf auf und trägt ein erhöhtes Malignomrisiko [3]. Subjektiv leiden die Betroffenen unter abdominalen Symptomen wie Bauchschmerzen und Durchfällen, aber auch unter extraintestinalen Manifestationen wie Gelenkschmerzen, Hautveränderungen, Anämie und Fatigue [4], mit einer hohen Krankheitslast und häufig ausgeprägten Einschränkung der Lebensqualität sowie Einschränkung der Arbeitsfähigkeit. Entsprechend besteht ein hoher Bedarf an wirksamen Therapien, wobei Untersuchungen zeigen konnten, dass ein früher Therapiebeginn mit einer besseren Wirksamkeit verknüpft ist [5]. Ein internationales Konsortium hat in einem kürzlich aktualisierten Konsensus als kurzfristige Therapieziele die symptomatische Besserung, als mittelfristige Ziele die klinische Remission und das biochemische	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim und Prof. Dr. med. Andreas Sturm, Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ansprechen, und als langfristige Ziele die mukosale Heilung empfohlen [6]. Seit den 1990er Jahren wurden zunehmend immunsuppressive Medikamente auf Basis von Antikörpern und kleinen Molekülen zugelassen, die proinflammatorische Zytokine (TNF-α, Interleukin 12, Interleukin-23), die Entzündungszellmigration und intrazelluläre Signalwege (Januskinase, S1P-Rezeptor) adressieren. Die Empfehlungen der aktuellen DGVS-Leitlinie [7] nennen als Zielkollektiv Patienten mit ausgedehntem Befall, sowie mit steroidabhängiger oder -refraktärer Erkrankung, und die Therapiefortführung nach Induktionsbehandlung: Empfehlung 2.11 (modifiziert 2023) M. Crohn-Patient*innen mit ausgedehntem Dünndarmbefall und/oder Befall des oberen GI-Traktes sollten initial mit systemisch wirkenden Steroiden behandelt werden (Evidenzgrad 2). Eine frühzeitige immunsuppressive Therapie oder Therapie mit TNF-α-Antikörpern (im Falle von Infliximab ist die Kombination mit Thiopurinen zu erwägen), Risankizumab, Upadacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab sollten erwogen werden (Evidenzgrad 3)*. Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens Empfehlung 3.8 (modifiziert 2023), vgl. auch 2.17 Bei einem steroidabhängigen Verlauf sollte unter Berücksichtigung einer Nutzenrisikoabwägung eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin (Evidenzgrad 2), MTX (Evidenzgrad 2), Risankizumab (Evidenzgrad 2), TNF-α-Antikörpern (Evidenzgrad 1), Upadacitinib (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 1) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) durchgeführt werden*.	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim und Prof. Dr. med. Andreas Sturm, Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad 1–2 Empfehlung 2.12 (modifiziert 2023) Der steroidrefraktäre M. Crohn mit mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität sollte primär mit TNF-α-Antikörpern (im Falle von Infliximab ist die Kombination mit Thiopurinen zu erwägen), Risankizumab, Upadacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt werden (Evidenzgrad 3)*. Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens Empfehlung 3.6 (modifiziert 2023) Nach einer Remissionsinduktion sollte in Abhängigkeit von der remissionsinduzierenden Substanz und der Krankheitsvorgeschichte eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin (Evidenzgrad 2), MTX (Evidenzgrad 2), Risankizumab (Evidenzgrad 2), TNF-α-Antikörpern (Evidenzgrad 1), Upadacitinib (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 1) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) durchgeführt werden*. Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens Bei mildem Verlauf kann ein abwartendes Verhalten ohne remissionserhaltende Therapie erwogen werden. Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad 1–2, starker Konsens Zu beachten ist der Hinweis zu allen zitierten Statements: „Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.“	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim und Prof. Dr. med. Andreas Sturm, Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Allerdings wird das Ziel einer langfristigen klinischen und mukosalen Remission weiterhin nur in einem Teil der Behandelten erreicht, so dass der Begriff einer „Therapeutic ceiling“ geprägt wurde [8]. Real-world-Daten zeigen, dass Patienten unabhängig vom formalen Remissionsstatus residuelle Symptome aufweisen, welche die Lebensqualität beeinträchtigen [9]. In einer Metaanalyse zeigte sich für „advanced therapies“ bei M. Crohn eine 2-Jahres-Persistenz von 20-70% [10]. Es besteht somit weiterhin Bedarf an zusätzlichen effektiven und gut verträglichen Therapien, mit denen die oben skizzierten Therapieziele in einem hohen Anteil der Betroffenen erreicht werden können. Die Bedeutung des Interleukin 23/17 Signalweges in der Pathogenese des M. Crohn liegt in seiner Fähigkeit begründet, die Expansion von Th17-Zellen zu fördern und eine inflammatorische Kaskade (u. A. TNF-α, Interleukin-γ, LPS) zu aktivieren [11]. Neben Azathioprin, anti-TNF-Antikörpern und Vedolizumab wurden auf dieser Grundlage Antikörper gegen Interleukin-(12)/23 entwickelt und haben sich als fester Bestandteil der therapeutischen Landschaft etabliert. Als erste Substanz wurde 2016 Ustekinumab zur Behandlung des moderat-schwer aktiven M. Crohn bei Erwachsenen zugelassen, nachdem es seine Verträglichkeit und Wirksamkeit unter Beweis gestellt hatte. Ein zunehmendes Verständnis der Pathogenese des M. Crohn führte zur Entwicklung von selektiven Interleukin-23-Inhibitoren, und es wurde erkannt, dass IL-23 eine zunehmende Rolle bei denjenigen Patienten spielt, die auf eine vorangegangene anti-TNF-Therapie versagt haben [12]. Als erste Substanz wurde 2022 der humanisierte IgG1-Antikörper Risankizumab zugelassen. In einer offenen, randomisierten Vergleichsstudie gegen Ustekinumab zeigte sich eine nicht-	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim und Prof. Dr. med. Andreas Sturm, Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unterlegenheit im Hinblick auf klinische Remission zu Woche 24, und eine Überlegenheit hinsichtlich mukosaler Remission zu Woche 48 [13]. 2025 wurden sowohl der humane IgG1-Antikörper Guselkumab als auch der humanisierte IgG4-Antikörper Mirikizumab für die Behandlung des M. Crohn zugelassen. Für Guselkumab zeigte sich in den GALAXI 2/3-Studien an Woche 48 im Vergleich mit dem Ustekinumab-Arm eine Überlegenheit im Hinblick auf endoskopisches Ansprechen und Remission, klinischer Remission plus endoskopischem Ansprechen, sowie klinischer plus endoskopischer Remission [14]. Zusätzlich wurde 2023 Upadacitinib zur Behandlung des M. Crohn zugelassen, und im aktuell gültigen DGVS-Leitlinien-Update auch empfohlen (s.u., [7]). Im aktuell laufenden Verfahren war Upadacitinib in der Betrachtung nicht enthalten. Für das hier in Frage stehende Mirikizumab wurde die maßgebliche Phase III-Studie 2024 in „The Lancet“ als volle Publikation veröffentlicht [15]. Auf Grundlage dieser Daten wurde am 12.02.2025 die Zulassung für Mirikizumab ausgesprochen. Demnach ist das Anwendungsgebiet folgendes: 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. Die Zulassung 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, war bereits am 26.05.2025 ausgesprochen worden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim und Prof. Dr. med. Andreas Sturm, Berlin

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)
	Nachfolgend soll aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erörtert werden, ob der Einsatz von Mirikizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, einen Zusatznutzen erbringt. Bei VIVID-1 handelt sich um eine doppelblinde, doppel-Dummy, placebokontrollierte treat-through-Studie mit aktivem Kontrollarm. In 324 weltweiten Studienzentren wurden Patienten mit aktivem M. Crohn und inadäquatem Ansprechen, Verlust des Ansprechens, oder Intoleranz gegenüber einem oder mehreren biologischen oder konventionellen Therapien eingeschlossen. Das Randomisierungsverhältnis betrug 6:3:2 (Mirikizumab, Ustekinumab, Placebo). Der Ko-primäre Endpunkt war die Überlegenheit von Mirikizumab gegenüber Placebo beim PRO-klinischen Ansprechen Woche 12 plus endoskopischem Ansprechen Woche 52, sowie PRO-klinischem Ansprechen Woche 12 plus CDAI-klinische Remission Woche 52. 1150 Patienten wurden randomisiert, und beide Composite-Endpunkte wurden erreicht (38	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim und Prof. Dr. med. Andreas Sturm, Berlin

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)
	vs. 9% - $p < 0,0001$ bzw. 45,4 vs. 19,6% - $p < 0,0001$). Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen sowie die Abbruchrate war unter Mirikizumab niedriger als unter Placebo. Das häufigste unerwünschte Ereignis über alle 3 Therapiearme war COVID-19. 3 Todesfälle (einer nach Wechsel auf Mirikizumab bei Placebo-Nichtansprechen) wurden nicht mit der Studientherapie in Zusammenhang gebracht. Im Vergleich mit Ustekinumab zeigte sich zu Woche 52 eine nicht-Unterlegenheit im Hinblick auf klinische Remission, eine ähnliche Wirksamkeit für endoskopisches Ansprechen bei unerwartet hohen Ustekinumab-Ergebnissen, und eine Überlegenheit für endoskopisches Ansprechen plus klinische Remission [15]. Die Beantwortung der Frage nach der relativen Wirksamkeit einer CED-Therapie im Vergleich zu anderen ist durch den Mangel an direkt vergleichenden Daten erschwert. Für den M. Crohn existieren hier im Wesentlichen die schon erwähnte SEQUENCE-Studie mit Ustekinumab und Risankizumab, die weiter oben ausführliche diskutiert wurde [13]. Weiterhin wurde mit SEAVUE eine Studie publiziert, die Ustekinumab und Adalimumab verglichen hat und keine Unterschiede im primären Endpunkt zeigte [16]. Adäquate Vergleiche zwischen Mirikizumab und anderen Therapien – insbesondere auch den hier als ZVT definierten Therapien – sind nicht verfügbar. Indirekte Vergleiche – z. B. in Form von Netzwerk-Metaanalysen – beinhalten in aller	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim und Prof. Dr. med. Andreas Sturm, Berlin

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)
	Regel die Einschränkung unterschiedlicher Studiendesigns, was verlässliche Vergleiche zwischen Medikamenten und das Ziehen belastbarer Schlüsse verunmöglicht. Bei der maßgeblichen VIVID-1-Studie handelt es sich um eine der ersten Zulassungsstudien in dieser Indikation, die zusätzlich zum Placebo-Arm einen aktiven Kontrollarm (Ustekinumab) enthält. Da Ustekinumab unter die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie erachteten Behandlungsmodalitäten fällt, hat das Studiendesign das Potential, Vorteile bzw. Unterschiede von Mirikizumab nicht nur in Bezug auf die Placebo-Therapie, sondern auch hinsichtlich der aktiven Kontrolltherapie zu erfassen. Für die Festlegung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) wurde das Anwendungsgebiet gemäß G-BA-Beratung und eingereichtem Dossier in die Teilpopulationen A) und B) aufgeteilt: A) bezeichnet Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben, und B) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben. Als ZVT wurden für beide Populationen ein Tumornekrosefaktor (TNF)-α-Antagonist¹ (Adalimumab oder	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim und Prof. Dr. med. Andreas Sturm, Berlin

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)
	Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab) festgelegt. Angesichts der neuen Erkenntnislage nach dem Beratungsgespräch mit dem G-BA wurde die ZVT für beide Populationen um Risankizumab ergänzt (Dossier S. 13). Upadacitinib ist angesichts seiner Zulassung 2023 in der Betrachtung nicht enthalten. Die Studienergebnisse wurden für beide Teilpopulationen ausgewertet. Für Population A) ergaben sich bei der Betrachtung von klinischer Wirksamkeit, Gesundheitszustand, Komplikationen, Lebensqualität und Sicherheit keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Mirikizumab- und dem Ustekinumab-Arm. Für die Teilpopulation B) zeigten sich in einzelnen Aspekten eine statistische Überlegenheit von Mirikizumab vs. Ustekinumab. Dies waren die Remission des imperativen Stuhldrangs (RR=1,38, p=0,024), Abdominelle Schmerzen nach CDAI – Schmerzfreiheit (CDAI-AP=0, RR=1,60, p=0,023) sowie Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte (RR=1,24, p=0,004), Allgemeinbefinden (CDAI-GWB: Verbesserung um $\geq 0,6$ Punkte, RR=0,19, p=0,025), sowie die Häufigkeit von UESI Infektionen jeglicher Schweregrad (RR=0,8, p=0,033) und nicht schwer (RR=0,79, p=0,041). Dies wurde im Dossier als „Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen“ für die Wirksamkeitsaspekte und als „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“ für die Sicherheitsaspekte bewertet (Dossier S. 25-30). Das pharmazeutische Unternehmen argumentiert demzufolge	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim und Prof. Dr. med. Andreas Sturm, Berlin

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)
	im Dossier, dass sich ein „Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Mirikizumab für alle Patienten der Teilpopulation B“ ergibt. Einschränkend ist zu sagen, dass die Patienten im aktiven Kontrollarm Ustekinumab nicht vollständig gemäß der Fachinformation erhalten haben. In letzterer ist nach der intravenösen Initialdosis eine subkutane Gabe alle 12 Wochen festgelegt, wobei Patienten, die das Ansprechen verlieren, das Intervall auf 8 Wochen verkürzen können. In der Studie wurde Ustekinumab nach der intravenösen Induktionsdosis alle 8 Wochen verabreicht. Es erscheint denkbar, dass ein Vorteil von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab angesichts dieser Tatsache unterschätzt wird, und dass die Unterschiede in den betrachteten Aspekten wie Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität größer ausfallen könnten. Allerdings existieren keine Daten, welche diese Annahme stützen. Im Vergleich des Studienprotokolls zur Zulassungssituation finden sich weitere Punkte, bei denen die Vorgaben nicht deckungsgleich sind. Ein (kleiner und ähnlicher) Teil der mit Ustekinumab oder Mirikizumab behandelten Patienten wies zu Woche 24 kein klinisches Ansprechen auf. Dies muss vor dem Hintergrund gesehen werden, dass in den Fachinformationen empfohlen wird, ein Absetzen der Therapie bei fehlendem therapeutischen Nutzen 16 Wochen nach der Induktionsdosis im Fall von Ustekinumab, bzw.	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim und Prof. Dr. med. Andreas Sturm, Berlin

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)
	24 Wochen nach Therapiebeginn im Fall von Mirikizumab zu erwägen. Als weiterer Punkt war es protokollgemäß möglich, auch Patienten einzuschließen, die auf eine anti-Integrin-Therapie versagt hatten. Laut Fachinformation von Ustekinumab wird hier allerdings eine Vorbehandlung mit konventioneller Therapie bzw. anti-TNF-Antikörpern genannt. Die Patientenzahl ohne vorherige anti-TNF-Therapie war allerdings sehr gering. Insgesamt wird nicht davon ausgegangen, dass sich diese Punkte auf das Ergebnis der Nutzenbewertung auswirken (vgl. IQWiG-Gutachten). Laut Dossierbewertung durch das IQWiG ist angesichts eines hohen Verzerrungspotentials aufgrund fehlender Werte zu W52 oder unvollständige Beobachtungen die Aussagesicherheit als reduziert anzusehen. Dadurch könnten für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Insgesamt sieht das IQWiG einen Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab daher als nicht belegt an. Aus medizinischer Sicht und ohne Berücksichtigung der Evidenzstärke sind die Aspekte Imperativer Stuhldrang, Abdominalschmerzen, Allgemeinbefinden und Infektionshäufigkeit sicherlich für die Behandelten bedeutsam. Nachdem nur Teilaspekte Unterschiede zwischen Mirikizumab und Ustekinumab zeigen, wäre das theoretische Ausmaß des Zusatznutzens tatsächlich als gering anzusehen. Grundsätzlich besteht allerdings angesichts der geschilderten „therapeutic ceiling“ und der	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Oliver Bachmann, Pforzheim und Prof. Dr. med. Andreas Sturm, Berlin

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)
	eingeschränkten Therapiepersistenz weiterhin ein hoher Bedarf an neuen Therapien zur Behandlung des M. Crohn. Solange nicht abschließend geklärt ist, inwieweit die verfügbaren anti-IL(12)/23-Antikörper strukturelle und physiologische Unterschiede aufweisen, die sich in bedeutsame differentialtherapeutische Eigenschaften übersetzen, muss die Verfügbarkeit eines weiteren Therapeutikums als Vorteil für die Betroffenen gesehen werden.	

Literaturverzeichnis

1. Ng, S.C., et al., *Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies*. Lancet, 2017. **390**(10114): p. 2769–2778.
2. Geldof, J., et al., *Classifying perianal fistulising Crohn's disease: an expert consensus to guide decision-making in daily practice and clinical trials*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022. **7**(6): p. 576–584.
3. Wewer, M.D., et al., *Disease Activity Patterns of Inflammatory Bowel Disease-A Danish Nationwide Cohort Study 1995-2018*. J Crohns Colitis, 2023. **17**(3): p. 329–337.
4. Gordon, H., et al., *ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease*. J Crohns Colitis, 2024. **18**(1): p. 1–37.
5. Ben-Horin, S., et al., *Efficacy of Biologic Drugs in Short-Duration Versus Long-Duration Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and an Individual-Patient Data Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Gastroenterology, 2022. **162**(2): p. 482–494.
6. 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.
7. Sturm, A., et al., *Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 4.1) – living guideline*. Z Gastroenterol, 2024. **62**(8): p. 1229–1318.
8. Magro, F., et al., *Has the therapeutical ceiling been reached in Crohn's disease randomized controlled trials? A systematic review and meta-analysis*. United European Gastroenterol J, 2023. **11**(2): p. 202–217.
9. Burisch, J., et al., *Residual Disease Burden Among European Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Real-World Survey*. Inflamm Bowel Dis, 2025. **31**(2): p. 411–424.
10. Yiu, T.H., et al., *Meta-analysis: Persistence of advanced therapies in the treatment of inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2024. **59**(11): p. 1312–1334.
11. Schmitt, H., M.F. Neurath, and R. Atreya, *Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease*. Front Immunol, 2021. **12**: p. 622934.
12. Atreya, R. and M.F. Neurath, *IL-23 Blockade in Anti-TNF Refractory IBD: From Mechanisms to Clinical Reality*. J Crohns Colitis, 2022. **16**(Supplement_2): p. ii54–ii63.
13. Peyrin-Biroulet, L., et al., *Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Crohn's Disease*. N Engl J Med, 2024. **391**(3): p. 213–223.
14. Panaccione, R., et al., *EFFICACY AND SAFETY OF GUSELKUMAB THERAPY IN PATIENTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE CROHN'S DISEASE: RESULTS OF THE GALAXI 2 G 3 PHASE 3 STUDIES*. Gastroenterology, 2024. **166**: p. 1057b–1057b2.
15. Ferrante, M., et al., *Efficacy and safety of mirikizumab in patients with moderately-to-severely active Crohn's disease: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, treat-through study*. Lancet, 2024. **404**(10470): p. 2423–2436.
16. Sands, B.E., et al., *Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial*. Lancet, 2022. **399**(10342): p. 2200–2211.

5.8 Stellungnahme: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.07.2025
Stellungnahme zu	Mirikizumab (OmvoH)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 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)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Juni 2025 eine Nutzenbewertung zu Mirikizumab (Omvoh) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht. Mirikizumab ist unter anderem zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn. Der G-BA unterteilt in Patient:innen, (A) die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben, und (B) die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für beide Patientengruppen Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Ustekinumab oder Vedolizumab fest. Das IQWiG sieht in beiden Patientengruppen den Zusatznutzen als nicht belegt an. Für (B) zeigt sich zwar ein positiver Effekt im Endpunkt systemische Symptome, jedoch sei dieser Effekt nicht ausreichend, um einen Zusatznutzen abzuleiten.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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:	

5.9 Stellungnahme: Johnson & Johnson

Datum	07.07.2025
Stellungnahme zu	Mirikizumab (Omvo [®]) Vorgangsnummer: 2025-03-15-D-1173
Stellungnahme von	Johnson & Johnson Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund: Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.06.2025 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Mirikizumab (Omvoh®) der Lilly Deutschland GmbH (Lilly) veröffentlicht (1). Johnson & Johnson ist Zulassungsinhaberin der Arzneimittel STELARA® (Ustekinumab), das im vorliegenden Verfahren als Komparator herangezogen wird, und TREMFYA® (Guselkumab), für das zum 01.06.2025 das Nutzenbewertungsverfahren in der gleichen Indikation gestartet hat (Vorgangsnummer 2025-06-01-D-1216), und sieht sich vor diesem Hintergrund als zur schriftlichen Stellungnahme berechtigt an.	
Johnson & Johnson nimmt zu der am 16.06.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Mirikizumab (Omvoh®) (Vorgangsnummer 2025-03-15-D-1173) Stellung. Die Stellungnahme durch Johnson & Johnson erfolgt zu den folgenden Themen: • Herleitung und Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation • Dosierung von Ustekinumab im Vergleichsarm der Studie VIVID-1: Ergänzung der vom Hersteller zur Begründung der Eignung der 8-wöchigen Ustekinumab Dosierung herangezogenen Daten • Relevanz der Einzelkomponenten des Endpunkts PRO-2 Remission für die Nutzenbewertung	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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.14, Tabelle 1	Anmerkungen zur Schätzung der Anzahl an Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn in der GKV sowie zur Unsicherheit bei der Bestimmung der Zielpopulation <u>Zitate aus der Nutzenbewertung:</u> <i>„Insgesamt sind die Angaben des pU mit Unsicherheit behaftet. Sie stellen jedoch insbesondere aufgrund der Berücksichtigung aktuellerer Daten zur Entwicklung der Biologika-Verordnungen eine bessere Schätzung dar als die zuletzt in den Beschlüssen [10,11] herangezogenen Patientenzahlen. Dabei könnten die Patientenzahlen abhängig von der tatsächlichen Entwicklung seit 2021 auch höher liegen.“</i> <u>Anmerkung:</u> Der Berechnung der GKV-Zielpopulation liegt im vorliegenden Verfahren eine retrospektive Analyse von GKV-Routinedaten zugrunde, mit der eine Anzahl von 65.295 MC Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt ermittelt werden. Diese teilt sich wiederum in Teilpopulation A (34.384-37.020) und Teilpopulation B (28.275-30.911) auf. Im letzten Beschluss zu Upadacitinib vom 19. Oktober 2023 sind 11.400-21.350 Patienten in der Teilpopulation A	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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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)
	und 7.500-14.000 Patienten in der Teilpopulation B angegeben (2). Die hier genannten Patientenzahlen weichen somit stark von den Zahlen aus früheren Beschlüssen ab. Aufgrund der Aktualität der Quellen kommt das IQWiG zur Einschätzung, dass die im Dossier zu Mirikizumab vorgelegten Angaben eine bessere Schätzung der Patientenzahlen zulassen. Dabei bleiben jedoch Aspekte, die ein hohes Potenzial für eine Überschätzung bergen, nicht oder unzureichend berücksichtigt. Auf die Gründe wird im Folgenden genauer eingegangen. <u>Vorliegen weiterer Autoimmunerkrankungen</u> Die Bestimmung der Anzahl an Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven MC anhand der Verordnung eines Biologikums setzt voraus, dass die Verordnung des Biologikums zweckgemäß zur Behandlung von MC erfolgte. Holstiege et al. (2021) zeigen, dass für ca. 20 % der Patienten neben einer MC Diagnose weitere Diagnosen für Autoimmunerkrankungen dokumentiert sind (3). Einen vergleichbaren Anteil weist auch die Analyse von Riemekasten et al. (2024) aus (4). Die aktuell im MC verbreitet eingesetzten Biologika-Therapien sind überwiegend für mehrere dieser Autoimmunerkrankungen, beispielsweise die Plaque Psoriasis oder die Psoriasis Arthritis, zugelassen. Folglich kann nicht abschließend sichergestellt werden, dass Patienten mit dem Biologikum für den MC behandelt wurden und nicht für ein anderes	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.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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)
	zugelassenes Anwendungsgebiet der Substanz. Eine eindeutige Zuordnung zum MC ist bei dem gewählten Vorgehen basierend auf einer Biologikaverordnung nicht möglich und führt zu einer Überschätzung der Anzahl der Patienten in den Teilpopulationen. Dies stellt eine grundsätzliche Limitation der Schätzung der Krankheitsschwere über die Biologikaverordnungen dar und betrifft auch frühere Verfahren im Anwendungsgebiet. <i>Biologikaverordnungen im Vorbeobachtungszeitraum</i> Im vorliegenden Dossier werden Patienten mit mittelschwerem bis schwerem MC operationalisiert als Patienten, die mindestens eine Verordnung eines Biologikums (Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab oder Vedolizumab) im 3-jährigen Vorbeobachtungszeitraum oder im jeweiligen Analysejahr in Kombination mit einer MC-Diagnose im selben Quartal erhalten haben (1). Das IQWiG merkt bereits an, dass unklar ist, „[...] wie viele dieser Patientinnen und Patienten im Analysejahr weiterhin einen mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn aufweisen“ (1). Insbesondere dadurch, dass bereits <u>eine</u> Verordnung in diesem Zeitraum dazu geführt hat, dass Patienten im Analysejahr als Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung gezählt wurden, ergibt sich aus diesem Aspekt ein hohes Potenzial für Überschätzung, das in der Schlussfolgerung des IQWiG, dass es sich bei den vorgelegten Zahlen im Vergleich zu	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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)
	bisherigen Verfahren um eine bessere Schätzung handelt, unberücksichtigt bleibt. Aufgrund der Berücksichtigungen von Verordnungen in den Vorbeobachtungsjahren ist zudem fraglich, ob die Patienten im Analysejahr überhaupt für einen Therapiewechsel infrage gekommen wären und somit im betrachteten 1-Jahreszeitraum potenzielle Kandidaten für den Einsatz eines neuen Wirkstoffes wären. Daraus ergibt sich zusätzlich ein hohes Potenzial für eine Überschätzung der Patienten in der GKV-Zielpopulation. Im laufenden Verfahren zu Guselkumab im Morbus Crohn (Vorgangsnummer 2025-06-01-D-1216) wird ein alternatives Vorgehen unter Berücksichtigung aktueller Zahlen (bis einschließlich 2022) der Gesundheitsforen Leipzig (GFL) vorgelegt (5). Dieses betrachtet prävalente Patienten mit einer MC-Diagnose, die tatsächlich im Analysejahr auf ein Biologikum neu eingestellt wurden oder gewechselt haben. Somit ist sichergestellt, dass Patienten im jeweiligen Analysejahr tatsächlich an mittelschwerem bis schwerem MC erkrankt waren und nicht nur davor. Damit werden die Patienten, die tatsächlich für ein neu zugelassenes Biologikum in Frage kämen, deutlich besser erfasst. Es ist außerdem ausgeschlossen, dass Patienten unter Umständen bereits vor dem Baseline-Zeitraum das Biologikum gewechselt haben und somit fälschlicherweise der Teilpopulation A zugerechnet sind.	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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)
	Vorgeschlagene Änderung: Aufgrund der eingeschränkten Möglichkeiten, den Anteil der MC Population mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Erkrankung konkret zu bestimmen, ergibt sich grundsätzlich eine relevante Unsicherheit bei der Berechnung der GKV-Zielpopulation. Dieser Unsicherheit sollte, insbesondere hinsichtlich des hohen Potenzials für eine Überschätzung und unter Berücksichtigung der Patientenzahlen aus bisherigen Beschlüssen und laufenden Verfahren im Anwendungsgebiet, im Rahmen der Nutzenbewertung Rechnung getragen werden. Mit der Routinedatenanalyse der GFL, die im Rahmen der laufenden Nutzenbewertung zu Guselkumab in der Indikation MC eingereicht wurde, liegt eine alternative Berechnung der Patientenzahlen, ebenfalls unter Berücksichtigung aktueller Daten, vor. Daraus ergeben sich 8.862-11.027 Patienten in der Teilpopulation A und 6.398-6.802 Patienten in der Teilpopulation B (5).	
I.37 f, Z. 13f und 27ff	Relevanz der Subkomponenten des PRO-2 und Stellenwert der PRO-2 Remission für die Bewertung <i>Zitate IQWiG:</i> „Die Ergebnisse zum Endpunkt klinische Remission (PRO2) werden ergänzend dargestellt.“	<i>Patient-reported Outcome 2 (PRO2)</i> 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. <i>Klinische Remission (PRO2)</i>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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)
	<i>„Stuhlfrequenz und abdominale Schmerzen, jeweils erhoben mittels CDAI-SF und CDAI-AP, sind die 2 Komponenten des Endpunkts (kortikosteroidfreie) klinische Remission erhoben mittels PRO2. Die Erhebung von CDAI-SF und CDAI-AP war gemäß Studienplanung präspezifiziert als Komponenten des PRO2, jedoch nicht als eigenständige Endpunkte. Gemäß EMA soll ein Instrument zur Erfassung des klinischen Ansprechens wichtige klinische Symptome wie Stuhlfrequenz und abdominale Schmerzen erfassen. Ein klinisches Ansprechen in einem entsprechenden Instrument soll dabei als Ansprechen in mindestens 1 Komponente bei gleichzeitig keiner Verschlechterung in allen anderen Komponenten definiert sein [15]. Dies wird als inhaltlich adäquat erachtet, da so die Symptomatik umfassend abgebildet wird.“</i> Anmerkung: Abdomineller Schmerz und chronische Durchfälle gehören zu den am häufigsten von Patienten berichteten Symptomen des MC und stellen damit Leitsymptome des MC dar (6, 7). Das Ausmaß der Symptome hat dabei einen erheblichen Einfluss auf das allgemeine Wohlbefinden und den Alltag der Patienten (8, 9). Ungeachtet der im Nutzendossier im konkreten Fall für die Einzelkomponenten der PRO-2 Remission vorgelegten Analysen merkt Johnson & Johnson an, dass daher grundsätzlich die Einzelkomponenten auch für sich	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.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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)
	genommen patientenrelevante Endpunkte darstellen und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden können. Der G-BA hat 2023 im gleichlautenden Anwendungsgebiet die open label RCT SEQUENCE für die Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2023-01-01-D-892) herangezogen. Im Unterschied dazu liegen den derzeit laufenden Nutzenbewertungsverfahren zu Mirikizumab und Guselkumab die jeweils doppelblind durchgeführten RCTs VIVID-1 bzw. GALAXI 1, GALAXI 2 und GALAXI 3 zugrunde. Analog zum Beschluss im Verfahren zu Risankizumab (10), sollte die PRO-2 Remission neben der kortikosteroidfreien Remission (PRO-2) als eigenständiger Endpunkt und nicht nur ergänzend betrachtet werden. Vorgeschlagene Änderung: Die Einzelkomponenten der PRO-2 Remission sind grundsätzlich patientenrelevant. Die PRO-2 Remission ist als eigenständiger Endpunkt und nicht nur ergänzend zu betrachten.	
S. I.28f, Z. 37ff	Dosierung von Ustekinumab im Vergleichsarm der Studie VIVID-1: Ergänzung der vom Hersteller zur Begründung der Eignung der 8-wöchigen Ustekinumab Dosierung herangezogenen Daten <i>Zitat IQWiG: „In der Studie VIVID-1 wurde Ustekinumab somit nicht vollständig fachinformationskonform verabreicht. Inwieweit diese Abweichung Auswirkungen auf die in der Studie beobachteten</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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)
	<i>Effekte der patientenrelevanten Endpunkte hat, ist unklar. Diese Unsicherheit wird bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2.2). Zusammenfassend können daher auf Basis der in der Studie VIVID-1 gezeigten Effekte für alle Endpunkte insgesamt maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.“</i> Anmerkung: Es werden im Folgenden Daten aus dem RUN-CD Register vorgelegt, die zeigen, dass es sich bei der in der Studie VIVID-1 gewählten Dosierung von Ustekinumab von q8w um die Standarddosierung in der deutschen Versorgung handelt und sich daher keine Unsicherheit aus dem Vergleich gegen Ustekinumab q8w in der Indikation des mittelschweren bis schweren aktiven MC ergibt. Bei dem RUN-CD Register handelt es sich um eine wissenschaftlich initiierte, prospektive, nicht-interventionelle Studie, die über 3 Jahre die Wirksamkeit einer neu begonnenen Behandlung mit Ustekinumab in der Induktions- und Erhaltungstherapie im Vergleich zu anderen Biologika untersucht. Im Rahmen der Studie wurden zwischen 2017-2020 insgesamt 901 erwachsene Teilnehmer mit MC in 44 auf CED spezialisierten Studienzentren in Deutschland rekrutiert. Der Beobachtungszeitraum endete 2023 (11, 12). Im Folgenden werden Auswertungen aus einem von	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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)
	Johnson & Johnson beauftragen Report zur Dosierung von Ustekinumab auf Basis des RUN-CD Registers herangezogen, die zeigen, dass es sich bei der Dosierung von Ustekinumab im 8-wöchigen Intervall um die Standarddosierung in der deutschen Versorgung handelt und dementsprechend keine Unsicherheit bezüglich des Effekts dieser Dosierung auf dargestellte Endpunkte jeglicher Nutzenkategorien besteht. Gemäß dem Report liegen nach 6 Monaten unter Therapie für 209 Studienteilnehmer, die zu Baseline mit Ustekinumab behandelt wurden, Informationen zur Dosierung der Erhaltungstherapie mit Ustekinumab vor. Von diesen 209 Patienten wurden zum Start der Erhaltungsphase 31 Studienteilnehmer (14,8 %) auf das 12-wöchige Dosierungsintervall und 167 Studienteilnehmer (79,9 %) auf das 8-wöchige Dosierungsintervall eingestellt. Der überwiegende Anteil der Studienteilnehmer blieb auch im weiteren Verlauf des Follow-ups auf Ustekinumab q8w eingestellt. Die Daten aus der RUN-CD Studie verdeutlichen, dass der Einsatz des 8-wöchigen Dosierungsintervalls nicht nur als Therapieeskalation, sondern auch gleich im Anschluss an die Induktionstherapie die standardmäßige Behandlung mit Ustekinumab bei erwachsenen MC-Patienten in Deutschland abbildet. Die Dosierung von Ustekinumab q8w bildet somit die	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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)
	Behandlungsrealität des überwiegenden Anteils an MC Patienten in Deutschland ab. Die Auswertungen der RUN-CD Studie zur Dosierung von Ustekinumab sind auch in einer kürzlich erschienenen Publikation von Bokemeyer et al. publiziert (11). Vorgeschlagene Änderung: Aus den Daten der deutschen RUN-CD Registerstudie ergibt sich ein Anteil von 79,9% der mit Ustekinumab behandelten MC-Patienten, die unmittelbar nach einer Induktionstherapie mit Ustekinumab in der Erhaltungstherapie auf das 8-wöchige Dosierungsintervall eingestellt wird (12). Für den deutschen Versorgungskontext ergeben sich für die Frühe Nutzenbewertung daher keine Unsicherheiten aus der Verwendung von UST q8w als Komparator in der Indikation mittelschwerer bis schwerer aktiver MC.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im G. *IQWiG-Berichte – Nr. 2030 Mirikizumab (Morbus Crohn) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 12.06.2025.* 2025 [abgerufen am: 01.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a25-42_mirikizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. *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: Morbus Crohn, vorbehandelt)* 2023 [abgerufen am: 01.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6231/2023-10-19_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-926_BAnz.pdf.
3. Holstiege J, Klimke K, Akmatov M, Kohring C, Dammertz L, Bätzing J. *Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 21/03.* 2021 [abgerufen am: 20.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/117/VA_21-03_Bericht_Biologika_V2-2021-05-12.pdf.
4. Riemekasten G, Schmelz R, Schäkel K, Thaci D, Schreiber S, Röcken M, et al. *Epidemiologische Daten und medizinische Versorgungssituation von Patienten mit chronischen Entzündungserkrankungen in Deutschland.* Zeitschrift für Rheumatologie. 2024;83(7):578-586.
5. Gesundheitsforen Leipzig GmbH. *STROSA Bericht: 'Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn - Häufigkeit und Biologika-Versorgung der Patienten in Deutschland'.* 2025.
6. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. *Crohn's disease.* Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):22.
7. Varma A, Weinstein J, Seabury J, Rosero S, Wagner E, Zizzi C, et al. *Patient-Reported Impact of Symptoms in Crohn's Disease.* Am J Gastroenterol. 2022;117(12):2033-2045.
8. Teich N, Schulze H, Knop J, Obermeier M, Stallmach A. *Novel Approaches Identifying Relevant Patient-Reported Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases-LISTEN 1.* Crohns Colitis 360. 2021;3(3):otab050.
9. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, 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):1570-1583.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a (SGB V) - Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt).* 2023 [abgerufen am: 01.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6041/2023-06-15_AM-RL-XII_Risankizumab_D-892_BAnz.pdf.
11. Bokemeyer B, Plachta-Danielzik S, Gilman E, di Giuseppe R, Deppe H, Mohl W, et al. *Comparative real-world effectiveness of ustekinumab versus anti-TNF in Crohn's disease: 12-month maintenance phase results from the prospective, observational RUN-CD study using propensity score adjustment.* J Crohns Colitis. 2025;19(4).
12. Gilman E, Bokemeyer B, Plachta-Danielzik S. *Dosing regimens of Ustekinumab and anti-TNF in the RUN-CD study.* Kiel: Competence Network IBD; 2023.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Mirikizumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 28. Juli 2025

von 11.00 Uhr bis 11.48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Frau Glatte

Herr Dr. Panni

Herr Rösemann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e V. (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Bachmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Hindersin

Herr Buch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Dr. Falk Pharma GmbH:**

Frau Dr. Handke

Herr Erschig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Rabel

Herr Dykukha

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Dönisch

Herr Hencke

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Frau Sünwoldt

Herr Schmidt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson:**

Frau Strobl

Herr Bilyy

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Mit dem Gongschlag ist es 11 Uhr. Einen wunderschönen guten Tag, meine sehr geehrten Damen und Herren! Es ist Montag, der Start einer wundervollen Woche, und das ist unser Anhörungstag. Ich heiße Sie herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im G-BA und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete in der heutigen Anhörung Herrn Professor Hecken.

Die heutige Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Mirikizumab, hier in einem neuen Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wird angewendet bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Juni 2025 und das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Stellungnahmen zu dem Verfahren sind eingegangen vom pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland GmbH, von Böhlinger Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG, von Dr. Falk Pharma GmbH, von MSD Sharp & Dohme GmbH, von AbbVie Deutschland GmbH und Co. KG, von Takeda Pharma Vertrieb GmbH und Co. KG und von Johnson & Johnson, außerdem von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen und vom vfa, dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie immer wird bei unseren Anhörungen ein Wortprotokoll geführt. Dazu stelle ich zunächst die Anwesenheit fest. Ich rufe die Teilnehmer auf und bitte Sie, mir kurz Ihre Teilnahme zu bestätigen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland müssten anwesend sein Frau Professor Dr. Kretschmer, Frau Glatte, Herr Dr. Panni und Herr Rösemann, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Bachmann, für Boehringer Ingelheim Pharma Frau Dr. Hindersin und Herr Buch, für Dr. Falk Pharma Frau Dr. Handke und Herr Erschig, für MSD Sharp & Dohme Herr Rabel und Herr Dykukha, für AbbVie Deutschland Frau Dönisch und Herr Hencke, für Takeda Pharma Frau Sünwoldt und Herr Schmidt, für Johnson & Johnson Frau Strobl und Herr Bilyy sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Damit kommen wir zum Inhalt unserer Anhörung. Zunächst erhält der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer möchte das für Lilly Deutschland machen?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Das werde ich tun, Herr Niemann.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Kretschmer, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Niemann! Meine Damen und Herren, noch einmal guten Morgen! Das Team, das heute für Ihre Fragen in der Anhörung ist, stellt sich selber vor, sodass Sie wieder Gesicht, Funktion und Name zueinander bringen können. Dafür übergebe ich zuerst an meinen Kollegen Tomaso Panni.

Herr Dr. Panni (Lilly): Vielen Dank. Mein Name ist Tomaso Panni, und ich stehe heute für Fragen und Kommentare in Bezug auf die Statistik und die Methodik zur Verfügung. Ich übergebe das Wort jetzt an meinen Kollegen, Herrn Rösemann.

Herr Rösemann (Lilly): Schönen guten Morgen. Mein Name ist Florian Rösemann. Ich arbeite in der medizinischen Abteilung der Firma Lilly und bin heute hier, um Ihnen die medizinischen Fragen zu Mirikizumab zu beantworten. Damit übergebe ich an meine Kollegin, Frau Glatte.

Frau Glatte (Lilly): Guten Morgen, vielen Dank auch von meiner Seite. Mein Name ist Josefine Glatte. Ich bin als Market-Access-Strategin im Hause Lilly für den Wirkstoff Mirikizumab verantwortlich und habe das Nutzendossier verantwortet. Ich übergebe an meine Kollegin, Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. Mein Name ist Beate Kretschmer. Ich leite die Abteilung Market Access. – Wie Sie gerade gehört haben, sind wir heute erneut mit Mirikizumab bei Ihnen, und zwar, wie auch schon gehört, in der Indikation des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei Patienten, bei denen die konventionelle Therapie oder die Biologika-Therapie nicht mehr ausreichen oder nicht vertragen wurden.

Bei Morbus Crohn handelt es sich um eine chronische Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, bei der es zur exzessiven Aktivierung des Immunsystems kommt. Die Folge ist eine ausgeprägte entzündliche Reaktion des gesamten Magen-Darm-Trakts, das heißt vom Mund bis zum Enddarm. Es gibt bei Morbus Crohn zwei Erkrankungsgipfel, einen ersten zwischen 15 und 35 Jahren und einen zweiten zwischen 55 und 80 Jahren. Das heißt, viele Patienten haben einen vollen Tag mit vielen Aktivitäten wie Arbeit, Sport, Freunde treffen, Einkaufen und alle möglichen weiteren tagtäglichen Erledigungen. Durch Ihre Krankheit leiden Sie unter chronischen Symptomen wie abdominellem Schmerz, Diarrhoe, Gewichtsverlust und Fatigue. Die Erkrankung tritt in Schüben auf. Die abdominalen Schmerzen und die Diarrhoe gelten dabei als Kardinalsymptome der Erkrankung. In Abhängigkeit von der Lokalisierung der Entzündung können rektale Blutungen und blutige Diarrhoe auftreten.

Für die Patienten bedeutet das, dass Bauchschmerzen und schmerzhaftes Bauchkrämpfe wie Durchfälle und der damit verbundene imperative Stuhldrang diejenigen Symptome sind, die für sie die größte Belastung darstellen. Beim imperativen Stuhldrang, auch als „Bowel Urgency“ bezeichnet, handelt es sich um den plötzlichen und nicht mehr aufschiebbaren Drang, den Darm zu entleeren. Ein Einhalten ist den meisten Patienten nicht mehr möglich. Ist keine Toilette erreichbar, kommt es zu einer unkontrollierten Darmentleerung, ein Symptom, das bei immerhin zwei Dritteln der Morbus Crohn-Patienten auftritt, wie jüngste Studien zeigen. Daher ist es nicht erstaunlich, dass fast die Hälfte der Patienten angeben, aus Vorsicht und Angst Inkontinenzartikel zu tragen. Die damit einhergehende Hilflosigkeit und Ohnmacht sind für die Patienten hochbelastend.

Der dominierende Therapieansatz beim Morbus Crohn ist heutzutage die Unterbrechung der Entzündungskaskade. Bisher stehen Adalimumab und Infliximab als TNF-Alpha-Inhibitoren oder Vedolizumab als Integrin-Inhibitor oder Ustekinumab und Risankizumab als Interleukin-Inhibitoren zur Verfügung. Die Therapieziele werden durch diese Optionen leider nur bedingt erreicht. Das heißt, es besteht ein weiterhin hoher Bedarf, weitere Optionen für die Patienten zur Verfügung zu haben. Dies beruht darauf, dass nur bei circa der Hälfte der Patienten eine Remission erreicht wird oder ein Ansprechen gezeigt werden kann oder bei mindestens einem Drittel aufgrund von Antikörperbildung ein Wirkverlust auftritt, alles Effekte, die zur Konsequenz haben, dass es einen Therapieabbruch oder eine Dosisescalation gibt. Auch weisen einige Therapeutika für einen Teil der Patienten Kontraindikationen auf, wie zum Beispiel die Herzinsuffizienz bei TNF-Alpha-Inhibitoren. Es gibt daher einen großen Bedarf, weitere Therapieoptionen für die Patienten zu haben, um damit eine Symptomverbesserung und eine bessere Lebensqualität zu ermöglichen.

Mirikizumab erweitert das therapeutische Spektrum als ein Interleukin 23-Inhibitor. Er wirkt gezielt über die Hemmung des Zytokin-Signalweges und regulierend auf die Entzündung. Für die Nutzenbewertung liegen Daten aus einer Phase-III-Studie, einer randomisierten klinischen Studie mit einem Vergleichsarm vor, der VIVID-1-Studie. In der zeigt sich, dass Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab in multiplen klinischen und endoskopischen Endpunkten einen

klinisch bedeutsamen Vorteil mit einem günstigen Sicherheitsprofil zeigt. Es normalisiert die Entzündungsparameter in Blut, Stuhl und Darm. Die Wirkungen bleiben über mindestens zwei Jahre stabil oder verbessern sich sogar weiter. Auch bleibt das positive Sicherheitsprofil unter der Langzeitbehandlung mit Mirikizumab erhalten.

Es zeigt sich, dass die Behandlung mit Mirikizumab die Krankheitssymptome effektiv im Vergleich zu Ustekinumab reduziert. Es wird eine weitgehende Beschwerdefreiheit und Remission bei den für Morbus Crohn charakteristischen und für die Patienten besonders belastenden Symptomen wie abdominellem Schmerz und imperativem Stuhldrang erreicht. Auch fühlen sich die Patienten mit Mirikizumab besser als mit Ustekinumab. Sie haben einen besseren Schlaf, weniger Erschöpfung und ein allgemein besseres Wohlbefinden. Das Sicherheitsprofil ist gut und im Punkt Infektion dem von Ustekinumab überlegen.

Für die Patienten bedeutet das, dass sie den Alltag wieder angstfrei meistern können, ein Studium, eine Berufsausbildung abschließen, sich beruflich weiterentwickeln oder einfach mit der Familie eine gute Zeit verbringen können. Das heißt, Mirikizumab ist eine wichtige hochwirksame Ergänzung im Therapieportfolio für die Behandlung von Morbus Crohn. Es hat einen überzeugenden Zusatznutzen auf Symptome, die für die Patienten hochbelastend sind, und zwar insbesondere auf den abdominalen Schmerz und die unkontrollierte Darmentleerung. Wir sehen daher einen geringen Zusatznutzen für Mirikizumab als gerechtfertigt an. – Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Kretschmer. – Ich beginne mit einer Frage an den klinischen Experten, Herrn Professor Bachmann: Existiert unter Berücksichtigung der bereits zugelassenen Therapieoptionen ein spezielles Patientenkollektiv, für das Mirikizumab besonders infrage kommt?

Herr Prof. Dr. Bachmann (DGVS): Wir haben damit jetzt an Antikörpern gegen Interleukin-Botenstoffe, Interleukin 12 und 23, mehrere zur Verfügung, die bei Morbus Crohn eingesetzt werden können. Tatsächlich ist noch nicht abschließend definiert, wo genau die Vorteile der einzelnen Präparate liegen. Besonders interessant ist bei der VIVID-1-Studie, dass ein aktiver Kontrollarm mit Ustekinumab in der Studie enthalten war. Es ist so, dass, genau wie Frau Kretschmer gesagt hat, bei Aspekten der Wirksamkeit das Mirikizumab gegenüber Ustekinumab Vorteile aufgewiesen hat, die vielleicht nicht den primären Endpunkten in der Studie entsprachen, aber für den Patienten doch von Bedeutung sind, wie der imperative Stuhldrang oder die Abdominalbeschwerden oder das Allgemeinbefinden. Das trifft eigentlich für die absolut überwiegende Mehrheit der Patienten zu.

Speziell ist der imperative Stuhldrang als Therapieziel durch die jüngeren Studien, die zur Verfügung stehen, in den Vordergrund gerückt oder gerückt worden, und das ist auch gerechtfertigt. Wenn man die Patienten gezielt fragt, dann ist für die ganz überwiegende Mehrzahl der imperative Stuhldrang ein sehr relevantes Therapieziel, das man zukünftig verstärkt betrachten wird.

Um das zusammenzufassen: Ich denke, wir brauchen, wie Frau Kretschmer gesagt hat, weiterhin innovative und wirksame Medikamente, da wir mit den vorhandenen Therapien nur einen Teil zufriedenstellend behandeln können. Wenn sich dann herauskristallisiert, dass bestimmte Teilaspekte durch neue Therapien besser behandelt werden können, ist es den Patienten sicherlich zum Vorteil.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Bachmann. Ich möchte gerne zu dem Symptom „imperativer Stuhldrang“ nachfragen: Ab welchen Werten auf der numerischen Bewertungsskala (NRS) nehmen Patientinnen und Patienten das Symptom als schwerwiegend wahr? Haben Sie dazu eine Einschätzung?

Herr Prof. Dr. Bachmann (DGVS): Dazu kann ich nur sagen, dass da viel individuelle Bewertung der Patienten dahinter steckt. Diese Skalen sind ein gutes Hilfsmittel, insbesondere in Studien,

um das Ganze zu objektivieren. Aber wie sehr ein Patient im Einzelnen darunter leidet, ist sehr individuell. Das kann man schlecht so pauschal beantworten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rösemann von Lilly Deutschland möchte dazu auch etwas sagen. Bitte schön.

Herr Rösemann (Lilly): Zu den Werten bezogen auf Schwerwiegenheit: Beim imperativen Stuhldrang haben wir Literaturstellen eingereicht, die ganz klar zeigen, dass Patienten mit Werten von sechs bereits schwerwiegenden imperativen Stuhldrang haben. Gerade hier freut es uns zu sehen, dass wir gezeigt haben, dass wir in dieser Patientenpopulation, die bereits vorthorapiert wurde, auch Biologika, eine signifikante Überlegenheit bezogen auf Remission des imperativen Stuhldrangs beobachten können.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Rösemann. – Frau Liberman vom IQWiG, bitte.

Frau Dr. Liberman: Ich möchte gerade darauf replizieren: Wir haben den imperativen Stuhldrang in unserer Bewertung, so wie das in der Studie vorlag, als nicht schwer, nicht schwerwiegend eingeschätzt. Darauf hat der Hersteller tatsächlich diese Publikation in der Stellungnahme zitiert. Das ist die Dubinsky 2023. Unsere Einschätzung zum Schweregrad basiert auf derselben Publikation. Man muss klarstellen, dass in dieser Publikation nur wenige Patienten den imperativen Drang, wie er in der Studie zu Baseline beobachtet wurde, als schwer oder schwerwiegend bezeichnet haben. Da waren Patienten drin, die diese Werte von etwa 6, 6,5 als schwerwiegend bezeichnet haben, aber das waren wenige Patienten. Die meisten Patienten haben höhere Werte, als in der Studie zu Baseline beobachtet, als schwer und schwerwiegend bezeichnet. Darauf basiert unsere Einschätzung, dass mit den Werten in der Studie kein schwerwiegender Schweregrad vorliegt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Liberman. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe zunächst keine Fragen, aber Herr Rösemann möchte auf Frau Liberman eingehen. Bitte, Herr Rösemann.

Herr Rösemann (Lilly): Im Mittel hatten die Patienten 6,7 auf der oberen Skala in der VIVID-1-Studie. Wir sehen diesen Wert ganz klar als schwerwiegend und haben hier eindrucksvoll gezeigt, dass Mirikizumab gerade im Vergleich zur zVT, zu Ustekinumab, in der Teilpopulation B eine Remission bei diesen Patienten bezogen auf den imperativen Stuhldrang erzielen wird.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Rösemann. – Frau Reuter von der KBV bitte.

Frau Reuter: Meine Fragen zielen auf die Subgruppenanalyse für das Merkmal Region ab. Da haben sich Vorteile vor allem für die Region „andere“ gezeigt, insbesondere dort wiederum bei den asiatischen Patienten. Dazu hätte ich einige Fragen, zum einen an den Kliniker. Gibt es aus klinischer Sicht dazu eine mögliche Erklärung? An den pharmazeutischen Unternehmer die Fragen: Aus welchen Ländern kamen die asiatischen Patienten? Können Sie dazu Angaben machen? Gibt es weitere Unterschiede oder sehen Sie weitere Unterschiede in der Subgruppe der Patienten, die in der Region andere sind im Vergleich zu den anderen Subgruppen?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Bachmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Bachmann (DGVS): Wenn man sich die Pathogenese des Morbus Crohn vor Augen führt, ist sie hochkomplex und beinhaltet die Genetik, aber auch Umweltfaktoren. Das wird eindrucksvoll dadurch untermauert, dass sich bei Betroffenen, die aus anderen Regionen der Welt zum Beispiel nach Deutschland oder in die westliche Welt ziehen, das Risiko für die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen merklich verändert. Das heißt, der alleinige genetische Hintergrund ist nicht ausreichend, um das Risiko zu definieren, sondern es zählen auch Umwelteinflüsse dazu. Deshalb wäre es tatsächlich interessant zu wissen, wo die Patienten herkommen oder wo diese Daten erhoben worden sind, im Herkunftsland oder vielleicht in einem anderen Land, wo die Patienten schließlich wohnhaft waren, und in welcher Generation. Es gibt eine neuere Publikation dazu, dass sich das Risiko, wenn man die

Folgenerationen der eingewanderten Betroffenen berücksichtigt, auch verändert oder angleicht.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Frau Reuter, ist Ihre Fragen beantwortet?

Frau Reuter: In Bezug auf die Subgruppenanalysen würden Sie erst einmal keine direkte Erklärung sehen. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Dr. Bachmann (DGVS): Die Genetik spielt durchaus eine Rolle. Das ist gesichert. Insofern kann der genetische Hintergrund diese Daten vermutlich zum Teil erklären. Was ich damit sagen wollte, ist, dass das nicht unbedingt ausreichend ist, sondern dass auch die Umweltfaktoren entscheidend sind und es deshalb von Interesse ist zu wissen, ob die Patienten in ihrem Heimatland oder in einem Land untersucht wurden, in das sie möglicherweise ausgewandert sind.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke für diese Klarstellung. – Frau Reuter, ist die Frage damit beantwortet?

Frau Reuter: Ja, danke schön.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wir kommen zu den Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Wer möchte darauf antworten? – Frau Glatte, bitte.

Frau Glatte (Lilly): Zunächst zu der Frage, wo die Patienten untersucht waren: Grundsätzlich ist es gemischt. Wir hatten asiatische Regionen, Europa war ebenfalls Teil der Analysen und der Patienten, die eingeschlossen waren. Wichtig ist aus unserer Perspektive zu sagen oder zu zeigen, dass wir einen Gesamteffekt auf die Teilpopulation B mit signifikanten Vorteilen gegenüber Ustekinumab bei patientenrelevanten Endpunkten zeigen können und dass diese Subgruppeneffekte dann entstehen, wenn man tiefer schaut, die Teilpopulation B weiter aufschneidet, sliced in dem Sinne. Das sind Effekte, die man häufiger im Nutzenbewertungsrahmen beobachtet, dass hier Effekte auftreten. In dem Kontext war es der Effekt in den Regionen. Es gibt eine uns bekannte biologische oder medizinische Begründung in der Literatur, dass IL-23-Hemmer, dazu zählen Mirikizumab und Ustekinumab, bei den asiatischen Patienten anders wirken. Aus diesem Grund sehen wir den gesamten Effekt, der in der Teilpopulation B entsteht, nicht infrage gestellt und als valide an. Der erkannte Zusatznutzen sollte dann in eine Nicht-Aberkennung münden. Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Frau Reuter, ist die Frage damit beantwortet?

Frau Reuter: Ja, vielleicht noch die Rückfrage an den Kliniker dazu, weil gerade angesprochen wurde, dass Ustekinumab anders wirken könnte. Entspricht das auch Ihrer Einschätzung? Oder wie ist dazu die Einschätzung des Klinikers? Das würde mich interessieren.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Bachmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Bachmann (DGVS): Grundsätzlich geht man konzeptionell davon aus, dass die reinen Interleukin-23-Antikörper eine gewisse Art der Weiterentwicklung im Vergleich zur IL-12-/23-Blockade darstellen, weil sie selektiv genau das Zytokin blockieren, das man für die chronische entzündlichen Darmerkrankungen als besonders relevant erachtet hat. Inwieweit Vor- oder Nachteile der einzelnen Präparate bestehen, ist, wie gesagt, noch nicht komplett geklärt. Es gibt Einzelaspekte für manche der zugelassenen Präparate, die einen Vorteil gegenüber Ustekinumab signalisieren, wobei hier das Buch noch nicht geschlossen ist. Aus meiner Sicht müssen noch viele Studien durchgeführt werden, um klarer zu sehen, wo der Vorteil genau liegt und wie er definiert werden kann. Aber, wie gesagt, in einzelnen Aspekten gibt es jetzt durchaus Daten dafür. Auch im vorliegenden Fall gibt es Daten für Aspekte innerhalb der Studie, wo Mirikizumab gegenüber Ustekinumab im Vorteil ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Reuter, ist die Frage beantwortet?

Frau Reuter: Ja, vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Sie haben eingangs gesagt, dass die Alltagsaktivitäten in dieser Patientengruppe sehr wichtig sind. Jetzt haben Sie den WPAI-CD Frage 6 vorgelegt, der eigentlich die beeinträchtigten Aktivitäten außerhalb der Arbeit misst. Sie haben aber im Prinzip dann letztlich nur 61 versus 58, weil Sie die Patienten, die nicht gearbeitet haben, ausgeschlossen haben. Können Sie dazu eine Erläuterung geben, warum Sie so vorgegangen sind? Dann noch eine Frage zur Einschätzung des IQWiG zum Endpunkt Depression, der nicht bewertet wurde, weil er nur eine Komorbidität wäre. Oder vielleicht können Sie dazu sagen, wie Sie das einschätzen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Rösemann, bitte.

Herr Rösemann (Lilly): In der Studie wurden diverse Patientenfragebögen erhoben, unter anderem der SRF-36, der EQ-5D, aber auch der Fragebogen für das Allgemeinbefinden. Mit Mirikizumab konnten wir ganz klar eine Verbesserung der zentralen patientenrelevanten Endpunkte zeigen. Wir konnten zeigen, dass die Patienten im Vergleich zu Ustekinumab beim abdominalen Schmerz die Remission erreichen, auch die Remission des imperialem Stuhldrangs und die Verbesserung des Allgemeinbefindens. Gründe dafür, warum bei den anderen Fragebögen diese Ergebnisse nicht erzielt wurden, sprechen nicht für die Limitation oder nicht für die Relativierung der Wirkungsweise von Mirikizumab, sondern eher für die Limitation der anderen generischen Fragebögen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, ist die Frage beantwortet?

Frau Teupen: Nicht ganz, aber das lassen wir so stehen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Liberman vom IQWiG, bitte.

Frau Dr. Liberman: Ich habe aktuell keine offene Frage, würde aber gerne auf das mit einem Statement eingehen, was bis jetzt allgemein gesagt wurde, und vielleicht auch unsere Methodik erläutern. In der Diskussion wurde schon auf die abdominalen Schmerzen und den imperativen Stuhldrang eingegangen. Auch das Allgemeinbefinden wurde erwähnt. Dazu würde ich jetzt gerne gesammelt unsere Methodik erläutern:

Der Hersteller basiert seinen Zusatznutzen maßgeblich auf diesen drei Endpunkten, auf den signifikanten Effekten, die in diesen Endpunkten vorliegen. Diese drei rechtfertigen aus unserer Sicht nicht die Ableitung eines Zusatznutzens. Zunächst zu den abdominalen Schmerzen: Wir haben dieses Symptom als zentralen Bestandteil der kortikosteroidfreien Remission, abgebildet durch PRO2, adäquat und hinreichend berücksichtigt. Da hat sich eindeutig kein Vorteil gezeigt. Ein signifikanter Effekt für abdominale Schmerzen hat sich lediglich bei nicht spezifizierten Endpunkten, Operationalisierungen, gezeigt, zumal die Auswertung dieser Einzelsymptome in der Studie nicht geplant war.

Wir sehen, dass sich in der prädefinierten Operationalisierung, wie sie für die klinische oder kortikosteroidfreie Remission mit PRO2 geplant war, keine Effekte zeigen. Man muss auch erwähnen, dass für die abdominalen Schmerzen diese Effektmodifikation durch das Merkmal Region vorliegt. Vielleicht, um die Situation hier deutlich zu machen: Diese abdominalen Schmerzen, dieses Symptom, geht bei der kortikosteroidfreien Remission ein. Es geht bei der klinischen Remission ein, was wir ergänzend dargestellt haben. Uns liegen inklusive der Stellungnahme insgesamt fünf verschiedene Operationalisierungen zu diesem Endpunkt vor. Wie gesagt, in prädefinierten Operationalisierungen zeigen sich keine Effekte. Die liegen nur in nicht prädefinierten Effekten vor.

Uns liegen zusätzlich fünf verschiedene Operationalisierungen zu dem Stuhldrang, der ebenfalls in PRO2 eingeht, vor. Also es ist eine Fülle von Operationalisierungen. Hier ist es aus unserer Sicht nicht adäquat, Operationalisierungen zu selektieren, wo Effekte vorliegen, und nur darauf einen Zusatznutzen abzuleiten.

Beim Allgemeinbefinden ist es eine vergleichbare oder ähnliche Situation. Diese Auswertung der Einzelskala war ebenfalls nicht geplant. Die wurde Post hoc durchgeführt. Für Allgemeinbefinden haben wir bereits gute und validierte Instrumente, die ein hinreichend ähnliches Konstrukt abbilden. Die wurden in der Studie erhoben und zeigen keine signifikanten Unterschiede.

Zum imperativen Stuhldrang, um das auch klarzustellen, weil Frau Kretschmer das vorhin „kontrollierte Darmentleerung“ genannt hat. Es geht hier um den imperativen Stuhldrang. Da liegt ein signifikanter Effekt zum Vorteil von Mirikizumab vor. Das Ausmaß ist jedoch nicht mehr als geringfügig, weil wir, wie ich bereits gesagt habe, hier den Schweregrad als nicht schwerwiegend abgeleitet haben. Ich habe vorhin ausgeführt, dass das auf der Publikation von Dubinsky basiert. Zusammengefasst haben wir diese drei Endpunkte, aus denen wir es nicht für adäquat halten, einen Zusatznutzen abzuleiten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Liberman. – Frau Professor Kretschmer, Sie haben sich gemeldet.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ja, es ist jetzt einiges an technischen Hintergründen gefallen. Dazu muss ich etwas ausholen. Erstens sind Post-hoc-Analysen hier in den Analysen gang und gäbe, die grundsätzlich in der Nutzenbewertung vorliegen. Wir haben hier eine gesliced Studie. Auch das, wie Frau Glatte vorhin gesagt hat, führt dazu, dass wir manchmal Effekte haben, die eher zufällig sind und hier einen Effekt zeigen, der aufgrund des zufälligen sliced entstanden ist. Die Effekte, die wir hier zeigen, muss man in dem Kontext sehen. Was sind die hauptbelastenden Symptome der Patienten? Wir haben die abdominellen Schmerzen. Das hat Frau Libermann gesagt. Wir haben drei Endpunkte: die abdominellen Schmerzen, den imperativen Stuhldrang, die unkontrollierte – das ist von mir akustisch vielleicht nicht richtig angekommen – Darmentleerung und das Wohlbefinden der Patienten; alles Symptome, die für die Patienten hochbelastend sind, wenn sie krankhaft nicht wieder zurückgeführt werden und die wir hier in der Studie mit signifikanten Effekten zeigen konnten.

Wie Herr Rösemann ausgeführt hat, ist die Bewertung des imperativen Stuhldrangs mit 6,7 auf der Skala ein wichtiger Wert, der in der Bewertung der Patienten – und darauf kommt es an, inwieweit die Patienten eine belastende Situation haben – für die Patienten eine Erleichterung bedeutet. Ich möchte es vielleicht etwas plastischer oder visueller für Sie klarmachen: Was bedeutet imperativer Stuhldrang? Ich glaube, jeder von uns hat schon einmal einen akuten Magen-Darm-Virus gehabt, und ich möchte einen Morbus Crohn überhaupt nicht mit einem akuten Magen-Darm-Virus vergleichen, aber vielleicht die Symptome, die auftreten, in jedermanns Kopf bringen. Jeder weiß, was in der Akutphase passiert. Da will keiner von uns das Haus verlassen, und wenn wir draußen sind, haben wir wirkliche Nöte. Das heißt, dieser imperative Stuhldrang, diese unkontrollierte Darmentleerung, die stattfindet, ist etwas, was jeder von uns schon einmal erlebt hat, hoffentlich in der Situation, dass eine Toilette in der unmittelbaren Umgebung war.

Zu sagen, dass diese Effekte, die wir hier finden, nicht von Bedeutung, nicht wichtig und nicht schwerwiegend sind, finde ich an der Stelle eigentlich nicht adäquat, wenn man sich das selber vor Augen führt. Die Effekte, die wir zeigen, sind signifikant oder hochsignifikant. Dass verschiedene Lebensqualitätsfragebögen verwendet werden, ist in der Nutzenbewertung auch nichts Ungewöhnliches. Die Effekte, die wir zeigen, zeigen, dass die Patienten sich wohler fühlen. Sie haben einen besseren Schlaf. Wie wichtig ist das denn bitte? Und sie fühlen sich unter der Therapie mit Mirikizumab insgesamt einfach besser aufgestellt. Deshalb sehe ich das, was gerade erwähnt wurde, dass das alles nicht wirksam ist und dass keine wirksamen Effekte von Mirikizumab vorhanden sind, absolut nicht als gerechtfertigt an.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Professor Kretschmer. – Frau Liberman, Sie möchten replizieren.

Frau Dr. Liberman: Genau. Einmal die Replik zum imperativen Stuhldrang: Wir haben diesen Endpunkt herangezogen. Den halten wir im Anwendungsgebiet für absolut relevant. Das ist überhaupt nicht strittig. Hier sprechen wir über die Bewertung des Schweregrades auf Grundlage – – Wir beziehen uns auf dieselbe Publikation von Dubinsky 2023. Diese Publikation gibt es nicht her, diesen Wert zu Baseline, diese 6,7, eindeutig als schwerwiegend einzuordnen. Das gibt diese Publikation nicht her. Das ist ein belastendes Symptom. Das wird überhaupt nicht in Abrede gestellt. Aber hier geht es um die Bewertung des Schweregrades und wie die Patienten das bewerten, und die Bewertung der Patienten bildet sich durch die Publikation Dubinsky 2023 ab.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Liberman. – Herr Rösemann vom pU hat sich dazu gemeldet.

Herr Rösemann (Lilly): Da müssen wir widersprechen. Wir sehen in der Publikation sehr wohl, dass Patienten im Mittel mit Werten von 6,7 als schwerwiegend eingestuft werden können. Unabhängig davon, wie Frau Kretschmer eben gesagt hat, ist das ein wirklich sehr belastendes Symptom. Stellen wir uns zum Beispiel die Lehrerin vor, die vor einer Mittelstufe unterrichtet und an imperativem Stuhldrang leidet. Diese Person hat Angst. Sie hat massive Einschränkungen in der Lebensqualität. Wenn es zur unkontrollierten Darmentleerung vor einer pubertierenden Klasse kommt, ist das nicht nur eine höchst peinliche Momentaufnahme, sondern diese Frau ist für den Rest ihrer beruflichen Laufbahn traumatisiert; denn dieses Malheur wird weiter an der Schule präsent sein, auch wenn die Schüler bereits die Oberstufe abgeschlossen und die Schule verlassen haben. Von daher sehen wir gerade den imperativen Stuhldrang als ein wirklich höchst belastendes Symptom bei Patienten mit einer sehr hohen Alltagsrelevanz. Die Werte, die wir eingereicht haben, erachten wir durchaus als schwerwiegend.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Rösemann. Ich glaube, es ist völlig unstrittig, dass das ein relevantes Symptom und sehr belastend für die Patienten ist. Das ist, glaube ich, deutlich geworden. Gibt es weitere Fragen? – Frau Reuter von der KBV.

Frau Reuter: Ich hätte noch eine Frage an den Kliniker, und zwar zur Patientengruppe 2, die schon mit Biologika vorbehandelt sind. Da hat sich bei den systemischen Symptomen mittels IBDQ in der Subgruppe der Patienten, die zu Studienbeginn einen CDAI-Gesamtscore von unter 300 hatten, ein Vorteil gezeigt, bei den Patienten mit einem CDAI-Gesamtscore von ≥ 300 dagegen nicht. Meine Frage wäre, ob das aus klinischer Sicht plausibel ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Bachmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Bachmann (DGVS): Das ist tatsächlich schwer zu interpretieren. Mir fehlt auch ein wenig der Ansatz. Ich kann Ihnen keine gute Antwort darauf geben. Zu Recht werden immer verschiedene Krankheitsaspekte in den Endpunkten betrachtet, nicht nur die Klinik, sondern auch die Biomarker und die Endoskopie. Patienten, die grundsätzlich mehr Anhaltspunkte für eine entzündliche Aktivität haben, sprechen in der Regel auf die antientzündliche Therapie auch besser an, wenn die Symptome von woanders herkommen, nicht. Aber warum es gerade hier so eine Auftrennung gibt, kann ich Ihnen tatsächlich nicht gut erläutern.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Bachmann. – Frau Reuter, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Reuter: Nein, vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Frau Liberman, bitte.

Frau Dr. Liberman: Ich habe noch eine Frage an den Kliniker. In der Studie VIVIT-1 wurden etwa 2 Prozent Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die über 65 Jahre alt waren. Meine Frage bezieht sich darauf, welche Rolle diese Patientenpopulation der über 65-Jährigen

in der Versorgung hat. Wir haben von Frau Kretschmer vorhin gehört, dass der zweite Peak zwischen 55 und 85 stattfindet, vielleicht unter Berücksichtigung dessen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Bachmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Bachmann (DGVS): Ich sehe auf jeden Fall einen wachsenden Bedarf für Patienten höheren Lebensalters. Die Häufigkeit der Erkrankung ist im Ansteigen begriffen. Gleichzeitig haben wir immer mehr Patienten höheren Alters, die wir behandeln wollen. Bei früheren Studien war es oft so, dass ein Alterscut bestand und ältere Patienten nicht berücksichtigt waren. Da gibt es jetzt doch einen Gegentrend, den man sehen kann. Es finden auch ganze Symposien dazu statt, in denen es um die Behandlung älterer Patienten geht. Ich finde es auf jeden Fall ein ernstzunehmendes Problem. Da ergeben sich weitere Herausforderungen wie Begleiterkrankungen, Komedikation, Risiken durch die Therapie. Das ist auf jeden Fall zunehmend wichtig.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Liberman, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Liberman: Ja, vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Sander, bitte.

Frau Dr. Sander: Jetzt, wo das Alter noch einmal angesprochen wird: Frau Teupen hat vorhin nicht rückgefragt, aber die Frage wurde nicht beantwortet, warum diese ältere Population bei der Auswertung vom WPAI bei der Skala nicht berücksichtigt wurde. Weil wir gerade festgestellt haben, dass das immer wichtiger wird, hätte ich gerne eine Antwort drauf, warum die da nicht berücksichtigt wurde.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte das beantworten? – Frau Kretschmer, bitte.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Die Kollegen schauen gerade nach und kommen gleich mit der Antwort. Das ist in den Tiefen der Unterlagen verarbeitet. Das ist eine sehr spezielle Frage, auf die wir aber gerne eingehen. Wir melden uns sofort, wenn wir es haben

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen in der Recherchepause? – Das scheint nicht der Fall zu sein. Dann warten wir entspannt darauf, dass Sie die Antwort auf diese Frage finden.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Meine Kollegin blättert gerade. Haben wir es nicht noch einmal mit der Stellungnahme eingereicht? So viele Daten. Deshalb schaue ich auch nach rechts.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Machen Sie ganz in Ruhe. – Frau Glatte, bitte.

Frau Glatte (Lilly): Wir haben die Kritik in der Nutzenbewertung aufgenommen und in der Gesamtpopulation den WPAI auf alle Patienten ausgewertet und diese Daten mit der Stellungnahme eingereicht.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Sander, ist das für Sie okay?

Frau Dr. Sander: Sie haben es jetzt noch einmal gemacht, nachdem es die Kritik gab? Sie haben diese Gruppe erst ausgeschlossen und jetzt in der Nachreichung noch mal aufgenommen. Habe ich das richtig verstanden?

Frau Glatte (Lilly): Der WPAI war tatsächlich in der Studie auf Patienten analysiert worden, die berufstätig waren, und das wurde kritisiert. Daraufhin haben wir in der Stellungnahme noch einmal den gesamten eingereicht. Wichtig ist, dass hier numerische Effekte vorliegen. Signifikante Effekte zeigen sich aber im Bereich der Lebensqualität im allgemeinen Wohlbefinden, das auch krankheitsspezifisch mit dem CDAI Wellbeing analysiert wurde.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Frau Sander, ist das für Sie okay?

Frau Dr. Sander: Ja, vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen? Das ist jetzt der letzte Aufruf. Ich sehe keine weiteren Fragen. Wir haben das auch intensiv erörtert. Dann darf ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, die wesentlichen Punkte der Anhörung oder was ihm besonders wichtig ist, aus dieser Anhörung heute zusammenzufassen. Ich nehme an, Frau Professor Kretschmer, dass Sie das machen.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Genau, Herr Niemann. Hier komme ich wieder ins Spiel. – Wir haben einige Punkte diskutiert, zu denen wir unterschiedliche Auffassungen haben. Wir haben aus unserer Perspektive sehr deutlich gemacht, dass methodisch keine Gründe bestehen, die Vorteile, die wir bei Mirikizumab sehen, nicht anzuerkennen. Wir haben einige methodische Punkte, die durch das Slicing entstanden sind. Wir haben Post-hoc-Analysen, die in der Nutzenbewertung grundsätzlich gang und gäbe sind. Die Kritik, dass wir methodisch nicht adäquat gearbeitet haben, möchte ich klar zurückweisen und noch einmal darauf eingehen, was die belastenden Symptome sind.

Wir haben gerade davon gesprochen, dass wir zwei Erkrankungsgipfel haben. Das heißt, gerade die meist jungen Patienten wollen Freunde treffen, etwas unternehmen, in den Urlaub fahren. Die Patienten stehen mitten im Leben, sie haben einen Beruf, wollen ein Studium, eine Ausbildung vollbringen, wollen es abschließen, wollen sich im Beruf beweisen. Sie sind in einer Situation, für die sie gerade beim imperativen Stuhldrang oder auch Bauchkrämpfen – – Es ist, glaube ich, für keinen wirklich vorteilhaft, wenn er in seinem tagtäglichen Arbeitsumfeld durch Bauchkrämpfe, Durchfälle und imperativen Stuhldrang beeinträchtigt wird.

Wir haben auch über den zweiten Erkrankungsgipfel gesprochen. Für Patienten im späteren Alter gilt das genauso. Auch die haben alltägliche Dinge, die sie erledigen wollen. Natürlich wollen sie mit der Familie etwas erleben, auch wenn sie nicht mehr im Berufsleben stehen. Auch das sind Dinge, die unheimlich beeinträchtigend sind, wenn sie Bauchkrämpfe, Bauchschmerzen und diese Diarrhoe mit dem imperativen Stuhldrang beeinflussen.

Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab: Wir haben hier einen Vergleichsarm. Wir haben eine gut wirksame Substanz gegen ... (akustisch unverständlich), bei der wir uns signifikant in den Symptomen abdominale Bauchschmerzen und imperativer Stuhldrang hervortun. Wir konnten ebenfalls zeigen, dass die Lebensqualität besser ist. Die Effekte sind robust. Sie zeigen sich in der Population B, und damit ist für uns der geringe Zusatznutzen, den wir hier am Anfang als adäquat postuliert haben, auch nach der Diskussion eine statthafte Forderung, die wir haben.

Mirikizumab, das haben wir gehört, füllt auch eine Therapielücke aus; denn es gibt immer noch nicht ausreichend Therapieoptionen. Wir haben die TNF-Alpha-Inhibitoren. Da gibt es zum Teil Limitationen wegen der Nebenwirkungen. Wir haben das Vedolizumab und Ustekinumab, gegenüber dem wir signifikante Effekte haben, und wir haben Risankizumab, das in letzter Zeit dazugekommen ist. Das heißt, wir haben nicht viele Therapieoptionen. Es muss im Interesse der Patienten sein, die vorteilhaften Effekte, die wir mit Mirikizumab zeigen können, genau im Arzt-Patienten-Gespräch abzuwägen. Was ist die dominierende Symptomlage? Was muss vordergründig behandelt werden? Deshalb sind die Vorteile, die wir für Mirikizumab sehen, für die Patienten tatsächlich eine deutliche Verbesserung in die Zukunft hinein, und der geringe Zusatznutzen bleibt für uns bei Mirikizumab adäquat. – Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Kretschmer. Damit sind wir am Ende unserer Anhörung angelangt. Wir werden die vielfältigen Aspekte, die heute angesprochen wurden, im Unterausschuss diskutieren und werten und dann zu entsprechenden Bewertungen kommen. Ich darf damit die Anhörung gleich schließen. Ich bedanke mich bei Ihnen allen für die Beteiligung, besonders bei Ihnen, Herr Professor Bachmann, für Ihre klinische Expertise, die Sie hier eingebracht haben. Herzlichen Dank für Ihre Teilnahme an unserer heutigen Anhörung. Ihnen allen wünsche ich einen weiteren guten Start in die Woche, frohes Schaffen und natürlich, dass das Wetter besser wird und wir eine

schöne Woche hier im Hochsommer – man muss daran erinnern – haben. Also, besten Dank.
Die Anhörung ist hiermit geschlossen.

Schluss der Anhörung: 11:48 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: 2024-B-318-z Mirikizumab

Stand: Februar 2025

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

Mirikizumab

Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn

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	Verfahren nach § 35a SGB V: - Vedolizumab (Beschluss vom 08.01.2015) - Risankizumab (Beschluss vom 15.06.2023) - Upadacitinib (Beschluss vom 19.10.2023) Verfahren nach § 35 Abs.1 SGB V: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX: Festbetragsgruppenbildung Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 (Beschluss vom 17.11.2017) Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX und X: Festbetragsgruppenbildung und Vergleichsgrößenaktualisierung – TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2 (Beschluss vom 20.11.2020) 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: Bindegewebssmassage, Colonmassage; ergänzendes Heilmittel: Wärmetherapie (Beschluss vom 19.05.2011)

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

Mirikizumab

Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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 L04AC24 Omvoh®	Anwendungsgebiet laut Positive Opinion: „Omvoh is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic treatment.“
Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren	
Infliximab L04AB02 generisch z.B. REMICADE®	Remicade ist indiziert zur: -Behandlung eines mäßig- bis schwergradig aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. -Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einer konventionellen Behandlung (einschließlich Antibiotika, Drainage und immunsuppressiver Therapie) nicht angesprochen haben.
Adalimumab L04AB04 Humira®	Humira ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.
Interleukin-Inhibitoren	
Ustekinumab L04AC05 STELARA® Konzentrat, Injektionslösung, Fertigspritze	Stelara ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.
Risankizumab L04AC18	Skyrizi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Skyrizi® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	[Stand FI: November 2023]
Integrininhhibitoren	
Vedolizumab L04AA33 ENTYVIO®	Vedolizumab (Entyvio®) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.
Januskinase(JAK)-Inhibitoren	
Upadacitinib L04AA44 RINVOQ®	RINVOQ wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. [Stand FI: August 2023]
Immunsuppressiva	
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: – schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)
Methotrexat L01BA01 generisch z.B. Metex® 50mg Fertigspritze	Behandlung von leichtem bis mittelschwerem Morbus Crohn, entweder allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden bei erwachsenen Patienten, die auf Thiopurine nicht ansprechen oder diese nicht vertragen.
Aminosalicylsäuren	
Mesalazin A07EC02	Morbus Crohn: zur Behandlung des akuten Schubs

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

z.B. Salofalk®	
Sulfasalazin A07EC01 z.B. Azulfidine®	Akutbehandlung des milden bis moderaten Morbus Crohn bei Befall des Kolon
Kortikosteroide	
Budenosid A07EA06 generisch z.B. Budenofalk®, Tab	Akuter Morbus Crohn leichten bis mittelschweren Grades mit Beteiligung des Ileums (Krummdarm) und/oder des Colon ascendens (Teil des Dickdarms).
Hydrocortison- acetat Colifoam® H02AB09 Rektalschaum	Entzündliche Erkrankungen im unteren Dickdarmbereich wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn und Proktosigmoiditis.
Prednison H02A B07 generisch z.B. Prednison- ratiopharm® 5 mg Tabletten	Morbus Crohn (Dosierung: 40-80 mg/Tag)
Prednisolon H02AB06 generisch z.B. Decortin-H®, Tab	Morbus Crohn (Dosierung: 40-80 mg/Tag)
Methylprednisolon H02AB04 generisch	Morbus Crohn (Dosierung: 40-80 mg/Tag)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

z.B.
Methylprednisolon
JENAPHARM®

Quellmittel

Indische Flohsamen
und
Flohsamenschalen
A06AC51
Agiocur Madaus

Stuhlnunregelmäßigkeiten beim irritablen Kolon, bei Divertikulose, beim Anus praeter und unterstützend beim Morbus Crohn.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-318z (Mirikizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 24. Januar 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	44
Referenzen	46

Abkürzungsverzeichnis

6-TGN	6 Thioguanin-Nucleotide
6-MMPR	6 Methyl-Mercaptopurine-Ribonucleotide
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CD	Crohn's disease
ECCO	European Crohn's & Colitis Organisation
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
M. Crohn	Morbus Crohn
MTX	Methotrexat
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNF- α -Antikörper	Tumor-Nekrose-Faktor- α -Antikörper
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

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 *Morbus Crohn* 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), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 03.01.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1776 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 7 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.3 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2024 [2,3].

Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn; S3 Leitlinie, Langfassung

Zielsetzung

- Patientenzielgruppe sind Patient*innen mit Morbus Crohn jeden Alters.
- Die Behandlung besonders schwerer oder komplizierter Fälle, wie sie in Spezialambulanzen und spezialisierten Praxen erfolgt, kann durch diese Leitlinie nicht vollständig abgebildet werden.
- **Update 2024:** Die letzte Publikation der Leitlinie Morbus Crohn liegt bereits über zwei Jahre zurück. Zu diesem Zeitpunkt waren unter anderem die Studiendaten zu den Substanzen Risankizumab und Upadacitinib noch nicht publiziert. Daher wurde die aktuelle Studienlage noch einmal geprüft und die Leitlinie partiell aktualisiert.

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 02. Juni 2012 bis 12. Mai 2020 in der Medline-Datenbank über die PubMed-Suchoberfläche für 16 Schlüsselfragen [...] durchgeführt.
- **Update 2024:** Basis dieser partiellen Überarbeitung war die Leitlinie von 2021. Bei einem Online-Treffen der Steuergruppe wurde der mögliche Aktualisierungsbedarf diskutiert. Anschließend wurde individuell in den einzelnen Arbeitsgruppen der Aktualisierungsbedarf der einzelnen Empfehlungen überprüft und entsprechend neue Literatur recherchiert. Zusätzlich wurde Ende August 2023 in der Datenbank des G-BA nach abgeschlossenen Verfahren der Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) zu Verdauungskrankheiten recherchiert und Treffer von 2023 zu Medikamenten zu Morbus Crohn eingeschlossen.
- Insgesamt wurden 11 Empfehlungen und die dazugehörigen Hintergrundtexte überarbeitet [...] Alle anderen Empfehlungen der Leitlinie wurden durch die Steuergruppe geprüft und behalten ihre Gültigkeit [...] entsprechend mit geprüft 2023 gekennzeichnet.

LoE

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

Tab.3
Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence.

Question	Step 1 (Level 1[<u>*</u>])	Step 2 (Level 2[<u>*</u>])
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances[<u>**</u>]
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or <i>n</i> -of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, <i>n</i> -of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or <i>n</i> -of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial

Step 3 (Level 3[<u>*</u>])	Step 4 (Level 4[<u>*</u>])	Step 5 (Level 5)
Local non-random sample[<u>**</u>]	Case-series[<u>**</u>]	n/a
Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards[<u>**</u>]	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard"[<u>**</u>]	Mechanism-based reasoning
Cohort study or control arm of randomized trial[<u>*</u>]	Case-series or casecontrol studies, or poor quality prognostic cohort study[<u>**</u>]	n/a
Non-randomized controlled cohort/follow-up study[<u>**</u>]	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies[<u>**</u>]	Mechanism-based reasoning
Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)[<u>**</u>]	Case-series, case-control, or historically controlled studies[<u>**</u>]	Mechanism-based reasoning
Non -randomized controlled cohort/follow-up study[<u>**</u>]	Case-series, case-control, or historically controlled studies[<u>**</u>]	Mechanism-based reasoning

- GoR

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

Empfehlungsgrad (nur S3) ¹	Beschreibung	Syntax
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	Sollte
0	Empfehlung offen	kann

¹ Der Empfehlungsgrad sowie der Evidenzgrad werden nur bei evidenz-basierten Empfehlungen angegeben. Bei Expertenkonsensbasierten Empfehlungen erfolgt die Graduierung über soll/sollte/kann und über die in der Tabelle angegebenen Beschreibung.

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

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

Empfehlungen

EMPFEHLUNG 2.4 (GEPRÜFT 2023)

Vor der Einleitung einer Therapie mit Immunsuppressiva oder Biologika sollte eine chirurgische Intervention als Alternative geprüft werden. Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Kommentar: Komplexe Therapieempfehlungen sollten interdisziplinär mit einem auf CED spezialisierten Team kritisch diskutiert werden, um die möglichst beste Therapieoption für jede*n einzelne*n Patient*in zu evaluieren [...]. Vor der Einleitung einer immunsuppressiven Therapie müssen lokale Komplikationen wie Fisteln, Abszesse und Stenosen aber auch infektiologische Komplikationen ausgeschlossen werden. Beim Vorliegen einer der hier genannten Komplikationen muss in einer Nutzen-Risiko-Abwägung evaluiert werden, ob eine chirurgische und/oder interventionelle Behandlungsoption angezeigt ist und der medikamentösen Therapie überlegen ist. Unter diesen Umständen kann eine immunsuppressive Therapie

sogar auf Grund einer möglichen Aggravation septischer Komplikationen kontraindiziert sein [...]. Bei der Therapieentscheidung sollte nicht nur die Expertise des interdisziplinären Expertenteams berücksichtigt werden, sondern auch die Patient*innenpräferenz berücksichtigt werden [...].

EMPFEHLUNG 2.6 (GEPRÜFT 2023)

Bei Versagen der bisherigen Therapie sollten die Diagnosesicherheit geprüft, eine Re-Evaluierung der Erkrankungsaktivität und ein Ausschluss anderer Ursachen einer klinischen Verschlechterung erfolgen, sowie der Einsatz anderer, bisher nicht verwendeter Wirkprinzipien oder chirurgischer Therapieoptionen interdisziplinär diskutiert werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Ein Versagen der bisherigen Therapie sollte immer zu einer Re-Evaluierung der Erkrankung führen. Hierzu gehört die kritische Prüfung der Diagnosesicherheit, wie auch der Ausschluss infektiöser Komplikationen. Dies trifft vor allem für die steroidrefraktäre Situation zu, hier sollte eine Diagnostik auf *C. difficile*- und CMV-Infektionen bzw. Reaktivierungen erfolgen. Dies trifft insbesondere nach einer vorausgegangenen Antibiotikaeinnahme zu [138,139, 289]. Die Evaluierung der Erkrankungsaktivität sollte mit objektivierbaren Verlaufsparemtern (z. B. CRP, fäkales Calprotectin) erfolgen. Darüber hinaus sollte mittels entsprechender Bildgebung (primär Sonografie) geprüft werden, inwieweit Fisteln, Abszesse oder Stenosen vorliegen, welche den Schweregrad des Krankheitsbildes beeinflussen können. In Abhängigkeit der Ergebnisse sollen chirurgische Behandlungsoptionen mit den Patient*innen diskutiert werden. Ebenso sollte vor Veränderung der medikamentösen Therapie die Therapieadhärenz des*der Patient*in optimiert werden.

Sollte durch eine Dosisoptimierung (siehe 2.5) keine Remission erreicht werden, sollte der Einsatz eines bisher nicht verwendeten Wirkprinzips zum Einsatz kommen. **Auf Grund von fehlenden randomisierten Studien**, welche die Wirksamkeit der verschiedenen Wirkprinzipien (TNF- α -Antikörper, Ustekinumab, Vedolizumab) direkt miteinander vergleichen, gibt es **keine klare Empfehlung über die zu verwendende Therapiesequenz**.

Referenzen

- [138] Issa M, Vijayapal A, Graham MB et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 345–351
[139] Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA et al. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 339–344
[289] Siegmund B. Cytomegalovirus infection associated with inflammatory bowel disease. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2: 369–376.

Akuter Schub, hohe Krankheitsaktivität

EMPFEHLUNG 2.9 (GEPRÜFT 2023)

M. Crohn-Patient*innen mit Befall der Ileozökalregion und/ oder des rechtsseitigen Colons und hoher Entzündungsaktivität sollen initial mit systemisch wirkenden Steroiden behandelt werden. Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Patient*innen mit aktiver Colitis-Crohn sollen initial mit systemischen Glukokortikoiden behandelt werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, Konsens

Akuter Schub, Befall des oberen Gastrointestinaltraktes

EMPFEHLUNG 2.11 (MODIFIZIERT 2023)

M. Crohn-Patient*innen mit ausgedehntem Dünndarmbefall und/oder Befall des oberen GI-Traktes sollten initial mit systemisch wirkenden Steroiden behandelt werden (Evidenzgrad 2). Eine frühzeitige immunsuppressive Therapie oder Therapie mit TNF- α -Antikörpern (im Falle von Infliximab ist die Kombination mit Thiopurinen zu erwägen), Risankizumab, Upadacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab sollten erwogen werden (Evidenzgrad 3)*.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.

Akuter Schub, steroidrefraktärer Verlauf

EMPFEHLUNG 2.12 (MODIFIZIERT 2023)

Der steroidrefraktäre M. Crohn mit mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität sollte primär mit TNF- α -Antikörpern (im Falle von Infliximab ist die Kombination mit Thiopurinen zu erwägen), Risankizumab, Upadacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt werden (Evidenzgrad 3)*.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.

Hintergrund

Um ein rasches Therapieansprechen zu erreichen, sollten Patient*innen mit einem steroidrefraktären Erkrankungsverlauf mit **Biologika** behandelt werden. Studien, die die Effektivität von Biologika ausschließlich bei steroidrefraktären Patient*innen untersucht haben, liegen nicht vor. Mehrere Metaanalysen von randomisierten klinischen Studien belegen die Wirksamkeit von TNF- α -Antikörpern bei Patient*innen, die unzureichend auf Steroide oder Immunsuppressiva angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben [252, 258, 312–315]. Unter Einbeziehung von Certolizumab pegol wurde mit TNF- α -Antikörpern signifikant häufiger eine klinische Remission (RR 1,6; CI 1,17–2,36) bzw. ein klinisches Ansprechen (RR 1,43; 95 %-KI: 1,17–1,73) als mittels Placebo erreicht.

Isoliert betrachtet, war die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer klinischen Remission mittels Infliximab 3,7fach und für Adalimumab 2,9fach höher als durch Placebo. Die ergänzende Netzwerk-Metaanalyse konnte keinen Unterschied in der Wirksamkeit von Infliximab und Adalimumab darstellen, sodass eine Gleichwertigkeit angenommen und die Auswahl des Präparates nach individuellen Kriterien getroffen werden kann [316]. Zudem konnte für ein Infliximab-Biosimilar (CT-P13) kürzlich die nicht-Unterlegenheit der Therapiefortsetzung als subkutane Gabe gegenüber der intravenösen Gabe (nach 2 initialen intravenösen Applikationen) gezeigt werden [317, 318].

In der SONIC-Studie, die jedoch auch nicht die steroidrefraktäre Situation adressierte, wurde eine **Kombinationstherapie von Infliximab und Azathioprin mit der jeweiligen Monotherapie** verglichen. In die Studie wurden 508 Patient*innen, die bislang keine Therapie mit Immunsuppressiva bzw. TNF- α -Antikörpern erhalten hatten, eingeschlossen. Eine steroidfreie Remission nach 26 Wochen wurde mit der Kombinationstherapie bei 56,8 % der Patient*innen erreicht, mit einer Infliximab-Monotherapie bei 44,4 % und mit einer Azathioprin-Monotherapie bei 30,0 % der Patient*innen [105]. Nach einer Vortherapie mit Immunsuppressiva oder TNF- α -Antikörpern zeigte hingegen eine metaanalytische Auswertung von 11 RCT, die bis 2008 publiziert worden waren, keine höhere Effektivität der Kombinationstherapie in der Remissionsinduktion.

Einer randomisierten klinischen Studie zufolge führt die **Kombination von Adalimumab und Azathioprin** nicht zu einer gesteigerten Remissionsrate nach 26 Therapiewochen (Monotherapie: 71,8 %, Kombinationstherapie 68,1 %, $p = 0,63$) [319]. Auch in einer Metaanalyse von vier RCT konnte kein positiver Effekt bzgl. der Remissionsrate nach bis zu 12 Wochen gezeigt werden (OR: 1,11; 95 %-KI: 0,72–1,73; $p = 0,64$), so dass eine Kombinationstherapie von Adalimumab mit einem Immunsuppressivum in der primären Biologikatherapie nicht empfohlen werden kann [320, 321]. Zudem fand eine RCT bei 126 Patient*innen mit M. Crohn auch keine Reduktion des Therapieversagens mittels der Kombinationstherapie von Infliximab und Methotrexat gegenüber der Infliximab-Monotherapie nach 50 Wochen [322].

Die Entscheidung für oder gegen eine Kombinationstherapie sollte daher individuell getroffen werden, wobei der mögliche Vorteil einer solchen Therapie (z. B. niedrigere Frequenz von ADA) gegen vermehrte Komplikationen der Kombinationstherapie (insbesondere vermehrte Infektionen) abgewogen werden muss [323,324].

Die Effektivität und Sicherheit der Therapie mit **Ustekinumab** und **Vedolizumab** konnte in randomisierten klinischen Studien sowie in nachfolgenden Metaanalysen demonstriert werden [325–331]. Für Ustekinumab wurde in der ECCO-Leitlinie zur Therapie des M. Crohn aus drei RCT ein RR von 1,76 (95 %-KI: 1,4–2,22) für das Erreichen einer klinischen Remission vs. Placebo kalkuliert [291]. Für Vedolizumab betrug das sich aus ebenfalls drei RCT ergebende RR 2,01 (95 %-KI: 1,5–2,71) [291]. Zwischenzeitlich wurde die Effektivität beider Substanzen in systematischen Reviews und Metaanalysen von Kohortenstudien aus der täglichen klinischen Praxis bestätigt [332–335]. Eine Metaanalyse von fünf RCT zur Therapie von Patient*innen mit TNF- α -Antikörper-refraktärem M. Crohn fand keine Unterschiede zwischen Ustekinumab und Vedolizumab bzgl. der Induktion einer klinischen Remission oder des klinischen Ansprechens [336]. Eine 2020 publizierte Metaanalyse von sechs randomisierten kontrollierten Studien und 27 Kohortenstudien bei CED-Patient*innen zeigte, dass die Addition eines Immunsuppressivums zu einer Therapie mit Vedolizumab oder Ustekinumab die Häufigkeit eines klinischen Ansprechens bzw. einer klinischen Remission nicht steigert, sodass eine Kombinationstherapie in der Regel nicht empfohlen wird [262].

Durch einen indirekten Vergleich im Rahmen einer Netzwerk-Metaanalyse aus dem Jahr 2018 wurde für Biologika-naive Patient*innen die Therapie mit Infliximab und Adalimumab hinsichtlich des Erreichens einer klinischen Remission als gut geeignet bewertet.

Für Patient*innen mit einer vorherigen TNF- α -Antikörper-Therapie wurden wiederum **Adalimumab** und **Ustekinumab** als am vermutlich wirksamsten bewertet [263]. Derartige indirekte Analysen sollten jedoch mit großer Vorsicht interpretiert werden und können in **Ermangelung aussagekräftiger direkter Vergleiche („head-to head“)** allenfalls Hinweise auf die unterschiedliche Effektivität der betrachteten Substanzen geben. **Die Auswahl einer Therapie sollte sich daher an individuellen Charakteristika der Patient*innen (z. B. Prädiktoren des Erkrankungsverlaufes, Wirkungen und Nebenwirkungen früherer Therapien, EIM, Fisteln) und den gemeinsam definierten Therapiezielen orientieren.**

Upadacitinib wurde ebenfalls in der Remissionsinduktion in den Zulassungsstudien (U-EXCEL und U-EXCEED) mit Placebo verglichen. In der U-EXCEED-Studie konnten auch Patient*innen mit > 1 Therapieversagen eingeschlossen werden. Unter der Induktionsdosis von 45mg Upadacitinib/Tag erreichten 49,5 % versus 29,1 % in U-EXCEED und 38,9 % versus 21,1 % in der U-EXCEL-Studie eine klinische Remission in Woche 12 ($p < 0,001$ für alle Vergleiche) [337]. Patienten, die ein Ansprechen in Woche 12 zeigten, wurden randomisiert für die Erhaltungsstudie (U-ENDURE). In Woche 52 hatte mehr Patient*innen, die entweder 15 mg (37,3 %) oder 30mg (47,6 %) Upadacitinib/Tag erhielten, eine klinische Revision als in der Placebogruppe (15,1 %). In Bezug auf Nebenwirkungen traten insbesondere bei den 45 mg und 30mg/Tag Dosierungen vermehrt Herpes zoster, hepatische Veränderungen sowie Neutropenien auf im Vergleich zu den Placebogruppen. Daten, die auf ein erhöhtes Malignitätsrisiko hinweisen existieren für Upadacitinib nicht.

In einem im März 2023 veröffentlichten Rote-Hand Brief wurde auf **Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit dem Einsatz von JAK-Inhibitoren hingewiesen**. Grundlage der Sicherheitswarnung sind in erster Linie Daten aus der bei Patienten mit rheumatoider Arthritis durchgeführten ORAL Surveillance Studie, bei der bei älteren RA-Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor und Komedikation mit Methotrexat eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE), schwerwiegenden Infektionen, venösen Thromboembolien (VTE) und Mortalität im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren beobachtet wurde (siehe dazu Ytterburg et al, NEJM 2022). Diese Risiken wurden von der EMA als Klasseneffekte und als relevant für alle zugelassenen JAKi-Indikationen bei entzündlichen Erkrankungen betrachtet, also auch für alle bei CED zum Einsatz kommenden JAK-Inhibitoren Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib. Der Inhalt der Warnung sieht vor, dass bei Patienten JAKi nur angewendet werden sollten, wenn keine geeigneten alternativen Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen: Im Alter von 65 Jahren oder älter, Raucher oder ehemalige Langzeitraucher, Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen. Bei Patienten mit anderen als den aufgeführten VTE-Risikofaktoren sollten JAKi mit Vorsicht angewendet werden. Regelmäßige Hautuntersuchungen werden bei allen Patienten empfohlen. Verordnende Ärzte sollten mit den Patienten die Risiken besprechen, die mit der Anwendung von JAKi verbunden sind. Die im Rahmen der Oral Surveillance Studie bei Patienten mit RA beobachteten Nebenwirkungen konnten für Patienten mit Colitis ulcerosa in den bisher vorliegenden Studien und auch in Post-Marketing-Registerstudien nicht beobachtet werden, so dass denkbar ist, dass die beobachteten Daten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nicht auf Patienten mit CED übertragbar sind. Nichtsdestotrotz sollte der Einsatz der JAKi unter den oben genannten Aspekten mit der gebotenen Vorsicht erfolgen und weitere klinische Daten im Indikationsbereich Colitis ulcerosa gesammelt werden.

Risankizumab ist der erste anti-p19-Antikörper, der in der Therapie des Morbus Crohn zugelassen wurde. In zwei Induktionsstudien, der ADVANCE und der MOTIVATE Studie [338] wurde die Wirksamkeit von Risankizumab bei Patient*innen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn untersucht, wobei die Patient*innen in der MOTIVATE-Studie mehr Vorthapien erfahren hatten. Die Remissionsinduktion erfolgte mit einer intravenösen Gabe von entweder 600mg oder 1200mg Risankizumab in den Wochen 0, 4 und 8. In der ADVANCE-Studie betrug die klinische Remission (CDAI) in Woche 12 45 % (95 % CI 12–29) mit 600mg Risankizumab und 42 % (95 % CI 8–25) mit 1200mg Risankizumab versus 25 % bei Placebo. Es wurden keine relevanten Nebenwirkungen beobachtet. Für die Erhaltungsstudie FORTIFY [339] erfolgte bei Patient*innen mit einem klinischen Ansprechen nach der Induktion die Rerandomisierung. In der FORTIFY-Studie erhielten die Patient*innen entweder 180mg oder 360mg Risankizumab oder Placebo alle 8 Wochen. In Woche 52 wurde die klinische Remission bei 52 % der Patient*innen mit 360mg Risankizumab versus 41 % der Placebogruppe erreicht. Eine größere Rate an Remission (CDAI) wurden ebenso bei der Gruppe mit 180 mg Risankizumab (55 %). Jedoch konnte bei der 180mg Gruppe bei den Endpunkten Stuhlfrequenz, abdominelle Schmerzen keine statistische Signifikanz erreicht werden. Die Adverse Events waren zwischen allen Gruppen vergleichbar und waren insbesondere durch eine Verschlechterung des Morbus Crohn, Arthralgien und Kopfschmerzen bedingt.

Referenzen

- [105] Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383–1395
- [252] Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323–333
- [258] Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029–1035
- [263] Singh S, Fumery M, Sandborn WJ et al. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 394–409
- [312] Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003574. doi:10.1002/14651858.CD003574.pub2
- [313] Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006893. doi:10.1002/14651858.CD006893
- [314] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–1549
- [315] Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829–838
- [316] Stidham RW, Lee TC, Higgins PD et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1349–1362
- [317] Schreiber S, Ben-Horin S, Leszczyszyn J et al. Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2021; 160: 2340–2353
- [318] Ben-Horin S, Leszczyszyn J, Dudkowiak R et al. OP24 A novel subcutaneous infliximab (CT-P13): 1-year results including switching results from intravenous infliximab (CT-P13) in patients with active Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2020; 14: 021–022
- [319] Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 1259–1266
- [320] Jones JL, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L et al. Effects of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Crohn's Disease: A Meta-analysis of Placebo-controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2233–2240 e1-2
- [321] Kopylov U, Al-Taweel T, Yaghoobi M et al. Adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1632–1641
- [322] Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 681–688 e1
- [323] Kirchesner J, Lemaitre M, Carrat F et al. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2018; 155: 337–346 e10
- [324] Marehbian J, Arrighi HM, Hass S et al. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2524–2533
- [325] Feagan BG, Greenberg GR, Wild G et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1370–1377
- [326] Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1946–1960

- [327] MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R et al. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD007572
- [328] Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1130–1141
- [329] Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–721
- [330] Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 1519–1528
- [331] Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 147: 618–627 e3
- [337] Loftus EV Jr., Panés J, Lacerda AP et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 1966–1980
- [338] D'Haens G, Panaccione R, Baert F et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet* 2022; 399: 2015–2030

Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, Germino R, Menon S, Sun Y, Wang C, Shapiro AB, Kanik KS, Connell CA; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927. PMID: 35081280.

STATEMENT 2.13 (GEPRÜFT 2023)

Bei einem isolierten Befall der Ileozökalregion, kurzer Anamnese und fehlendem Ansprechen auf Steroide ist das operative Vorgehen (Ileozökalresektion) verglichen mit der Therapie mit Infliximab als gleichwertig anzusehen.

Expertenkonsens, Konsens

Klug Entscheiden

Hintergrund

Trotz der breiten Einführung verschiedenster immunsuppressiver Therapieansätze in den letzten Jahrzehnten hat sich die Rate an chirurgischen Interventionen im Langzeitverlauf der Erkrankung nicht signifikant verändert [340, 341]. Retrospektive Studien konnten zeigen, dass die frühzeitige chirurgische Therapie bei Patient*innen mit einem isolierten Befall der Ileozökalregion zwar die Re-Operationsrate im Langzeitverlauf nicht entscheidend beeinflussen kann, jedoch mutmaßlich die Notwendigkeit einer Antikörper-basierten Therapie und das Gesamtrisiko einer erneuten chirurgischen Intervention im weiteren Krankheitsverlauf reduziert [342–348]. Die Evidenz zur früh-elektiven Ileozökalresektion bei der limitierten Ileitis terminalis Crohn konnte in jüngster Vergangenheit durch prospektive randomisierte Studien weiter ausgebaut werden. Eine hohe Aussagekraft hat eine im Jahre 2017 publizierte randomisierte Multicenter-Studie (LIRIC Trial), die die laparoskopische Ileozökalresektion mit einer Monotherapie mit Infliximab bei der Ileitis terminalis Crohn verglich [349]. Hierzu wurden Patient*innen mit nicht-stenosierendem Ileozökalbefall und Versagen einer mindestens 3-monatigen immunsuppressiven Therapie 1:1 in die jeweiligen Behandlungsarme randomisiert. Primärer Endpunkt der Studie war die krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen mittels „Inflammatory Bowel Disease Questionnaire“ (IBDQ) 12 Monate nach der jeweiligen Intervention. Sekundäre Endpunkte beinhalteten die allgemeine Lebensqualität, die Dauer der Krankschreibung, die Morbidität sowie das „body image“ und kosmetische Aspekte. Die Ergebnisse zeigen, dass die Gruppe mit primärer Ileozökalresektion 12 Monate nach Intervention zwar keine signifikante, aber im Trend bessere Lebensqualität aufweist bei nicht erhöhter Komplikationsrate (Morbidität). Der einzige signifikante Unterschied zu Gunsten der Infliximab-Gruppe war die niedrige Anzahl an Krankentagen (3,4 vs. 1,4 Tage, $p < 0,0001$). Jedoch konnte gezeigt werden, dass mehr als ein Drittel der Patient*innen (37 %), die initial mit Infliximab therapiert wurden, im weiteren Verlauf weniger Jahre (medianes Follow-up: 48 Monate) trotzdem eine Ileozökalresektion benötigten. Dahingegen bedurfte nur jeder 4. Patient (26 %) der primären Operationsgruppe eine TNF- α -Antikörpertherapie.

Zwischenzeitlich wurden von den 134 der initial 143 eingeschlossenen Patient*innen im „LIRIC Trial“ auch Langzeitdaten (medianes Follow-up: 63,5 Monate) erhoben [350] und der positive Effekt der primären chirurgischen Therapie beim isolierten Ileozökalbefall bestätigt. In der primären Resektionsgruppe

benötigten nur 18 von 69 Patient*innen (26 %) eine TNF- α -Antikörpertherapie, 15 Patient*innen hatten gar keine Crohnspezifische Therapie (22 %) und 14 Patient*innen erhielten ausschließlich eine Sekundärprophylaxe mit Immunsuppressiva (20 %). Keiner der Patient*innen im Behandlungsarm der primären chirurgischen Therapie benötigte einen weiteren chirurgischen Eingriff. Anders in der Infliximab-Gruppe: hier benötigten 31 von 65 Patient*innen (48 %) im weiteren Nachbeobachtungszeitraum eine chirurgische Therapie auf Grund des M. Crohn. Die anderen 34 Patient*innen führten entweder die TNF- α -Antikörpertherapie fort oder wechselten auf ein anderes Präparat oder mussten sogar die Therapie eskalieren. Auf Grundlage dieser neuen Evidenzlage sollte bei einem isolierten Crohn-Befall in der Ileozökalregion die chirurgische Resektion als gleichwertige Alternative zur medikamentösen Therapie betrachtet werden und Patient*innen dementsprechend über beide Therapiemöglichkeiten aufgeklärt werden.

Referenzen

- [340] Burisch J, Kiudelis G, Kupcinkas L et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut* 2019; 68: 423–433
- [341] Wong DJ, Roth EM, Feuerstein JD et al. Surgery in the age of biologics. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2019; 7: 77–90
- [342] An V, Cohen L, Lawrence M et al. Early surgery in Crohn's disease a benefit in selected cases. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 492–500
- [343] Aratari A, Papi C, Leandro G et al. Early versus late surgery for ileocaecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1303–1312
- [344] de Buck van Overstraeten A, Eshuis EJ, Vermeire S et al. Short- and medium-term outcomes following primary ileocaecal resection for Crohn's disease in two specialist centres. *Br J Surg* 2017; 104: 1713–1722
- [345] Golovics PA, Lakatos L, Nagy A et al. Is early limited surgery associated with a more benign disease course in Crohn's disease? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7701–7710
- [346] Latella G, Cocco A, Angelucci E et al. Clinical course of Crohn's disease first diagnosed at surgery for acute abdomen. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 269–276
- [347] Lee JM, Lee KM, Kim JS et al. Postoperative course of Crohn disease according to timing of bowel resection: Results from the CONNECT Study. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0459
- [348] Ryan EJ, Orsi G, Boland MR et al. Meta-analysis of early bowel resection versus initial medical therapy in patient's with ileocolonic Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2020; 35: 501–512
- [349] Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 785–792
- [350] Stevens TW, Haasnoot ML, D'Haens GR et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: retrospective long-term follow-up of the LIRIC trial. *Lancet Gastroenterol sHepatol* 2020; 5: 900–907

EMPFEHLUNG 2.17 (MODIFIZIERT 2023)

Patient*innen mit einem steroidabhängigen M. Crohn sollten mit Thiopurinen, MTX oder einem TNF- α -Antikörper (im Falle von Infliximab ist die Kombination mit Thiopurinen zu erwägen), Risankizumab, Upadacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt werden (Evidenzgrad 3)*.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.

Hintergrund

Gemäß der Definition der ECCO-Leitlinie liegt ein steroidabhängiger Verlauf bei Patient*innen vor, die innerhalb von drei Monaten nach Beginn einer Steroidtherapie die Dosis nicht unter ein Prednisolonäquivalent von 10mg pro Tag (oder Budesonid auf unter 3 mg/Tag) reduzieren können, ohne dass die Krankheitsaktivität wieder zunimmt, die einen erneuten Schub innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen der Steroide erfahren oder mehr als einer Steroidtherapie pro Jahr bedürfen [263]. Azathioprin (2,0–2,5mg/kg KG/Tag) bzw. 6-Mercaptopurin (1,0–1,5mg/ kg KG/Tag) sind zur Remissionsinduktion

mangels Effektivität nicht geeignet, wirken jedoch remissionserhaltend und weisen einen steroideinsparenden Effekt auf [372, 373]. In der gepoolten Analyse von sechs Studien (489 Teilnehmer*innen) konnte durch Azathioprin (1,0–2,5mg/kg KG) nach 6–18 Monaten eine Remissionserhaltung in 73 % gegenüber 62 % durch Placebo erreicht werden [372]. Eine langsame Dosissteigerung bis zum Erreichen der therapeutischen Dosierung kann (insbesondere gastrointestinale) Nebenwirkungen, nicht aber die Pankreatitis vermeiden, wohingegen die sofortige Gabe der vollen therapeutischen Dosis möglicherweise zu einem rascheren Wirkungseintritt führt [374].

Methotrexat stellt bei einem steroidabhängigen Erkrankungsverlauf eine geeignete Alternative zu Thiopurinen dar. Die Therapie wird zumeist in einer Dosierung von 25mg/Woche über die Dauer von 16 Wochen eingeleitet, und nachfolgend in einer Dosis von 15mg/Woche fortgesetzt [375–378]. In der Induktionstherapie einer RCT erreichten 39,4 % der Patient*innen mittels MTX (initiale Komedikation von 20mg Prednisolon) eine Remission (Placebo 19,1 %). Bei 65 % der Patient*innen, die eine klinische Remission erreicht hatten, konnte diese nach 40 Wochen aufrechterhalten werden, was in der Placebogruppe nur bei 39 % der Patient*innen gelang [375, 376]. Zur Reduktion potentieller Nebenwirkungen sollte am Tag nach der Applikation Folsäure (z. B. in einer Dosierung von 5 mg) substituiert werden. Eine subkutane Applikation ist einer intramuskulären Gabe gleichwertig, eine orale Therapie sollte wegen der unsicheren Bioverfügbarkeit jedoch vermieden werden. Bei beiden Immunsuppressiva sollte die Wirksamkeit gegenüber einer erhöhten Rate von Nebenwirkungen abgewogen werden [372, 378].

Studien mit Biologika, die ausschließlich Patient*innen mit einem steroidabhängigen Verlauf eingeschlossen haben, liegen nicht vor. Die Wirksamkeit von Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab und Vedolizumab wurde jedoch bei Patient*innen mit moderatem bis schwerem M. Crohn mit unzureichendem Ansprechen oder bei Intoleranz einer konventionellen Therapie (Steroide u./o. Immunsuppressiva) gezeigt. Die genannten Substanzen waren bzgl. der Remissionsinduktion und -erhaltung sowohl bei Biologika-naiven als auch Biologika-erfahrenen Patient*innen effektiv. Details zur Wirksamkeit der verschiedenen Biologika wurden unter der Empfehlung 2.10 dargestellt [252, 258, 312–314, 316, 326–330]. Direkte Vergleichsstudien der hier dargestellten Präparate (Immunsuppressiva und Biologika) liegen derzeit ebenfalls nicht vor. Die bisher vorliegenden Studien zu Upadacitinib und Risankizumab wurde oben unter dem Abschnitt akuter Schub, therapierefraktärer Verlauf ausgeführt.

Referenzen

- [252] Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323–333
- [258] Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029–1035
- [312] Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003574. doi:10.1002/14651858.CD003574.pub2
- [313] Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006893. doi:10.1002/14651858.CD006893
- [314] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–1549
- [316] Stidham RW, Lee TC, Higgins PD et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1349–1362
- [326] Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1946–1960
- [327] MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R et al. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD007572
- [328] Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1130–1141
- [329] Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–721
- [330] Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 1519–1528
- [372] Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD000067. doi:10.1002/14651858.CD000067.pub3
- [373] Chande N, Townsend CM, Parker CE et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD000545

- [374] Bastida Paz G, Nos Mateu P, Aguas Peris M et al. [Optimization of immunomodulatory treatment with azathioprine or 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 511–516
- [375] Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627–1632
- [376] Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292–297
- [377] McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ et al. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD003459. doi:10.1002/14651858.CD003459.pub4
- [378] Patel V, Wang Y, MacDonald JK et al. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD006884. doi:10.1002/14651858.CD006884.pub3

Remissionserhaltung, einschließlich prä- und postoperativer Therapie

EMPFEHLUNG 3.2 (GEPRÜFT 2023)

Die Indikation zur remissionserhaltenden Therapie, die Wahl des anzuwendenden Medikamentes und die Dauer der Therapie sollte unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs, des spezifischen Risikoprofils, der Vortherapien und der Patient*innenpräferenz festgelegt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.5 (GEPRÜFT 2023)

Systemische Steroide sollen nicht zur Remissionserhaltung eingesetzt werden.
Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Klug Entscheiden

EMPFEHLUNG 3.6 (MODIFIZIERT 2023)

Nach einer Remissionsinduktion sollte in Abhängigkeit von der remissionsinduzierenden Substanz und der Krankheitsvorgeschichte eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin (Evidenzgrad 2), MTX (Evidenzgrad 2), Risankizumab (Evidenzgrad 2), TNF- α -Antikörpern (Evidenzgrad 1), Upadacitinib (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 1) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) durchgeführt werden*.

*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Azathioprin und 6-Mercaptopurin werden als Thiopurin- Analoga zusammengefasst. Azathioprin wird nicht-enzymatisch in 6-Mercaptopurin umgewandelt. Zur Wirksamkeit der Thiopurine gibt es einen Cochrane Systematic Review aus dem Jahr 2009 [427]. In dieser Metaanalyse von zwei randomisierten kontrollierten Studien, die Azathioprin und Placebo verglichen [428, 429], war die Azathioprin-Therapie signifikant effektiver als eine Placebo-Therapie (RR: 0,21; 95 %-KI: 0,06–0,68). Die Effekte der remissionserhaltenden Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin bei steroidabhängigen M. Crohn-Patient*innen wurden auch in einer weiteren Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2015 untersucht [372]. In diese Cochrane-Analyse wurden insgesamt 489 mit Azathioprin behandelte Patient*innen aus sechs Studien eingeschlossen. Azathioprin war dabei der Therapie mit Placebo in der Remissionserhaltung steroidabhängiger M. Crohn-Patient*innen überlegen (RR: 1,19; 95 %-KI: 1,05–1,34). Das Risiko schwerer

Nebenwirkungen war allerdings in der Thiopurin-Gruppe mit 9 % gegenüber 2,9 % in der Placebo-Gruppe deutlich höher.

Im Hinblick auf die Hypothese, dass eine frühe Einleitung einer Thiopurin-Therapie den Krankheitsverlauf günstig modifizieren könne, sind zwei prospektive Studien von Interesse: AZTEC [430] und RAPID [431]. Die Häufigkeit für eine klinische oder klinische und steroidfreie Remission in der AZTEC-Studie waren zwischen den mit Azathioprin behandelten Patient*innen und der Placebo-Gruppe identisch. Schwere Nebenwirkungen traten aber in der Azathioprin-Gruppe mit 20,6 % gegenüber 11,1 % in der Placebo-Gruppe vermehrt auf (RR: 1,85, 95 %-KI: 0,8–4,29). Daraus folgt die Empfehlung, nicht pauschal frühzeitig eine Thiopurin-Therapie einzuleiten, da dann sicherlich auch bei manchen Patient*innen eine Übertherapie, die dann mit zusätzlichen Nebenwirkungen verbunden wäre, durchgeführt würde. Hingewiesen sei auf die fehlende Zulassung für 6-Mercaptopurin zur Behandlung der CED in Deutschland. Auch zur Therapie von Methotrexat in der Remissionserhaltung beim M. Crohn gibt es einen Cochrane Systematic Review, der 2009 publiziert wurde [432] und zunächst drei Studien einschloss [375, 433, 434]. Allerdings erfüllte nur eine Studie [375] alle Kriterien, um in der Analyse berücksichtigt zu werden. In dieser Studie mit 76 Patient*innen zeigte sich eine Signifikanz in der Remissionserhaltung für Methotrexat gegenüber Placebo (RR: 1,67; 95 %-KI: 1,05–2,67).

Aufgrund der deutlich geringeren Datenlage im Vergleich zu den Thiopurinen kommt die Remissionserhaltung mit Methotrexat nur bei einer Unverträglichkeit oder Ineffektivität von Thiopurinen in Frage. Zusätzlich ist zu bemerken, dass in den Studien nur die parenterale MTX-Anwendung (i. m. oder s. c.) eine ausreichende Signifikanz zum Erreichen einer Remission zeigte [376].

Zur Effektivität von TNF- α -Antikörpern in der remissionserhaltenden Therapie des M. Crohn gibt es drei Metaanalysen einschließlich eines Cochrane Reviews [313, 435, 436]. Die aktuellste Metaanalyse zur Wirkung von TNF- α -Antikörpern zum Remissionserhalt [436] umfasst insgesamt 1390 M. Crohn-Patient*innen. Der positive Effekt der TNF- α -Antikörper war dabei statistisch signifikant (RR: 0,71; 95 %-KI: 0,65–0,76). In der neuesten Metaanalyse von Stidham et. al. wurden nochmals fünf Studien zur Wirkung von TNF- α -Antikörpern zwischen 2002–2007 zusammengefasst. Es fand sich ein ähnliches Ergebnis mit dem Nachweis einer sicheren Effektivität eines TNF- α -Antikörpers in der remissionserhaltenden Therapie [316]. Zusammenfassend findet sich eine klare Evidenz dafür, dass Infliximab, Adalimumab und Certolizumab Pegol in der remissionserhaltenden Therapie effektiv sind. Infliximab und Adalimumab sind in den meisten Ländern zugelassen, während Certolizumab Pegol nur in der Schweiz und den USA zur M. Crohn-Therapie zugelassen ist.

Ebenso wie die TNF- α -Antikörper zeigte sich auch Vedolizumab als Monotherapie mit einer Infusion von 300 mg Vedolizumab alle acht Wochen im Vergleich zu einer Placebo-Therapie in der Remissionserhaltung im Hinblick auf eine klinische Remission und eine steroidfreie Remission (RR: 2,00; 95 %-KI: 1,11–3,61) deutlich überlegen [329]. Das Auftreten von Nebenwirkungen gegenüber Placebo war dabei nicht erhöht (RR: 1,21; 95 %-KI: 0,73–2,00). Daten zu Patient*innen mit Colitis ulcerosa zeigen, dass Vedolizumab s. c. (108mg alle 2 Wochen) nach einer i. v. Induktionstherapie ähnlich effektiv und sicher ist wie die etablierte intravenöse Behandlung [437]. Wahrscheinlich können diese Ergebnisse auch auf Patient*innen mit M. Crohn übertragen werden (s. u.). Ustekinumab ist ebenfalls für die remissionserhaltende Therapie des M. Crohn zugelassen. Dieses basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie von Feagan et. al. [326]. Nach einem Jahr waren 51 % der Patient*innen, die s. c. Ustekinumab erhielten in einer klinischen Remission verglichen mit 35,9 % in der Placebo-Gruppe (RR: 1,42; 95 %-KI: 1,10–1,84). Schwere unerwünschte Ereignisse waren in der Ustekinumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe nicht signifikant erhöht.

Zusätzlich wurden in 2022 und 2023 Risankizumab aus der Gruppe der IL23-p19 Inhibitoren [338] und Upadacitinib aus der Gruppe der Januskinase-Inhibitoren [337] für die remissionserhaltende Therapie des Morbus Crohn zugelassen.

Bei der Auswahl der remissionserhaltenden Therapie sind die Schwere des Verlaufs und individuelle Patientenfaktoren unter der Berücksichtigung des Risikopotentials der Medikamente im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen zu berücksichtigen (siehe hierzu die ergänzende Diskussion möglicher Risikofaktoren bei den Empfehlungen 2.12 und 5.30).

Vedolizumab und das Infliximab-Biosimilar CT-P13 erhielten 2020, neben den bisherigen iv.-Formulierungen, jeweils auch als s. c.-Formulierung die Marktzulassung. Die vorliegenden Studien zu s. c.-Infliximab [318, 438, 439] und s. c.-Vedolizumab [437, 440] sprechen für eine vergleichbare Wirksamkeit im Vergleich zu den jeweiligen i. v.-Präparationen. Zusätzlich ergeben sich für s. c.-Infliximab Hinweise auf eine geringere Bildung von neutralisierenden Antikörpern (ADA), was ggf. zu höheren Effektivitätsraten für s. c.-Infliximab gegenüber i. v.-Infliximab führen könnte. Hier sind noch größere Untersuchungen mit längerer Nachverfolgung zur sicheren Beurteilung notwendig. Anaphylaktoide Reaktionen wurden in den bisherigen Untersuchungen bei s. c.-Infliximab nicht beschrieben.

[...]

In der klinischen Praxis werden häufig auch Aminosalicylate zur remissionserhaltenden Therapie beim M. Crohn verwendet [450]. In einem Cochrane Systematic Review [451] konnte in der primären

Gesamtbetrachtung der Mesalazin Studien (intention to treat- Prinzip) keine Effektivität für Mesalazin in der Remissionserhaltung nachgewiesen werden. Wenn nur die Teilnehmer*innen, die die Studien abgeschlossen hatten (per protocol (PP)-Analyse) berücksichtigt wurden, zeigte sich für sechs Studien mit einer Laufzeit von 12 Monaten ein signifikanter Effekt für Mesalazin (RR: 0,74; 95 %-KI: 0,57–0,96). Eine weitere Metaanalyse von Steinhart et. al. [452] fand bei einer etwas unterschiedlichen Auswahl der Arbeiten auch in der PP-Analyse einen signifikanten therapeutischen Vorteil für Mesalazin gegenüber Placebo (OR: 0,70; 95 %-KI: 0,52–0,93). Die NNT (number needed to treat) in dieser Metaanalyse für Mesalazin betrug 16. In einer weiteren Metaanalyse von Ford [453] mit 11 unterschiedlichen Studien ergab sich keine signifikante Wirksamkeit von Mesalazin in der Remissionserhaltung (RR: 0,4; 95 %-KI: 0,87–1,01). Wenn allerdings in dieser Metaanalyse wieder die PP-Analyse vorgenommen wurden, fand sich ein signifikanter Vorteil von Mesalazin gegenüber Placebo in der Remissionserhaltung (RR: 0,79; 95 %-KI: 0,66–0,95). Eine neuere Cochrane-Analyse von Akobeng et. al. aus 2016 [454] zeigte bei 11 Placebo-kontrollierten Studien mit 1–4g Mesalazin/Tag keinen signifikanten Unterschied bezüglich einer Remissionserhaltung.

Betrachtet man somit zusammenfassend die Bedeutung von Mesalazin in der Remissionserhaltung, sind die Ergebnisse nicht eindeutig. Metaanalysen ergeben nicht durchgehend eine Wirksamkeit, wohingegen einzelne Analysen (PP) jedoch einen Vorteil der Therapie zeigen [455]. Das Problem aller dieser Studien dürfte sein, dass hier die gesamte Bandbreite aller M. Crohn-Patient*innen in diese Studien zur Remissionserhaltung eingeschlossen wurden. [...]

Zusammenfassend ist angesichts des Verhältnisses von Nutzen, Risiken und Kosten derzeit keine ausreichende Basis für eine remissionserhaltende Therapie bei allen Patient*innen zu sehen. Die Indikation zur remissionserhaltenden Therapie, die Wahl der anzuwendenden Medikamente und die Dauer der Therapie werden unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs, des spezifischen Risikoprofils und der Patient*innenpräferenz festgelegt. [...]

Referenzen

- [318] Ben-Horin S, Leszczyszyn J, Dudkowiak R et al. OP24 A novel subcutaneous infliximab (CT-P13): 1-year results including switching results from intravenous infliximab (CT-P13) in patients with active Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2020; 14: 021–022
- [372] Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD000067. doi:10.1002/14651858.CD000067.pub3
- [375] Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627–1632
- [376] Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292–297
- [427] Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD000067. doi:10.1002/14651858.CD000067.pub2
- [428] Lemann M, Mary JY, Colombel JF et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128: 1812–1828
- [429] O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J et al. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet* 1978; 2: 955–957
- [430] Panes J, Lopez-Sanroman A, Bermejo F et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 766–774 e1
- [431] Cosnes J, Bourrier A, Laharie D et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013; 145: 758–765 e2
- [432] Patel V, Macdonald JK, McDonald JW et al. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD006884. doi:10.1002/14651858.CD006884.pub2
- [433] Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J et al. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1227–1233
- [434] Oren R, Moshkowitz M, Odes S et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2203–2209
- [435] Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 644–653
- [436] Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644–659
- [437] Sandborn WJ, Baert F, Danese S et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 562–572 e12

- [438] Hupe M, Riviere P, Nancey S et al. Comparative efficacy and safety of vedolizumab and infliximab in ulcerative colitis after failure of a first subcutaneous anti-TNF agent: a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 852–860
- [440] Chen C, Rosario M, Polhamus D et al. DOP16 An evaluation of the exposure–efficacy relationship for subcutaneous vedolizumab maintenance treatment of Crohn’s disease: Pharmacokinetic findings from VISIBLE 2. *Journal of Crohn’s and Colitis* 2020; 14: 056–057
- [441] European Medicines Agency: Guideline on similar biological medicinal products. Zugriff am 23.10.2014 unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf
- [442] Park W, Hrycaj P, Jeka S et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1605–1612
- [443] Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P et al. A randomised, double-blind, parallelgroup study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1613–1620
- [449] Kruis W, Katalinic A, Klugmann T et al. Predictive factors for an uncomplicated long-term course of Crohn’s disease: A retrospective analysis. *J Crohns Colitis* 2012. doi:10.1016/j.crohns.2012.10.012
- [450] Bokemeyer B, Hardt J, Huppe D et al. Clinical status, psychosocial impairments, medical treatment and health care costs for patients with inflammatory bowel disease (IBD) in Germany: An online IBD registry. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 355–368
- [452] Steinhart AH, Forbes A, Mills EC et al. Systematic review: the potential influence of mesalazine formulation on maintenance of remission in Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1389–1399
- [453] Ford AC, Kane SV, Khan KJ et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn’s disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 617–629 [454] Akobeng AK, Zhang D, Gordon M et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn’s disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9: CD003715
- [455] National Institute for Health and Clinical Excellence NCGC. Crohn’s disease. Management in adults and children. 2012

EMPFEHLUNG 3.7 (GEPRÜFT 2023)

Erleidet ein*e Patient*in ein Rezidiv der entzündlichen Aktivität soll eine Re-Evaluation der Krankheitssituation vorgenommen werden, um über die weitere Therapie zu entscheiden. Dabei soll auch eine chirurgische Option bedacht werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

EMPFEHLUNG 3.8 (MODIFIZIERT 2023)

Bei einem steroidabhängigen Verlauf sollte unter Berücksichtigung einer Nutzenrisikoabwägung eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin (Evidenzgrad 2), MTX (Evidenzgrad 2), Risankizumab (Evidenzgrad 2), TNF- α -Antikörpern (Evidenzgrad 1), Upadacitinib (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 1) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) durchgeführt werden*.

Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad 1–2

*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.

Hintergrund

[...] Chirurgische Optionen sind auf jeder Stufe der Therapieeskalation, auch wenn dies nicht explizit im Statement erwähnt wurde, zu diskutieren.

Die immunsuppressive Therapie (Thiopurine, Methotrexat) ist in der Behandlung des steroidabhängigen M. Crohn effektiv [375, 458, 459]. Auch ist eine Biologika-Therapie in dieser Situation ein wirksames

Therapiekonzept [460, 461]. Die Selektion der Patient*innen mit steroidabhängigem Verlauf für eine primäre TNF- α -Antikörper-Therapie oder primären Therapie mit anderen Biologika (Vedolizumab oder Ustekinumab) hängt von klinischen Charakteristika und prognostischen Kriterien ab [462]. **Wichtig ist, dass bei einem lokalisierten Ileumbefall auch eine operative Resektion eine primäre therapeutische Option ist** (siehe akuter Schub, Empfehlung 2.9).

Bei Patient*innen, bei denen eine Remission mit Thiopurinen erzielt werden konnte, sollte diese Medikation auch zur Remissionserhaltung fortgeführt werden. Für eine langfristige Therapie sind Azathioprin in einer Tagesdosis von 2,0–2,5mg/kg Körpergewicht und 6-Mercaptopurin in einer Tagesdosis von 1,0–1,5mg/kg Körpergewicht geeignet.

Bei einer Azathioprin-Unverträglichkeit kann außer nach einer vorherigen Pankreatitis oder einer nachhaltigen Knochenmarkstoxizität 6-Mercaptopurin eingesetzt werden [463]. Ein stark erniedrigter 6-TGN (Thioguanin-Nucleotide)-Spiegel, insbesondere in Verbindung mit einem ebenfalls erniedrigten 6-MMPR (Methyl-Mercaptopurin-Ribonucleotid)-Spiegel kann eine unzureichende Medikamenteneinnahme (nicht-Adhärenz) anzeigen.

Bei erniedrigten 6-TGN-Spiegel und erhöhtem 6-MMPR-Spiegeln kann eine verstärkte Metabolisierung zu 6-MMPR vorliegen [464], wobei durch eine begleitende niedrig-dosierte Allopurinol-Therapie dann das Metaboliten-Profil mit einem Anstieg von 6-TGN optimiert werden kann. In dieser Situation sind aber engmaschige Kontrollen und eine Betreuung in einem sehr erfahrenen Setting erforderlich, um assoziierte schwerwiegende Nebenwirkungen zu vermeiden [465–467]. Andererseits hat sich gezeigt, dass eine Therapie, die sich vor allem am 6-TGN-Spiegel orientiert, nicht effektiver ist als eine Wirkspiegel unabhängige Therapie [468].

Nach der Evaluation einer Nicht-Adhärenz z. B. mittels des 6-TGN-Spiegels und der eventuellen Optimierung der Dosierung, bzw. Metabolisierung der Azathioprin/6-Mercaptopurin-Therapie im Falle einer fehlenden Wirkung nach 12 Wochen oder eines sekundären Wirkungsverlustes sind Risankizumab, TNF- α -Antikörper, Vedolizumab, Upadacitinib oder Ustekinumab (alle Evidenzgrad 1), sowie nachrangig auch Methotrexat (Evidenzgrad 2), weitere Therapieoptionen.

Referenzen

- [375] Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 1627–1632
- [458] Kamm MA. Review article: chronic active disease and maintaining remission in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 (Suppl. 4): 102–105
- [459] Ludwig D, Stange EF. Efficacy of azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: prospective one-year follow-up study. German Imurek Study Group. Z Gastroenterol 1999; 37: 1085–1091
- [460] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet 2002; 359: 1541–1549
- [461] Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology 2007; 132: 52–65
- [462] D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? Am J Gastroenterol 2011; 106: 199–212
- [463] Hindorf U, Johansson M, Eriksson A et al. Mercaptopurine treatment should be considered in azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 654–661
- [464] Bokemeyer B, Teml A, Roggel C et al. Adherence to thiopurine treatment in out-patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26: 217–225
- [465] Thomsen SB, Allin KH, Burisch J et al. Outcome of concomitant treatment with thiopurines and allopurinol in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide Danish cohort study. United European Gastroenterol J 2020; 8: 68–76
- [466] Chavoushi SF, Jharap B, Friedrich P et al. Thiopurines with low-dose allopurinol (ThiLDA)-a prospective clinical one-way crossover trial. Eur J Clin Pharmacol 2019; 75: 1669–1674
- [467] Friedman AB, Brown SJ, Bampton P et al. Randomised clinical trial: efficacy, safety and dosage of adjunctive allopurinol in azathioprine/ mercaptopurine nonresponders (AAA Study). Aliment Pharmacol Ther 2018; 47: 1092–1102
- [468] Reinshagen M, Schutz E, Armstrong VW et al. 6-thioguanine nucleotide-adapted azathioprine therapy does not lead to higher remission rates than standard therapy in chronic active crohn disease: results from a randomized, controlled, open trial. Clin Chem 2007; 53: 1306–1314

EMPFEHLUNG 3.17 (GEPRÜFT 2023)

Bei einem Versagen der postoperativen Rezidivprophylaxe sollten die Therapieprinzipien der akuten Schubtherapie angewendet werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Gordon H et al., 2024 [5].

European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)

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

Zielsetzung/Fragestellung

The present manuscript represents an update to the 2020 guidelines and is focused specifically on medical management of CD.

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:

- [...] a comprehensive literature search on EMBASE, PubMed/Medline, and Cochrane Central databases [...] (2018).
- **Update 2024:**
 - For PICO questions retained from the 2020 guidelines, the same search string was used as during the prior literature search, and the start date of database queries set to the same as the end search date for the previous guidelines 1 April 2018. For all new PICO questions, the search start date was unlimited.
 - Suchzeitraum: je nach Fragestellung Jan. – März 2023

LoE

The quality of evidence was classified into the following four categories in accordance with the GRADE approach:

- 'high' [meaning that further research is unlikely to change our confidence in the effect estimates]
- 'moderate' [further research may change our confidence in the effect estimates]
- 'low' [further research likely to change our confidence in the effect estimates]
- 'very low' [meaning that any estimate of effect is very uncertain]

GoR

The strength of each recommendation was graded as either 'strong' [meaning the desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects, or vice versa] or as 'weak' [meaning the balance is less certain], considering also the quality of evidence, values or preferences, and resource use.

- **Update 2024:**
 - During initial discussions and based on feedback from previous ECCO guidelines, we recognised that in certain areas of CD management there are limited high-quality sources of evidence available, but that clinicians and patients must make decisions nonetheless. There are also broad, overarching themes relating to approaches to care

that cannot be readily formulated into a PICO question. Use of the GRADE approach in these areas can be resource intensive and lead to recommendations of limited clinical utility. We therefore decided to frame a separate series of **‘practice points’** for such common areas of importance. For these, the systematic literature review and data extraction exercise were followed and the findings used to inform drafting of an expert recommendation. [...]. These are clearly delineated in the text as distinct from GRADE recommendations.

Empfehlungen

Übersicht über Empfehlungen zur medizinischen Therapie des Morbus Crohn

	Induction i	Maintenance i	Perianal disease ii	Peripheral Spondylo-arthropathy	Axial Spondylo-arthropathy	Pregnancy	Over 65 years
Systemic corticosteroids	iv			iv	iv	iv	iv
Enteral release corticosteroids						v	v
Enteral Nutrition							
Thiopurines monotherapy						vi	vii
Methotrexate							
Infliximab							
Adalimumab							
Certolizumab							
Vedolizumab							
Ustekinumab							
Risankizumab				viii	ix		
Upadacitinib			x	xi	xii		xiii

	Recommended
	Can be considered
	Not recommended
	Insufficient evidence

Figure 1. Medical therapy in the management of CD. i. This figure summarises a complex area with limitations to much of the available data, it is not intended to replace individualised decision making. Please see the main text of these guidelines for discussion of the evidence base; recommendations and considerations are derived from GRADE recommendations and suggestions, respectively, for induction and maintenance outcomes. ii. Recommendations on the medical management of perianal disease are adapted from the CD Treatment Guideline surgical manuscript⁵. iii. Recommendations on the safe medical management of CD during pregnancy are taken from the ECCO guidelines on sexuality, fertility, pregnancy and lactation,⁹ with strength of recommendation aligned to the GRADE recommendations of this guideline. iv. Systemic corticosteroids should only be used if there are no available alternatives, particularly in patients over the age of 65, or as a bridge to the initiation of an effective maintenance therapy. v. Enteral acting corticosteroids can only be considered as induction agents in pregnancy and in the over-65s, and are not recommended for maintenance of remission. vi. Thiopurines can be continued as maintenance therapy in pregnancy, but should not be newly started as monotherapy nor used as induction agents.⁹ vii. Can be considered case by case if there are no available alternatives. viii. Inferred from positive trial data in psoriatic arthritis.¹⁷²⁻¹⁷⁴ ix. Inferred from negative trial data in axial spondyloarthritis.¹⁷⁵ x. Upadacitinib may represent a therapeutic alternative in patients with prior anti-tumour necrosis factor (TNF) failure, intolerance, or contraindications. This is based upon post-hoc analysis of randomised controlled trial [RCT] data showing a significant benefit over placebo across a range of relevant fistula endpoints¹⁷⁶. xi. Inferred from positive trial data in psoriatic arthritis.¹⁷⁷ xii. Inferred from positive trial data in axial spondyloarthritis.¹⁷⁸ xiii. EMA recommend reserving for when no alternatives are available in patients over the age of 65.

3.2.2. Systemic corticosteroids

Statement 2.2. We suggest systemic corticosteroids can be used as induction therapy in patients with active, moderate-to-severe CD [weak recommendation, moderate quality evidence]. [Consensus 100%]

3.3. Immunomodulators

3.3.1. Thiopurines

Statement 3.1. We recommend against the use of thiopurine monotherapy as induction therapy for CD [strong recommendation, very low-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 3.2. We suggest thiopurine monotherapy can be used as maintenance therapy in CD [weak recommendation, low-quality evidence]. [Consensus: 95%]

3.3.2. Methotrexate

Statement 4.1. We suggest parenteral methotrexate can be used as induction therapy in moderate-to-severe CD [weak recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 94%]

Statement 4.2. We suggest parenteral methotrexate monotherapy can be used as maintenance therapy in moderate to-severe CD [weak recommendation, low-quality evidence]. [Consensus: 97%]

3.4. TNF α antagonists

3.4.1. Infliximab

Statement 5.1. We recommend infliximab as induction therapy with moderate-to-severe active CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 5.2. We recommend infliximab as maintenance therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation, low-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 5.3. We recommend combination therapy with a thiopurine when starting infliximab as induction therapy in patients with moderate-to-severe CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 5.4. We recommend combination therapy with infliximab and thiopurines for a minimum of 6–12 months when using infliximab as maintenance therapy in patients with CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

3.4.2. Adalimumab

Statement 6.1. We recommend adalimumab as induction therapy in patients with moderate-to-severe CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 6.2. We recommend adalimumab monotherapy as maintenance therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 6.3. We suggest adalimumab monotherapy should be used over combination therapy with thiopurines as induction therapy in patients with moderate-to-severe CD naïve to biologics [weak recommendation, moderate-quality evidence].

Statement 6.4. We suggest adalimumab monotherapy should be used over combination with an immunomodulator as maintenance therapy in patients with moderate-to-severe CD naïve to biologics [weak recommendation, low-quality evidence]. [Consensus: 98%]

3.4.3. Certolizumab

Statement 7.1. We suggest certolizumab can be used as induction therapy in patients with moderate-to-severe CD [weak recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 97%]

Statement 7.2. We suggest certolizumab can be used as maintenance therapy in moderate-to-severe CD [weak recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

3.5. IL-12/IL-23 inhibitors

3.5.1. Ustekinumab

Statement 9.1. We recommend ustekinumab as induction therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 9.2. We recommend ustekinumab as maintenance therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

3.5.2. Ustekinumab compared with adalimumab

Statement 10.1. We suggest adalimumab or ustekinumab are equally as effective as induction therapy in biologic-naïve patients with moderate-to-severe CD [weak recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 10.2. We suggest adalimumab and ustekinumab are equally as effective as maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderate-to-severe CD [weak recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

3.5.3. Risankizumab

Statement 11.1. We recommend risankizumab as induction therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation, high-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 11.2. We recommend risankizumab as maintenance therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation; high-quality evidence]. [Consensus: 100%]

3.6. Anti-integrin therapies

3.6.1. Vedolizumab

Statement 12.1. We recommend vedolizumab as induction therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 12.2. We recommend vedolizumab as maintenance therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

3.7. Janus kinase inhibitors in the treatment of CD

3.7.1. Upadacitinib

Statement 13.1. We recommend upadacitinib as induction therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation; high-quality evidence]. [Consensus: 100%]

Statement 13.2. We recommend upadacitinib as maintenance therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation; moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

3.9. Sequencing and combination of therapies in CD

3.9.1. Sequencing of advanced therapies in CD

Practice Point 3. There is currently insufficient evidence to direct how advanced therapies should be positioned in a therapeutic algorithm for luminal CD. Decisions should consider efficacy, safety, patient preferences and characteristics, disease characteristics, and cost or access to therapies. [Consensus: 97%]

Hintergrund

Positioning of therapies in CD is one of the main challenges in daily clinical practice. This is particularly true of agents commonly termed advanced therapies: biologic therapies and targeted small molecules. All approved drugs can be effective for patients with CD, but data enabling direct comparison between drugs are largely absent. Limited, head-to-head RCT data exist, such as the SEAVUE trial, which compared adalimumab and ustekinumab in CD (134) and the SEQUENCE trial, which compared risankizumab and ustekinumab.¹⁶⁷ Even with these large and well-conducted RCTs, it is important to consider that they apply to specific comparisons made in specific populations. For example, in SEAVUE, the finding of broadly comparable efficacy between ustekinumab and adalimumab relates to the treatment of patients without prior biologic exposure and without the option of dose escalation. Likewise, the SEQUENCE trial, presented in abstract form only during the preparation of these guidelines, showed significantly higher rates of response and remission for clinical and endoscopic outcomes in patients treated in an open-label manner with risankizumab over those treated with ustekinumab, specifically among a population of patients with failure of prior anti-TNF therapy.^{167,168}

Even with other head-to-head RCTs in progress, there will still be insufficient direct evidence to address many questions that arise in routine clinical practice. In this context, clinicians can and should try to make treatment recommendations based upon understanding of the available evidence. This includes the consideration as to what extent evidence from populations that differ slightly from the patient under consideration may be used to inform decision making for the individual patient. Clinicians may also wish to consider indirect comparisons based on network meta-analyses.^{169–171} However, it is important to note that these are sensitive to differences between trial populations, definitions and timing of outcome measures, and design of maintenance studies. Cohort studies can provide complementary evidence on real-world populations, often including groups that might otherwise be excluded from clinical trials, with use of statistical methodologies to correct for baseline differences in measured confounders.⁷¹ These studies should be considered alongside assessment of potential sources of bias, unmeasured confounding factors, and difficulties inherent in the lack of randomisation. Additionally, understanding of safety data may be improved with analysis of similar data that may be available for patients exposed to a drug for a different licensed indication, although again, clinicians should consider to what extent the risk profile of the external population matches the patient under consideration.

Ultimately, whereas it is not appropriate to form firm conclusions from indirect methodologies such as network meta-analyses or large cohort studies, taken in isolation, these can provide valuable insight. Where alternative sources of indirect evidence are discrepant, it is not possible to form clear predictions of relative drug performance. When the findings are congruent, this may provide some confidence in the application of the results to clinical practice. [...]

Referenzen

71. Kapizioni C, Desoki R, Lam D, et al. Biologic therapy for inflammatory bowel disease: Real-world comparative effectiveness and impact of drug sequencing in 13,222 patients within the UK IBD BioResource. *J Crohns Colitis* 2024;18:790–800.

134. Sands BE, Irving PM, Hoops T, et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *Lancet* 2022;399:2200–11.

167. Study Comparing Intravenous [IV]/Subcutaneous [SC] Risankizumab to IV/SC Ustekinumab to Assess Change in Crohn's Disease Activity Index [CDAI] in Adult Participants With Moderate to Severe Crohn's Disease [CD] [SEQUENCE]. 2023. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04524611> Accessed March 2024.

168. Thomas H. UEG Week 2023. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:1076.

169. Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2023;72:264–74.

170. Singh S, Murad MH, Fumery M, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:1002–14.

171. Wu G, Yang Y, Liu M, Wang Y, Guo Q. Systematic review and network meta-analysis: comparative efficacy and safety of biosimilars, biologics and JAK1 inhibitors for active Crohn disease. *Front Pharmacol* 2021;12:655865.

3.9.2. Advanced combination therapies in treatment of CD Practice Point 4. Advanced combination therapy may be necessary when there are uncontrolled extraintestinal manifestations or symptomatic immune-mediated disorders needing more than one agent to achieve remission. Advanced combination therapy may also be an option for refractory CD. There is currently no evidence to support advanced combination therapy in patients naïve to advanced therapies, even in high-risk patients. [Consensus: 100%]

Hintergrund

Despite important progress in therapy for CD, up to 60% of patients fail to achieve long-term remission.¹⁷⁹ Advanced combination therapy [ACT] refers to the combination of biologic agents, targeted small molecules, or both, and can be considered for the following three different settings: uncontrolled extraintestinal manifestations, patients with concomitant immune-mediated diseases, and patients with a refractory IBD phenotype where no surgical options are feasible.¹⁸⁰ When considering refractory disease, it is reasonable to combine agents that have resulted at least in a

partial response before, without adverse side effects. When ACT is aimed at controlling extraintestinal manifestations or immune-mediated diseases, the preferred combination should be based on the specific clinical setting, including any prior evidence of partial response to a particular agent, availability of evidence suggesting potential efficacy from other relevant indications, and safety considerations. Whereas targeting more than one mechanistic pathway in patients naïve to advanced therapies may make sense, particularly if the underlying biology is better characterised, there is currently no evidence to support ACT upfront, even in patients judged to be at high risk of disease progression or complications.

Evidence on ACT in IBD is mostly retrospective with limited quality, and has recently been gathered in two systematic reviews with meta-analyses that include studies reporting on outcomes in both UC and CD.^{179,181} Table 1 summarises the single RCT and the cohorts that have reported outcomes with ACT specifically for CD patients. The use of ACT for CD was the focus of the phase 4 single-arm EXPLORER trial [NCT02764762], which was designed to investigate the safety and efficacy of the combination of vedolizumab,

adalimumab, and methotrexate in patients newly diagnosed with CD with the presence of features predictive of an increased risk of disease complications. There was no comparator arm, although post-hoc Bayesian analysis suggested a high degree of probability that the combination treatment was more effective than benchmark estimates for the efficacy of adalimumab or vedolizumab monotherapy.¹⁸⁵ Ongoing RCTs of ACT, including a trial of guselkumab with golimumab [NCT05242471], may improve understanding of potential efficacy and safety. Cost-effectiveness analyses will be important prior to any more widespread adoption of these approaches.

Referenzen

179. Ahmed W, Galati J, Kumar A, et al. Dual biologic or small molecule therapy for treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:e361–79.
180. Raine T, Verstockt B, Kopylov U, et al. ECCO topical review: refractory inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2021;15:1605–20.
181. Alayo QA, Fenster M, Altayar O, et al. Systematic review with meta-analysis: safety and effectiveness of combining biologics and small molecules in inflammatory bowel disease. *Crohns Colitis* 2022;4:otac002.
185. Colombel JF, Ungaro RC, Sands BE, et al. Vedolizumab, adalimumab, and methotrexate combination therapy in Crohn's disease [EXPLORER]. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023. doi: 10.1016/j.cgh.2023.09.010.

Macaluso FS et al., 2023 [1,6].

Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease

Use of biologics for the management of Crohn's disease: IG-IBD clinical guidelines based on the GRADE methodology

Zielsetzung/Fragestellung

clinical practice recommendations on the use of biologic treatments in adult patients with CD

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte dargelegt aber nicht beschrieben, wie mit Interessenskonflikten umgegangen wurde.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Konsensusprozesse und Begutachtungsverfahren dargelegt aber nicht detailliert beschrieben.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic search of PubMed, Embase and Scopus databases was initially conducted in January 2020 –and was regularly updated through December 2021

LoE

GRADE definitions of the quality of the evidence. Modified from [12].

Quality of evidence	Interpretation
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 (even if it is possible that the true effect is different).
Low	Our confidence in the effect 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 different from the estimate of effect.
Knowledge gap	There is insufficient evidence to determine the true effect.

GoR

GRADE interpretations of the strength of the recommendations. Modified from [12].

Strength of recommendation	For patients	For clinicians
Strong	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.
Conditional	The majority of individuals in this situation would want the suggested course, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients.
No recommendation	–	The confidence in the effect estimate is so low that any effect estimate is speculative.
"IG-IBD makes no recommendation"		

Empfehlungen

3. Setting 1: induction of remission in adults with moderate-to-severe CD

3.1. Biologics vs. no treatment in biologic-naïve patients

Statement 1 : For adults with moderate-to-severe CD refractory to conventional therapy who are naïve to biologics, IGBD recommends using infliximab, adalimumab, vedolizumab or ustekinumab to induce remission. (Strong recommendation. Moderate-quality evidence for infliximab, adalimumab and vedolizumab; very low-quality evidence for ustekinumab. Agreement rate: 100%)

Hintergrund

To induce remission of moderate-to-severe CD that is refractory to conventional therapy in adults who are naïve to biologics, IGBD recommends using any of the four biologics currently available for CD. They are all effective in this setting, even if the quality of evidence is not the same.

Regarding infliximab, the recommendation is based on a review of the literature (see PICO 01 of the technical review) that showed its clear superiority to placebo for inducing clinical remission (risk ratio [RR], 1.95; 95% confidence interval [CI], 1.59–2.40) and mucosal healing (RR, 2.66; 95% CI, 1.66–4.27). In contrast, infliximab was not found to be superior to placebo for inducing a clinical response (RR, 2.14; 95% CI, 0.91–5.03). Regarding safety outcomes, there were no differences between infliximab and placebo for the risks of adverse events (AEs) (RR, 1.01; 95% CI, 0.94–1.08) and SAEs (RR, 0.77; 95% CI, 0.51–1.17). The overall quality of the evidence was moderate due to serious inconsistency (high heterogeneity of the data on clinical response) and imprecision (scarce data on mucosal healing).

Similar findings were observed for adalimumab (PICO 02). Based on data from three studies that assessed efficacy at 4 weeks and from eight studies that evaluated safety at 4–56 weeks, adalimumab was superior to placebo for inducing clinical remission (RR, 3.60; 95% CI, 2.19–5.92) and clinical response (RR, 2.13; 95% CI, 1.44–3.16). Evidence was also sought for mucosal healing, but data were insufficient to draw conclusions. Furthermore, adalimumab posed a lower risk of SAEs compared to placebo (RR, 0.59; 95% CI, 0.40–0.86). The quality of the evidence for adalimumab was moderate (as it was for infliximab), mainly due to serious imprecision (sparse data) on clinical remission.

Panel comment beyond GRADE: Biosimilars of infliximab and adalimumab have equivalent efficacy/effectiveness and safety to the originator products [14–16] and cost less than the originator products. Their availability reinforces our recommendation to use these two drugs as first-line biologics in most patients. We expect to be able to make a similar recommendation for vedolizumab and ustekinumab when low-cost biosimilars for these two drugs become available.

The recommendation to use vedolizumab to induce remission in adults naïve to biologics is based on three studies that assessed efficacy at 6 weeks and on five studies with safety data at 6–46 weeks (PICO 07). These studies showed that vedolizumab is superior to placebo for inducing clinical remission (RR, 2.18; 95% CI, 1.29–3.69) and clinical response (RR, 1.47; 95% CI, 1.07–2.03), while there were no differences between vedolizumab and placebo on risks of AEs (RR, 1.01; 95% CI, 0.95–1.09) and SAEs (RR, 1.04; 95% CI, 0.75–1.44). Data were insufficient regarding mucosal healing. The quality of the evidence was moderate due to serious imprecision (sparse data) on clinical remission.

Evidence on the efficacy of ustekinumab for inducing remission in biologic-naïve CD patients comes from only one study that assessed efficacy at 8 weeks, while five studies reported on safety at 8–44 weeks (PICO 09). The overall quality of evidence was judged to be very low due to very serious imprecision (sparse data and wide CI) for mucosal healing and to serious indirectness for clinical remission (approximately 30% of the tested population had previously received anti-TNF agents). The data, however, showed that ustekinumab was clearly superior to placebo for inducing clinical remission (RR, 2.06; 95% CI, 1.49–2.84) and clinical response (RR, 1.73; 95% CI, 1.30–2.29), while there was no difference for mucosal healing (RR, 1.89; 95% CI, 0.64–5.56). Finally, there were similar risks of AEs (RR, 0.96; 95% CI, 0.90–1.02) and SAEs (RR, 0.79; 95% CI, 0.56–1.11) between ustekinumab and placebo.

Panel comment beyond GRADE: Most studies investigated vedolizumab and ustekinumab as second-line agents. Nonetheless, recent studies demonstrated the effectiveness of these drugs also in patients who were naïve to biologics [17–20].

3.2. Comparisons among drugs in biologic-naïve patients

Statement 2 : For adults with moderate-to-severe active CD, refractory to conventional therapy, who are naïve to biologics, IG-IBD makes no recommendation on the preferential use of: - infliximab over adalimumab, vedolizumab, or ustekinumab - adalimumab over vedolizumab or ustekinumab, or - vedolizumab over ustekinumab (No recommendation. Very low-quality evidence for all comparisons, except for moderate-quality evidence for the comparison between adalimumab and ustekinumab. Agreement rate: 88%)

Hintergrund

In the choice between infliximab and adalimumab for moderate-to-severe CD, refractory to conventional therapy, in patients who are naïve to biologics, evidence came from indirect treatment comparisons. Literature review (PICO 05) revealed several methodological concerns, including serious inconsistency for clinical response and AEs, and serious imprecision for SAEs (sparse data). Thus, there was very low-quality evidence overall. Adalimumab was superior to infliximab – although with a wide CI – for inducing clinical remission (RR, 0.54; 95% CI, 0.32–0.93), but the two biologics were comparable in achieving clinical response (RR, 1.01; 95% CI, 0.39–2.57). They also posed similar risks of AEs (RR, 1.04; 95% CI, 0.92–1.18) and SAEs (RR, 1.31; 95% CI, 0.74–2.30).

However, the data were insufficient to draw a conclusion about mucosal healing. Given all the aforementioned methodological issues, and the lack of difference between the two biologics as maintenance treatment for all considered outcomes (PICO 22), IG-IBD decided to make no recommendation on a preferential use of infliximab or adalimumab despite the reported superiority of adalimumab in achieving clinical remission at induction.

Panel comment beyond GRADE : Several large, real-world studies have highlighted the substantial equality in effectiveness between infliximab and adalimumab for CD patients who are naïve to biologics [21–25] . Methodological concerns resulted in a very low overall quality of evidence for the comparisons between infliximab and vedolizumab (PICO 11) and between infliximab and ustekinumab (PICO 12). No difference between infliximab and vedolizumab was observed for critical outcomes including clinical remission (RR, 0.89; 95% CI, 0.51–1.57), clinical response (RR, 1.46; 95% CI, 0.58–3.63), and SAEs (RR, 0.74; 95% CI, 0.44–1.26), while data were insufficient for mucosal healing. In the comparison between infliximab and ustekinumab, no differences were detected for all critical outcomes, namely clinical remission (RR, 0.95; 95% CI, 0.65–1.39), clinical response (RR, 1.24; 95% CI, 0.50–3.04), mucosal healing (RR, 1.41; 95% CI, 0.43–4.58), and SAEs (RR, 0.98; 95% CI, 0.57–1.67). Similarly, no difference was observed for all outcomes between infliximab and vedolizumab (PICO 23), as well as between infliximab and ustekinumab (PICO 24) in the maintenance setting.

In the choice between adalimumab and vedolizumab for moderate-to-severe CD, in patients who are naïve to biologics, the evidence came from indirect treatment comparisons and was affected by serious or very serious imprecision for all critical outcomes. As a result, the overall quality of evidence was very low (PICO 13). In addition, no differences were observed for efficacy outcomes including clinical remission (RR, 1.65; 95% CI, 0.80–3.40) and clinical response (RR, 1.45; 95% CI, 0.87–2.41), while data were insufficient for mucosal healing. A reduced risk of SAEs was detected for adalimumab compared to vedolizumab (RR, 0.57; 95% CI, 0.34–0.94). Similarly, no difference in all efficacy outcomes was observed at maintenance between the two drugs (PICO 25).

Panel comment beyond GRADE : Real-world evidence has demonstrated a similar effectiveness between adalimumab and vedolizumab in CD patients, both naïve and experienced to biologics [26]

Differently from all the other comparisons, the evidence on the choice between adalimumab and ustekinumab came from a direct comparison (the SEAVUE study). At the time of drafting of this manuscript, this study had only been reported in a conference abstract, precluding full critical appraisal. The overall quality of evidence was moderate (PICO 14). No difference was detected for efficacy outcomes including clinical remission (RR, 1.05; 95% CI, 0.89–1.24) and clinical response (RR, 0.99; 95% CI, 0.87–1.11), while data were insufficient for mucosal healing. Furthermore, no difference was reported for SAEs (RR, 1.25; 95% CI, 0.77–2.03), and the comparison of the two drugs as maintenance therapy did not show any difference (PICO 26).

Finally, for the comparison between vedolizumab and ustekinumab in biologic-naïve patients (PICO 46), very low-quality evidence was found (indirect treatment comparisons, serious imprecision for critical outcomes). No differences were found at induction between the drugs regarding clinical remission (RR, 1.06; 95% CI, 0.57–1.96), clinical response (RR, 0.85; 95% CI, 0.55–1.30), AEs (RR, 1.05; 95% CI, 0.96–1.16), or SAEs (RR, 1.32; 95% CI, 0.82–2.11), while data were insufficient for mucosal healing. Similarly, no difference was detected between the two drugs used as maintenance therapies (PICO 27).

3.3. Biologics vs. no treatment in biologic-experienced patients

Statement 3 : For adults with moderate-to-severe CD refractory to a previous therapy with adalimumab, IG-IBD makes no recommendation in favor of or against using infliximab to induce remission. (No recommendation. Knowledge gap. Agreement rate: 64%)

Hintergrund

There is insufficient evidence to inform this specific question. Therefore, IG-IBD is unable to make recommendations on the use of infliximab for the induction of remission in patients previously found to be refractory to a different anti-TNF agent (PICO 03).

Panel comment beyond GRADE: We could not address this clinical question using evidence from randomized controlled trials. Nonetheless, 20 years of clinical experience with infliximab and a demonstrated efficacy in observational studies [25 , 27] suggest that it is effective also in patients in whom previous treatment with adalimumab was unsuccessful. This point is reinforced by the efficacy of the other anti-TNF agent - adalimumab – in this setting (see below). However, it should be noted that the current availability of several biologics with different mechanisms of action makes clinicians quite reluctant to switch from one anti-TNF agent to another, particularly in cases of primary nonresponse. Conversely, a switch from one anti-TNF agent to another should be considered when an effective anti-TNF agent must be withdrawn due to intolerance [28] .

Statement 4 : For adults with moderate-to-severe CD refractory to at least one biologic, IG-IBD recommends using adalimumab, vedolizumab or ustekinumab to induce remission. (Strong recommendation. Moderate-quality evidence for adalimumab and vedolizumab, very low-quality evidence for ustekinumab. Agreement rate: 80%)

Hintergrund

IG-IBD recommends using adalimumab, vedolizumab or ustekinumab in adults with moderate-to-severe CD refractory to at least one biologic. These three drugs are all effective in this setting, even if the quality of the evidence and the motivations underlying this recommendation differ between drugs.

Regarding adalimumab, the evidence comes from two studies with data on clinical remission and clinical response at 4 weeks and from eight studies with data on AEs and SAEs at 4–56 weeks (PICO 04). Of note, PICO 04 specifically refers to patients previously treated with an anti-TNF agent. About efficacy, evidence was in favor of adalimumab over placebo for the outcomes of clinical remission (RR, 3.00; 95% CI, 1.65–5.42) and clinical response (RR, 1.54; 95% CI, 1.20–1.97), while data were insufficient for the assessment of mucosal healing. Notably, adalimumab also had a better safety profile than placebo for SAEs (RR, 0.59; 95% CI, 0.40–0.86). The overall quality of evidence was moderate due to serious imprecision (sparse data) for clinical remission.

Panel comment beyond GRADE: See the aforementioned comments on the current utility of switching from one anti-TNF agent to another.

The recommendation to use vedolizumab to induce remission in adults with moderate-to-severe CD refractory to at least one biologic is based on three studies that assessed efficacy at 6 weeks and five studies with data on safety at 6–46 weeks (PICO 08). Vedolizumab was superior to placebo for the induction of one critical outcome, i.e. clinical response (RR, 1.51; 95% CI, 1.01–2.25), while there were no differences between vedolizumab and placebo on clinical remission (RR, 1.25; 95% CI, 0.62–2.53), risk of AEs (RR, 1.01; 95% CI, 0.95–1.09) and risk of SAEs (RR, 1.04; 95% CI, 0.75–1.44). Data were insufficient regarding mucosal healing. The quality of the evidence was moderate due to serious imprecision for the outcome clinical remission (sparse data).

Panel comment beyond GRADE: Vedolizumab has been shown to be effective and safe in patients with CD [5] , and it has frequently been administered as a second-line biologic in clinical practice. Consequently, despite the drug being superior to placebo only for clinical response (a critical outcome), IG-IBD decided to give a strong recommendation for vedolizumab.

Regarding ustekinumab, the overall quality of evidence was very low due to very serious imprecision (sparse data) and serious indirectness on mucosal healing (PICO 10). Nonetheless, the recommendation made is strong due to the superiority of ustekinumab to placebo for inducing clinical remission (RR, 2.29; 95% CI, 1.40–3.76) and clinical response (RR, 1.77; 95% CI, 1.39–2.26). In contrast, there were no differences for mucosal healing (RR, 4.24; 95% CI, 0.15–123.1) and for the risks of AEs (RR, 0.96; 95% CI, 0.90–1.02) and SAEs (RR, 0.79; 95% CI, 0.56–1.11).

Panel comment beyond GRADE : Similarly to vedolizumab, ustekinumab has been used in clinical practice mostly in patients who were previously exposed to another biologic. The drug demonstrated clear effectiveness in this setting [29] .

3.4. Comparisons among drugs in biologic-experienced patients

Statement 5 : For adults with moderate-to-severe CD refractory to at least one biologic, IG-IBD makes no recommendation on the use of: - infliximab over adalimumab, vedolizumab or ustekinumab (No recommendation. Knowledge gap. Agreement rate: 84%) - adalimumab over vedolizumab or ustekinumab, and - vedolizumab over ustekinumab. (No recommendation. Very low-quality evidence. Agreement rate: 84%)

Hintergrund

To induce remission in adults with moderate-to-severe CD refractory to at least one biologic, IG-IBD is unable to recommend a preferred drug between infliximab and the other three biologics (PICO 06, PICO 47, and PICO 48, respectively). This inability is due to the lack of data on infliximab in this setting.

Only indirect comparisons are available to support the choice between adalimumab and vedolizumab or between adalimumab and ustekinumab, for patients with moderate-to-severe CD who were already found to be refractory to biological therapy (PICO 49 and PICO 50, respectively). Because of indirectness, together with imprecision in clinical remission and SAEs, the evidence was considered of very low quality (PICOs 49 and 50). Regarding the comparison between adalimumab and vedolizumab, there were no differences in clinical remission (RR, 2.40; 95% CI, 0.96–6.03) and clinical response (RR, 1.02; 95% CI, 0.64–1.63). Evidence was also sought for mucosal healing, but data were insufficient. Notably, a lower risk of SAEs was reported for adalimumab (RR, 0.57; 95% CI, 0.34–0.94). Similarly, for the comparison between adalimumab and ustekinumab, there were no differences between the two drugs regarding clinical remission (RR, 1.31; 95% CI, 0.61–2.84) and clinical response (RR, 0.87; 95% CI, 0.62–1.23), while data on mucosal healing were insufficient. Furthermore, no difference was observed regarding the safety outcomes of AEs (RR, 1.01; 95% CI, 0.89–1.15) and SAEs (RR, 0.75; 95% CI, 0.45–1.25).

The overall quality of evidence for the comparison between vedolizumab and ustekinumab in biologic-experienced patients was very low (because of indirectness, together with imprecision in clinical remission and SAEs) (PICO 15). There were no differences between the two drugs regarding the efficacy outcomes of clinical remission (RR, 0.55; 95% CI, 0.23–1.29) and clinical response (RR, 0.85; 95% CI, 0.53–1.36), while data on mucosal healing were insufficient. Furthermore, no difference was observed regarding the safety outcomes of AEs (RR, 1.05; 95% CI, 0.96–1.16) and SAEs (RR, 1.32; 95% CI, 0.82–2.11).

Panel comment beyond GRADE : The use of vedolizumab and ustekinumab as second-line agents in CD patients has been compared in recent real-world studies. While some studies suggested that ustekinumab was associated with higher long-term effectiveness than vedolizumab [30–33] , other studies did not find significant differences [34 , 35] , or slightly favored the use of vedolizumab [36]

4. Setting 2: anti-TNF-based combination therapy for the induction of remission in adults with moderate-to-severe CD

Statement 6 : For adults with moderate-to-severe CD refractory to conventional therapy, IG-IBD recommends using combination therapy with infliximab plus an immunosuppressant rather than infliximab monotherapy for the induction of remission. (Strong recommendation. Moderatequality evidence. Agreement rate: 72%)

Hintergrund

IG-IBD recommends using combination therapy with infliximab plus an immunosuppressant (thiopurines or methotrexate), instead of infliximab monotherapy, in adults with moderate-to-severe CD refractory to conventional therapy (PICO 16). The overall quality of evidence was moderate due to serious imprecision

(sparse data) for mucosal healing and SAEs. A slight but significant superiority of combination therapy was detected for all critical outcomes, including clinical remission (RR, 1.29; 95% CI, 1.01–1.64), clinical response (RR, 1.24; 95% CI, 1.05–1.47), and mucosal healing (RR, 1.46; 95% CI 1.00–2.13). A lower risk of SAEs was reported for the combination therapy (RR, 0.62; 95% CI, 0.40–0.96).

Panel comment beyond GRADE : This recommendation arises from two studies that assessed clinical remission at 10–12 weeks, clinical response at 10 weeks, and mucosal healing at 26 weeks. Therefore, evidence for a clinical benefit exists, as also highlighted by a prospective study [37] , but it is actually limited to short-term outcomes.

Statement 7 : For adults with moderate-to-severe CD refractory to conventional therapy, IG-IBD makes no recommendation in the choice between combination therapy with adalimumab plus an immunosuppressant and adalimumab monotherapy for the induction of remission. (No recommendation. Very low-quality evidence. Agreement rate: 84%)

Hintergrund

IG-IBD makes no recommendation regarding the choice between combination therapy with adalimumab plus an immunosuppressant and adalimumab monotherapy for inducing remission of CD (PICO 17). The overall quality of evidence was very low, because the evidence came from two studies at serious risk of bias and there was serious imprecision due to sparse data. Combination therapy with adalimumab plus an immunosuppressant was superior to adalimumab monotherapy for the achievement of mucosal healing (RR, 1.32; 95% CI, 1.06–1.65). However, there was serious indirectness for this outcome, as the evidence for healing was inferred from endoscopic improvement, defined as a decrease of SESCD of at least 8 points from baseline or SES-CD ≤ 4 . Furthermore, no difference was detected for the two different strategies regarding the other efficacy and safety outcomes. The RRs for clinical remission and clinical response were 0.95 (95% CI, 0.78–1.15) and 0.93 (95% CI, 0.79–1.11), respectively, while the RR of SAEs was 1.23 (95% CI, 0.80–1.89).

Panel comment beyond GRADE : It should be noted that, according to a recent cohort study (PANTS) of anti-TNF agent-naïve patients [37] , combination immunomodulator therapy reduced the risk of developing antibodies against both infliximab and adalimumab, therefore influencing one-year remission rates.

5. Setting 3: maintenance of remission induced by biologi

Statement 8: For adults with CD who achieve remission with infliximab, adalimumab, vedolizumab or ustekinumab, IG-IBD recommends using the same drug as maintenance treatment. (Strong recommendation. Very lowquality evidence for infliximab, low-quality evidence for adalimumab and ustekinumab, and high-quality evidence for vedolizumab. Agreement rate: 100%)

Hintergrund

Although the quality of evidence was not the same for every biologic, IG-IBD panel decided to recommend as maintenance treatment the same drug through which remission was achieved at induction. Regarding infliximab (PICO 18), the overall quality of evidence was very low, mainly because of the serious risk of bias regarding mucosal healing (incomplete accounting of patients and outcome events) and the very serious imprecision (sparse data and wide CI). The statement is based on one study for efficacy outcomes and three studies for safety, showing that infliximab was superior to placebo for maintaining clinical remission (RR, 2.08; 95% CI, 1.19–3.61) but not mucosal healing (RR, 6.36; 95% CI, 0.86–46.9). Infliximab and placebo posed similar risks of AEs (RR, 1.01; 95% CI, 0.94–1.08) and SAEs (RR, 0.77; 95% CI, 0.51–1.17).

Similarly, IG-IBD recommends using adalimumab as maintenance treatment in adults with CD who achieved remission with this drug, even if the quality of evidence was judged to be low due to inconsistency on AEs (heterogeneity) and to imprecision on mucosal healing (sparse data and very wide CI; PICO 19). The statement is based on four studies for clinical remission, one for mucosal healing, and eight for AEs and

SAEs. Adalimumab was superior to placebo in maintaining clinical remission (RR, 2.68; 95% CI, 1.88–3.83) and mucosal healing (RR, 31.23; 95% CI, 1.93–505.7). Furthermore, adalimumab and placebo posed similar risks of AEs (RR, 0.97; 95% CI, 0.87–1.08). Conversely, treatment with adalimumab was associated with a lower risk of SAEs (RR, 0.59; 95% CI, 0.40–0.86).

Regarding vedolizumab, there was enough evidence to recommend it as maintenance treatment in adults with CD that went into remission with this drug (PICO 20). The statement is based on two studies that clearly showed that vedolizumab was superior to placebo in maintaining clinical remission (RR, 1.84; 95% CI, 1.30–2.61). Data were insufficient for drawing conclusions on mucosal healing. In the five studies reporting safety data, vedolizumab and placebo had similar risks of AEs (RR, 1.01; 95% CI, 0.95–1.09) and SAEs (RR, 1.04; 95% CI, 0.75–1.44).

Finally, IG-IBD recommends using ustekinumab as maintenance treatment in adults with CD who underwent remission with this drug. The quality of evidence was low due to very serious imprecision (sparse data and very wide CI) for mucosal healing (PICO 21). The statement is based on two studies for clinical remission, one study for mucosal healing, and five studies for safety outcomes. Ustekinumab was superior to placebo in maintaining clinical remission (RR, 1.47; 95% CI, 1.16–1.88), but no significant differences were found in terms of mucosal healing (RR, 4.14, 95% CI, 0.52–33.1). Ustekinumab and placebo had similar risks of AEs (RR, 0.96; 95% CI, 0.90–1.02) and SAEs (RR, 0.79; 95% CI, 0.56–1.11).

Panel comment beyond GRADE : Although the ideal therapeutic target is still undefined in CD, the concept of transmural healing (or remission) is emerging in the last years as a relevant endpoint, potentially associated with favorable long-term outcomes [38]. However, further studies are needed to better clarify the clinical benefit of achieving transmural healing on disease course (in terms of steroids need, hospitalization, and surgery).

6. Setting 4: optimization strategies and de-escalation of anti-TNF-based treatments

Statement 9: For adults with CD who achieve remission with an anti-TNF agent plus an immunosuppressant, IG-IBD makes no recommendation on the choice between combination therapy with infliximab or adalimumab plus an immunosuppressant and either infliximab or adalimumab monotherapy (No recommendation. Very low quality evidence. Agreement rate: 64%) or immunosuppressant monotherapy for the long-term maintenance of remission (No recommendation. Knowledge gap. Agreement rate: 60%).

Hintergrund

The panel makes no recommendation on the choice between an anti-TNF agent (infliximab, adalimumab) combined with an immunosuppressant and anti-TNF monotherapy for long-term maintenance in adults with CD who achieved remission with an anti-TNF agent plus an immunosuppressant (PICOs 28 and 29). Still, the general recommendation is to maintain the combination therapy as long as it decreases the immunogenic risk of the specific biologic, also because there are well-known safety concerns about long-term combination therapies [39, 40]. Only limited evidence came from two open-label, prospective, randomized controlled trials (RCTs) that compared a combination therapy (either infliximab or adalimumab plus azathioprine) to either infliximab or adalimumab monotherapy. In both studies, no significant difference between these treatments was observed in terms of clinical remission (RR, 0.89; 95% CI, 0.53–1.48, and RR, 1.03; 95% CI, 0.90–1.18, respectively) and mucosal healing (RR, 1.14; 95% CI, 0.65–2.02, and RR, 0.95; 95% CI, 0.39–2.35, respectively). Combination therapy and anti-TNF monotherapy posed a similar risk of AEs (RR, 0.96; 95% CI, 0.68–1.36, and RR, 0.32; 95% CI, 0.04–2.65, respectively). Regarding SAEs, no differences were observed between infliximab plus azathioprine and infliximab monotherapy (RR, 1.00; 95% CI, 0.21–4.66). No SAEs were reported in the study with adalimumab. The overall quality was very low for the serious risk of bias due to study design (both open-label studies) and very serious imprecision for all outcomes explored (sparse data and wide CI).

There is insufficient comparative evidence between combination therapy with an anti-TNF agent (infliximab or adalimumab) plus an immunosuppressant and immunosuppressant monotherapy as maintenance treatment (PICOs 30 and 31).

Statement 10 : For adults with CD who have lost the response to anti-TNF agents, IG-IBD makes no recommendation on using therapeutic drug monitoring or a standard symptom-based approach of dose optimization. (No recommendation. Very low-quality evidence. Agreement rate: 72%)

Hintergrund

For adult CD patients who have lost the response to anti-TNF agents, IG-IBD makes no recommendation regarding the use of therapeutic drug monitoring or a standard symptom-based approach of dose optimization (PICO 32). In the RCT that compared therapeutic drug monitoring to a clinic-based approach, no differences were observed regarding clinical remission (RR, 0.78; 95% CI, 0.40–1.51) or clinical response (RR, 1.09; 95% CI, 0.71–1.67). The overall quality of evidence was very low due to serious risk of bias and very serious imprecision.

Panel comment beyond GRADE : Therapeutic drug monitoring, when available, can be used to drive therapeutic choices in case of non-response or loss of response with anti-TNF agents, as also suggested by a recent consensus statement

Statement 11 : For adults with CD who have lost the response to anti-TNF agents and do not respond to dose escalation, IG-IBD makes no recommendation on using an anti-TNF agent plus an immunosuppressant or making a therapeutic change . (No recommendation. Knowledge gap. Agreement rate: 76%)

Hintergrund

IG-IBD makes no recommendation on the choice between adding an immunomodulator to an anti-TNF agent and changing the therapeutic strategy when the response to an anti-TNF agent is lost. There is insufficient evidence to inform this clinical question (PICO 33).

Panel comment beyond GRADE: Given the current availability of biologics with different mechanisms of action, the option of trying a different biological drug seems to be gaining preference among clinicians. Instead, there is a reduced tendency to add an immunosuppressant to the anti-TNF agent.

Feuerstein J et al., 2021 [4,7].

American Gastroenterological Association (AGA)

AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease

Zielsetzung

This document presents the official recommendations of the AGA on the medical management of moderate to severe luminal and fistulizing CD in adults. This guideline addresses the outpatient medical management of moderate to severe luminal and fistulizing CD, although we anticipate that most of the recommendations would apply to inpatients as well.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe, keine Einbeziehung einer Patientenvertretung.
- 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 search was initially conducted on August 4, 2019. A focused update using PubMed for new randomized controlled trials (RCTs) on PICO of interest was performed on July 31, 2020.

LoE / GoR

The AGA process for developing clinical practice guidelines follows the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach

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.

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.

Empfehlungen

Pharmacologic Management of Adult Patients with Moderate to Severe Luminal Crohn's Disease

2A. In adult outpatients with moderate to severe CD who are naïve to biologic drugs, the AGA recommends the use of infliximab, adalimumab, or ustekinumab, over certolizumab pegol for the induction of remission (Strong recommendation, moderate certainty evidence) and suggests the use of vedolizumab over certolizumab pegol for the induction of remission (Conditional recommendation, low certainty evidence).

2B. In adult outpatients with moderate to severe CD who never responded to anti-TNF α (primary nonresponse), the AGA recommends the use of ustekinumab (Strong recommendation, moderate certainty evidence) and suggests the use of vedolizumab over no treatment for the induction of remission. (Conditional recommendation, low certainty evidence).

2C. In adult outpatients with moderate to severe CD who previously responded to infliximab (secondary nonresponse), the AGA recommends the use of adalimumab or ustekinumab (Strong recommendation, moderate certainty evidence) and suggests the use of vedolizumab over no treatment for the induction of remission. (Conditional recommendation, low certainty evidence).

Comment: if adalimumab was the first line drug utilized there is indirect evidence to suggest the option of using infliximab as a second line agent.

Hintergrund

There were no head-to-head trials comparing the efficacy of different agents for induction and maintenance of remission. Therefore, indirect evidence was derived using network meta-analysis from

drug trials with similar study designs and outcomes [...]. The analysis included 8 RCTs with a total of 1458 biologic-naïve patients with moderate to severe luminal CD. On network metaanalysis, infliximab was more effective than certolizumab pegol (OR, 4.33; 95% CI, 1.83–10.27) with moderate confidence in estimates (rated down for imprecision) and low confidence in estimates supporting its use over vedolizumab (OR, 2.20; 95% CI, 0.79–6.07) or ustekinumab (OR, 2.14; 95% CI, 0.89–5.15) rated down for imprecision. There was moderate confidence in estimates for the use of ustekinumab (OR, 2.02; 95% CI, 1.09–3.75) or adalimumab (OR, 2.97; 95% CI, 1.16–6.70) over certolizumab pegol with low confidence in estimates (rated down for very serious imprecision). There was low confidence in the estimates for the use of vedolizumab over certolizumab pegol (OR 1.97; 95% CI, 0.88–4.41). There was no significant difference in the efficacy of adalimumab, ustekinumab, or vedolizumab as a first-line agent (very low certainty evidence).

The second part of the network meta-analysis compared drug efficacy after a prior failure of a TNF α antagonist can be categorized as primary or secondary nonresponse [...].

In patients with prior TNF α antagonist exposure, 6 RCTs with 1606 patients were included in this part of the network meta-analysis. [...] ustekinumab was superior to placebo (OR, 2.58; 95% CI, 1.50–4.44) with moderate certainty evidence rating down for imprecision. Using adalimumab in patients with prior intolerance or secondary nonresponse to infliximab (OR, 3.57; 95% CI, 1.66–7.65) was supported by low certainty evidence rating down for very serious imprecision related to very wide CIs and crossing unity. Further indirect comparisons between the drugs were performed in the technical review but were not of high enough certainty to formulate a recommendation. Of note, the studies included in the network meta-analysis did not consistently report what proportion of patients had exposure to more than one TNF α antagonist, exposure to multiple different classes of biologics, and reasons for failure of prior biologics (primary non-response vs. secondary loss of response vs. intolerance). In clinical practice, this information along with information from the results of therapeutic drug monitoring (See prior AGA guideline on Therapeutic Drug Monitoring)¹⁰ may affect one's decision to select one biologic over another biologic.

3A. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA suggests against the use of thiopurines monotherapy over no treatment for achieving remission. (Conditional recommendation, very low certainty evidence)

3B. In adult outpatients with quiescent moderate to severe CD (or patients in corticosteroid-induced remission), the AGA suggests the use of thiopurines monotherapy over no treatment for the maintenance of remission. (Conditional recommendation, low certainty evidence)

3C. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA suggests the use of subcutaneous or intramuscular methotrexate monotherapy over no treatment for the induction and maintenance of remission. (Conditional recommendation, moderate certainty evidence)

3D. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA suggests against the use of oral methotrexate monotherapy over no treatment for the induction and maintenance of remission. (Conditional recommendation, very low certainty evidence)

Hintergrund

In adult outpatients with moderate to severe luminal CD, the Guideline Panel suggests against using thiopurines over no treatment for achieving remission because 5 trials including 380 patients treated with thiopurines did not show increased efficacy compared with placebo in achieving corticosteroid-free remission in patients who were corticosteroid-dependent. The certainty of the evidence was very low due to serious bias, indirectness, and serious imprecision. However, 5 RCTs did demonstrate that thiopurines were significantly more effective than placebo or no treatment (RR, 0.62; 95% CI, 0.47–0.81) for maintaining corticosteroid-free clinical remission. The certainty of evidence was rated down for bias due to inadequate blinding and imprecision because of low OIS.

[...] Subcutaneous methotrexate doses at 25 mg/wk was evaluated in 1 trial of 141 patients and was effective for induction of remission (RR, 0.75; 95% CI 0.61–0.93). For maintenance of remission, subcutaneous methotrexate dosed at 15 mg/wk was evaluated in 1 trial of 76 patients after they had

achieved remission with 16-25 weeks of 25 mg/wk subcutaneous methotrexate. Subcutaneous methotrexate was more effective than placebo for maintaining corticosteroid-free remission (RR, 0.57; 95% CI 0.34–0.94). The certainty of evidence was moderate for induction and maintenance of remission, rating down for imprecision due to the small sample size.

In contrast to subcutaneous methotrexate, oral methotrexate was evaluated in a single RCT dosed at 12.5 mg/wk and was not effective for inducing remission (RR, 1.14; 95% CI, 0.72–1.82). In the maintenance arm of the study, 12.5 mg/wk was not more effective than placebo for maintaining remission (RR, 0.30; 95% CI, 0.04–2.27). The certainty of evidence was very low due to indirectness from the lower doses of methotrexate and very serious imprecision due to the very wide 95% CI. The Guideline Panel noted that the single RCT evaluating oral methotrexate may have used a dose that is suboptimal.¹³ It is not clear if a higher dose of oral methotrexate would be more effective.

4. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA recommends the use of biologic drug monotherapy over thiopurine monotherapy for the induction of remission. (Strong recommendation moderate certainty of evidence)

Hintergrund

The SONIC (Study of Biologic and Immunomodulator Naïve Patients in Crohn's Disease) study design was a 3-arm RCT including biologic and immunomodulator-naïve patients comparing infliximab vs azathioprine vs infliximab + azathioprine.¹⁴ Infliximab was more effective than azathioprine for induction of clinical remission (RR, 0.79; 95% CI, 0.67–0.94) and endoscopic remission (65 of 93 vs 91 of 109; $P < .01$). The certainty of evidence was moderate, rating down for imprecision due to low OIS. Data on other biologics compared with thiopurines for induction of remission were lacking. However, given the overall efficacy of other biologics compared with placebo, and thiopurines failing to show efficacy compared with placebo for induction of remission, indirect evidence suggests that other biologics would also be more effective than thiopurines for induction of remission. Similarly, no RCTs compared biologic monotherapy with methotrexate monotherapy and data are therefore lacking.

5A. In adult outpatients with moderate to severe CD who are naïve to biologics and immunomodulators, the AGA suggests the use of infliximab in combination with thiopurines for the induction and maintenance of remission over infliximab monotherapy. (Conditional recommendation, moderate certainty evidence)

Comment: Based on indirect evidence combination infliximab with methotrexate may be more effective over infliximab monotherapy.

5B. In adult outpatients with moderate to severe CD who are naïve to biologics and immunomodulators, the AGA suggests the use of adalimumab in combination with thiopurines for the induction and maintenance of remission over adalimumab monotherapy. (Conditional recommendation, very low certainty evidence)

Comment: Based on indirect evidence combination adalimumab with methotrexate may be more effective over adalimumab monotherapy.

5C. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA makes no recommendation regarding the use of ustekinumab or vedolizumab in combination with thiopurines or methotrexate over biologic drug monotherapy for the induction and maintenance of remission. (No recommendation, knowledge gap)

Hintergrund

Two trials compared infliximab with a thiopurine to infliximab monotherapy. Combination therapy was more effective for induction of remission (RR, 0.77; 95% CI, 0.64–0.92). Although there were no direct

maintenance trials, both of these studies included follow-up of patients with active disease up to 50 of 52 weeks with combination therapy showing greater efficacy than infliximab monotherapy for maintenance of remission (RR, 0.74; 95% CI, 0.60–0.90). The certainty of evidence for induction of remission was moderate, rating down for imprecision, given the low OIS. Maintenance of remission certainty of evidence was low. This was rated down for indirectness (entering the maintenance with active disease and not specifically quiescent disease) and imprecision due to the low OIS.

Combination therapy using infliximab and methotrexate vs infliximab monotherapy was compared in 1 RCT with 126 patients. There was no difference in achieving corticosteroid-free remission at week 14 (RR, 1.07; 95% CI, 0.57–2.03) and at week 50 there was no difference in failure to maintain corticosteroid-free clinical remission (RR, 1.18; 95% CI, 0.68–2.03). The certainty of evidence for induction and maintenance of remission using infliximab with methotrexate was rated low due to very serious imprecision.

A single open-label RCT (DIAMOND study group) compared adalimumab and azathioprine to adalimumab monotherapy for 52 weeks. There was no difference between the 2 groups for induction of remission (RR, 1.31; 95% CI, 0.80–2.14) or maintenance of remission (RR, 1.13; 95% CI, 0.72–1.78).¹⁵ However, combination therapy was associated with higher rates of endoscopic remission at week 26 compared with adalimumab monotherapy (48 of 57 [84.2%] vs 37 of 58 [63.2%]; $P = .02$). The certainty of evidence was very low, rating down for risk of bias (unblinded study with high rates of drug discontinuations due to treatment intolerance), indirectness of outcomes, and imprecision from the low OIS.

Importantly, use of combination therapy may be even more important in the subset of patients who have developed secondary nonresponse to TNF α antagonists. Roblin et al¹⁶ noted that combination therapy resulted in improved outcomes without clinical failure or unfavorable pharmacokinetics at 24 months, with improvements of 77%–78% for TNF α antagonists with a thiopurine compared with 22% with TNF α antagonists monotherapy ($P < .001$).

There were no RCTs to provide data on combination therapy using vedolizumab or ustekinumab with a thiopurine or methotrexate [...].

7. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA suggests early introduction with a biologic with or without an immunomodulator rather than delaying their use until after failure of mesalamine and/or corticosteroids. (Conditional recommendation, low certainty evidence)

Hintergrund

The evidence informing this recommendation was based on several RCTs. D'haens et al²⁰ randomized patients to early combination therapy with an immunosuppressant and infliximab compared with conventional step therapy in which patients were first given corticosteroids followed by azathioprine and infliximab. At 52 weeks, 61.5% of patients in the early combined immunosuppression group were in corticosteroid- and surgery-free remission compared with 42.2% in the step-up therapy arm (RR for failure to achieve remission, 0.67; 95% CI, 0.46–0.97). A long-term extension arm of this trial to 8 years suggested lower rates of clinical relapse, and corticosteroid use in the patients randomized to early combination therapy. The certainty of the evidence was low due to risk of bias (open label trial) and imprecision (low OIS).

The REACT (Randomised Evaluation of an Algorithm for Crohn's Treatment) study was an open-label cluster randomized trial that compared an algorithmic approach of early combination therapy with an immunomodulator and biologic drug or conventional management of CD in 1982 patients.²¹ At 12 months, there was no significant difference in rates of corticosteroid-free remission (66% early combination therapy vs 62% in usual care). However, at 24 months, patients in the early combination therapy arm had lower rates of major adverse disease-related complications compared with conventional management (hazard ratio, 0.73; 95% CI, 0.62–0.86).

Data for early use of thiopurines alone was evaluated by Cosnes et al²² in an RCT of 122 patients in which patients were randomized to early azathioprine (within 6 months of CD diagnosis) vs conventional management in which azathioprine was only used in cases of corticosteroid dependency, in those not responding to corticosteroids, or those with perianal disease.²² During a 3-year follow-up, no significant differences were observed in the risk of corticosteroid-requiring flare (58 of 65 [89%] vs 61 of 67 [91%]; $P = .73$), hospitalization (22 of 65 [34%] vs 26 of 67 [39%]; $P = .74$), or CD-related surgery (5 of 65 [8%] vs 4 of 67 [6%]; $P = .68$). Evidence was rated low due to risk of bias (open-label trial) and imprecision (very wide CI).

Data for 5-aminosalicylates indicate that these drugs are not effective for the management of moderate to severe CD (see question 9 below) [...].

8A. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA suggests the use of corticosteroids over no treatment for induction of remission. (Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)

8B. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA recommends against the use of corticosteroids over no treatment for maintenance of remission. (Strong recommendation, moderate certainty of evidence)

Hintergrund

Systemic corticosteroids were evaluated in 2 RCTs with 267 patients. Corticosteroids at a prednisone dose equivalent up to 60mg/day was more effective than placebo for induction of remission (RR, 0.57; 95% CI, 0.45-0.73). The certainty of evidence was low, rating down for bias (sequence generation and allocation concealment not reported) and imprecision given the low OIS. 3 RCTs with 367 patients compared controlled release budesonide vs placebo. Budesonide was more effective than placebo for induction of remission (RR, 0.74; 95% CI, 0.60-0.91) albeit two of the studies were in patients with mild to moderate CD. The certainty of evidence was rated low due to indirectness (non-moderate to severe CD) and imprecision (low OIS).

Systemic corticosteroids as a maintenance drug were evaluated in 3 studies with 269 patients and were not more effective than placebo for maintenance of remission (RR, 1.02; 95% CI, 0.81-1.29). The certainty of evidence was low due to risk of bias (unclear randomization) and imprecision (wide 95% CI that could not exclude significant benefit or harm).

The technical review performed an additional comparison between budesonide and systematic corticosteroids. 5 RCTs compared controlled ileal release (CIR) budesonide to corticosteroids with budesonide being inferior to systematic corticosteroids for inducing remission (RR for failure to induce 1.20; 95% CI, 1.01-1.44). Nevertheless, in patients with CD involving the distal ileum and/or ascending colon who are more concerned about systemic corticosteroids and less concerning about the lower efficacy, they may reasonably choose budesonide over systematic corticosteroids.

The panel noted that while systemic corticosteroids play an integral role in the induction of remission in patients with moderate to severe luminal CD, the side effects in both the short and long-term with systematic corticosteroids are substantial (see technical review). Budesonide, however, due to a first pass metabolism in the liver is better tolerated with fewer side effects and no significant alterations on serum cortisol levels.²⁴ Nevertheless, neither systemic corticosteroids nor budesonide have a role in long-term maintenance of remission in patients with moderate to severe luminal CD.

9. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA recommends against the use of 5-ASA or sulfasalazine over no treatment for the induction or maintenance of remission. (Strong recommendation, moderate certainty evidence)

Hintergrund

Two RCTs compared 5-aminosalicylates with placebo for induction of remission but the underlying severity of CD was not clear. There was no specific subgroup with moderate to severe CD that could be extracted for our analysis. In these 2 studies, 5-aminosalicylates did not reach the MCID of 10% over placebo (RR, 0.90; 95% CI, 0.81-1.00). Sulfasalazine was evaluated in 3 RCTs, but the overall severity of CD was not clear. In these studies, sulfasalazine was more effective than placebo for induction of remission over 6-17 weeks (RR, 0.78; 95% CI, 0.65-0.93) [...].

For maintenance of remission, 4 studies (415 patients) treated with sulfasalazine and 11 RCTs with 2014 patients treated with 5-aminosalicylates did not find either drug to be more effective than placebo for maintenance of remission (sulfasalazine: RR, 0.98; 95 % CI, 0.82-1.17, 5-aminosalicylates: RR, 1.02; 95 % CI, 0.92-1.16). The certainty of evidence for 5-aminosalicylates was moderate, rating down for imprecision (modest benefit and harm could not be excluded) [...].

Referenzen

13. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 10997;92(12): 2203-2209.

14. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-1395.
15. Hisamatsu T, Kato S, Kunisaki R, Matsuura M, Nagahori M, Motoya S, et al. Withdrawal of thiopurines in Crohn's disease treated with scheduled adalimumab maintenance: a prospective randomised clinical trial (DIAMOND2). *J Gastroenterol* 2019;54(10):860-870.
20. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371(9613):660-667.
21. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW, Greenberg GR, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(10006):1825-1834.
22. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, et al. Early administration of azathioprine vs. conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013;145(4):758-765.e2.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2025)
am 02.01.2025**

#	Suchschritt
1	[mh "Crohn Disease"]
2	(crohn*):ti,ab,kw
3	(inflammatory NEXT bowel NEXT disease*):ti,ab,kw OR IBD:ti,ab,kw
4	((granulomatous AND (enteritis OR colitis)) OR (regional AND (enteritis OR ileitis)) OR (terminal AND ileitis) OR ileocolitis):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jan 2020 to present, in Cochrane Reviews

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 02.01.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Crohn Disease[mh]
2	Crohn*[tiab] OR "inflammatory bowel disease*" [tiab] OR IBD[tiab]
3	(granulomatous[tiab] AND (enteritis[tiab] OR colitis[tiab])) OR (regional[tiab] AND (enteritis[tiab] OR ileitis[tiab])) OR terminal ileitis[tiab] OR ileocolitis[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2020/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
	systematische Reviews
8	Crohn Disease/therapy[MeSH Major Topic]
9	crohn*[ti] OR "inflammatory bowel disease*" [ti] OR IBD[ti]
10	(granulomatous[ti] AND (enteritis[ti] OR colitis[ti])) OR (regional[ti] AND (enteritis[ti] OR ileitis[ti])) OR "terminal ileitis"[ti] OR ileocolitis[ti]
11	#9 OR #10

#	Suchschritt
12	(#11) 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])
13	#8 OR #12
14	(#13) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
15	(#14) AND ("2020/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
17	(#16) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
18	(#17) NOT (#7)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 03.01.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- 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, Piovani D, Pansieri C, Macaluso FS, Orlando A, Festa S, et al.** Use of biologics for the management of Crohn's disease: IG-IBD technical review based on the GRADE methodology. *Dig Liver Dis* 2023;55(6):695-703.
2. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn; aktualisierte S3 Leitlinie (Version 4.1) - living guideline, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 021-004. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2024. [Zugriff: 03.01.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-004l_S3_Morbus_Crohn_Diagnostik_Therapie_2024-09.pdf.
3. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn; aktualisierte S3 Leitlinie (Version 4.1) - living guideline, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 021-004. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2024. [Zugriff: 03.01.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-004m_S3_Morbus_Crohn_Diagnostik_Therapie_2024-09.pdf.
4. **Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, Singh H, Falck-Ytter Y, Sultan S, et al.** AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2021;160(7):2496-2508.
5. **Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C, et al.** ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2024;18(10):1531-1555.
6. **Macaluso FS, Papi C, Orlando A, Festa S, Pugliese D, Bonovas S, et al.** Use of biologics for the management of Crohn's disease: IG-IBD clinical guidelines based on the GRADE methodology. *Dig Liver Dis* 2023;55(4):442-453.
7. **Singh S, Proctor D, Scott FI, Falck-Ytter Y, Feuerstein JD.** AGA technical review on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2021;160(7):2512-2556.e9.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):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;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-318-z

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	8. Januar 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
...is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic treatment.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Unter dem Begriff „konventionelle Therapie“ werden bei Morbus Crohn eine Behandlung mit Mesalazin, Kortikosteroiden und/oder Immunsuppressiva (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat, Tacrolimus, Cyclosporin, Mycophenolat) verstanden. <i>Im nachfolgenden Text wird also davon ausgegangen, dass diese Substanzen einschließlich der Immunsuppressiva bereits eingesetzt wurden.</i> Zu den Biologika gezählt werden TNF-α-Antikörper (einschließlich der sogenannten Biosimilars), der Januskinase-Inhibitor Upadacitinib, Interleukin-Antikörper (Risankizumab und Ustekinumab) sowie der Integrin-Antagonist Vedolizumab. Sind diese Therapeutika bei aktiver Erkrankung trotz optimierten Einsatzes (z. B. Dosissteigerung oder Intervallverkürzung nach Ausschluss von Antikörpern gegen ein eingesetztes Biologikum bei erniedrigtem Serumspiegel, Prüfung der Compliance bei Selbstapplikation) nicht oder nicht mehr wirksam oder werden nicht vertragen, wird in nationalen und internationalen Leitlinien nach Versagen der konventionellen Therapie die Einleitung einer Behandlung mit Biologika empfohlen und nach Versagen eines Biologikums der Wechsel auf ein anderes Biologikum. Vor Therapieänderung ist zu prüfen, ob andere Faktoren zu einer Verschlechterung führen oder sich die Erkrankungsmanifestation geändert hat. Die Bewertung der Erkrankungsaktivität hat klinische Faktoren (z. B. Aktivitätsindizes), bildgebende Verfahren (Endoskopie, Sonographie, MRT) und laborchemische Parameter (z. B. CRP i.S., Calprotectin im Stuhl) zu berücksichtigen. Ferner ist zu prüfen, ob durch eine chirurgische Maßnahme (z. B. Strikturoplastik, chirurgische Fisteltherapie) die Therapieumstellung vermieden werden kann. Bei Morbus Crohn mit

ausschließlich ileozökalem Befall kann eine Resektion des befallenen Darmabschnittes eine passagere Therapiefreiheit (teilweise über mehrere Jahre) ermöglichen.

Bei Versagen einer konventionellen Therapie oder eines Biologikums und nach Prüfung der Behandlungssituation nach o. g. Kriterien wird im klinischen Alltag entsprechend den Leitlinienempfehlungen auf ein anderes Biologikum gewechselt. Der Wechsel von einem Biologikum auf eine konventionelle Therapie bei Patienten, die diese noch nicht hatten, wird in den Leitlinien nicht adressiert, weil es hierzu keine Studien gibt. Im klinischen Alltag wird dies individuell in Einzelsituationen (z. B. Ausschöpfung der Biologikaspektrums) erwogen.

Ein Wirkverlust einer initial wirksamen Therapie mit einem Biologikum tritt mit 15–50 % per anno auf. Die Ansprechrates auf ein anderes Biologikum bei Therapieversagen einer Biologikatherapie ist oft reduziert (40–80 %) und durch einen erneuten Wirkverlust im weiteren Verlauf beeinträchtigt. Somit gibt es im klinischen Alltag regelhaft Patienten mit wiederholtem Therapiewechsel. Üblicherweise wechselt man die Substanzgruppe (TNF- α -Antagonist vs. Integrin-Inhibitor vs. Interleukin-Inhibitor). Ein Wechsel innerhalb der TNF- α -Antagonisten ist unüblich, sofern die beiden anderen Gruppen noch nicht eingesetzt wurden. Eine Rückkehr zu den TNF- α -Antagonisten ist Standard, wenn die beiden anderen Gruppen bereits eingesetzt wurden. Es wird aber nicht die gleiche Substanz, die bereits einmal versagt hat, ein zweites Mal eingesetzt.

Grundsätzlich wird für die Remissionserhaltung eine Monotherapie angestrebt (ohne Kortison). Eine Indikation für einen kombinierten Einsatz wird nur für Infliximab und Azathioprin gesehen bei steroidrefraktärem Verlauf und mittlerer bis schwerer Erkrankungsaktivität oder bei Risikofaktoren für einen schweren Verlauf, wie beispielsweise jungem Erkrankungsalter, langstreckigem Dünndarmbefall oder perianalem Morbus Crohn, da es hierfür eine positive Studienlage gibt. Wird eine stabile Remission erreicht, sollte eine Reduktion auf eine Substanz angestrebt werden. *Die hier getroffenen Aussagen finden ihre Begründung in Ausführungen zu den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie der AWMF zum Morbus Crohn (1). Auf der Basis der darin kritisch bewerteten Literatur ist sie in manchen Formulierungen zurückhaltender als die ECCO-Guideline (2), wobei es keine grundsätzlichen Abweichungen in den Handlungsempfehlungen gibt. Der Umsetzungsgrad im klinischen Alltag kann für Fachpraxen und spezialisierten Kliniken als sehr hoch angenommen werden.*

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Im Grundsatz ist diese Frage mit einem Nein zu beantworten. Die Auswahl des Biologikums erfolgt patientenindividuell anhand bisherigem Erkrankungsverlauf, der Art der Vorbehandlung (inklusive möglicher Nebenwirkungen wie allergischen Reaktionen, Antikörperbildung oder Infektionen unter Therapie), der Ausdehnung/Manifestation der Erkrankung inklusive perianaler Erkrankung sowie der Erwartungen an den weiteren Verlauf.

Referenzliste:

1. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignass A, Eehalt R et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 4.1) – living guideline. Z Gastroenterol 2024; 62(8):1229–318. doi: 10.1055/a-2309-6123.

2. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis 2024; 18(10):1531–55. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjae091.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-318-z

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
Datum der Erstellung	23. Januar 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
...is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic treatment.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Das Behandlungsziel beim Morbus Crohn (MC) ist das Erreichen einer langanhaltenden, steroidfreien, klinischen und endoskopischen (mukosalen) Remission mit dem Wiedererlangen einer uneingeschränkten Lebensqualität für die Betroffenen (1-3). Der Behandlungsstandard der Erkrankung richtet sich nach dem Ausmaß und Ausbreitung der Entzündung, der Vortherapie und ihrer Wirkung und Nebenwirkung, präemptiven Faktoren für den schweren oder leichten Krankheitsverlauf, möglichen Voroperationen und anderen wichtigen Faktoren, wie z.B. das Vorhandensein von extraintestinalen Krankheitsmanifestationen (1-3). Die oben genannte Situation (adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic treatment) beschreibt Patientinnen und Patienten, bei denen trotz des Einsatzes eines Thiopurins oder eines Biologicums weiterhin eine relevante entzündliche Aktivität vorliegt, die die Morbidität und Mortalität der Betroffenen signifikant negativ beeinflusst. Eine „konventionelle Therapie“ bei MC ist weder in Deutschland noch international einheitlich definiert. Zu den konventionellen Therapeutika werden nach dem allgemeinen Verständnis Glukokortikoide einschließlich Budesonid in unterschiedlicher Galenik und Applikationsform gerechnet. Einige Autor:innen 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 chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) eingesetzt wurden, die TNF-Antikörper, im Zulassungstext für ihre Anwendung ein vorheriges Therapieversagen auf Azathioprin bzw. eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation hierfür aufweisen mussten. Der Zulassungstext der TNF-Antikörper ist wiederum eng verknüpft mit den Einschlusskriterien der jeweiligen Zulassungsstudien (4). Wie auch bei der Colitis ulcerosa ist daher der Terminus „konventionelle Therapie“ beim M. Crohn veraltet, nicht definiert und spiegelt die Behandlungsrealität der

Erkrankung nur noch unzureichend wider. Daher sollte Steroide mit ihren unterschiedlichen Galeniken, Immunsuppressiva, wie z.B. Thiopurine oder Methotrexat, und eine heutzutage als „advanced therapy“ bezeichnete zielgerichtete Therapie mit Biologica oder small molecules, wie z.B. Januskinaseinhibitoren, gesondert in den Zulassungstexten und Studien genannt werden.

Die beschriebene Behandlungssituation eines erwachsenen MC-Patienten mit einer mittleren bis schweren aktiven Erkrankungsaktivität, die auf eine voraus gegangenen entweder konventionelle oder Biologicatherapie nicht angesprochen haben (als Primärversagen definiert), das initiale Ansprechen wieder verloren haben (Sekundärversagen) oder intolerant gegen diese Therapie ist, wird in der aktualisierten Leitlinie für M. Crohn nicht gesondert betrachtet, sondern im Kapitel „akuter Schub, steroidrefraktärer Verlauf“ gemeinsam im Sinne der Ersttherapie und Rezidivbehandlung betrachtet (1). Laut Leitlinie soll ein Patient mit einem steroidrefraktären M. Crohn mit mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität primär mit TNF-a-Antikörpern (im Falle von Infliximab ist die Kombination mit Thiopurinen zu erwägen), Risankizumab, Upadacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt werden, wobei die Medikamente alphabetisch gereiht sind und diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz impliziert. Erleidet ein*e Patient*in ein Rezidiv der entzündlichen Aktivität soll eine Re-Evaluation der Krankheitssituation vorgenommen werden, um über die weitere Therapie zu entscheiden. Dabei soll auch eine chirurgische Option bedacht werden (1).

Bei einer Therapieversagen eines erwachsenen MC-Patienten mit einer mittleren bis schweren aktiven Erkrankungsaktivität, die auf eine voraus gegangenen entweder konventionelle oder Biologicatherapie nicht angesprochen haben (Primärversagen), das initiale Ansprechen wieder verloren haben (Sekundärversagen) oder intolerant gegen diese Therapie ist, sollte daher in Analogie eine Therapieumstellung auf eine anderes Biologicum erfolgen (oder in angenommener Erweiterung der Leitlinie ein zugelassener Januskinaseinhibitor) erfolgen, oder eine operative Resektion des betroffenen Segmentes in Betracht gezogen werden (1-3, 5).

Bei diesen Überlegungen muss unterschieden werden, ob ein Primärversagen oder Sekundärversagen vorliegt, weil dieses darüber entscheidet, ob die Substanzklasse (z.B. TNF-a Antikörper) verlassen werden sollte, oder innerhalb der Substanzklasse gewechselt werden kann. Bei der Inbetrachtziehung einer chirurgischen Behandlungsoption gilt es zu beachten, ob eine multilokuläre Entzündung vorliegt, größere Darmsegmente entfernt werden müssten, welche zu einem Kurzdarmsyndrom führen könnte und ob z.B. die Kontinenz postoperativ gefährdet ist (5). Da der M. Crohn operativ nicht heilbar ist und eine Rezidivgefahr von >50% besteht, bleibt eine chirurgische Resektion entzündeter Darmabschnitte beim M. Crohn eine Einzelfallentscheidung (5).

Zusammengefasst wird bei einem “adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic treatment” eine Therapieumstellung im Behandlungsstandard auf ein alternatives Biologicum durchgeführt. Diese Gruppe beinhalten TNF-a-Antikörpern (im Falle von Infliximab ist die Kombination mit Thiopurinen zu erwägen), Risankizumab, Upadacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab. Neu zugelassen für diese Indikation ist auch Mirikizumab, welches sich aber noch nicht in der Leitlinienempfehlung wieder findet. Da es nur wenige prospektive, randomisierte vergleichende Studien zur Effektivität der verschiedenen Biologica gibt, kann eine Priorisierung der aufgrund einer fehlenden vergleichenden Datenlage nicht erfolgen. Da es aber eine Vielzahl von an sich effektiven Biologica und auch einen zugelassenen Januskinaseinhibitor gibt, ist es nicht verständlich, warum in klinischen Studien beim Therapieversagen auf die bisherige

Therapie noch eine vergleichende Behandlung mit einem Placebo durchgeführt wird und von den Zulassungsbehörden gestattet wird.

In Einzelfällen sollte eine operative Resektion des betroffenen Segmentes in Betracht gezogen werden.

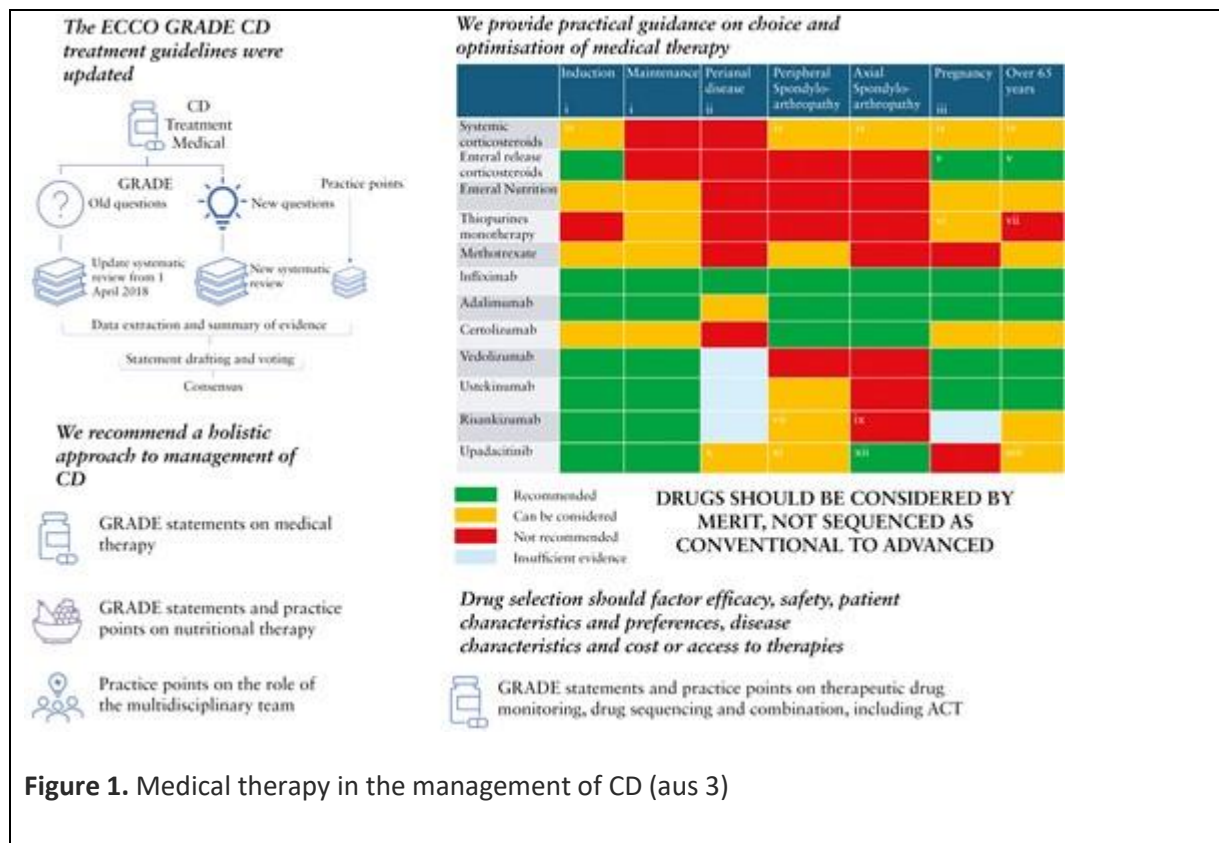
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die Positionierung von Therapien bei CED, hier MC, ist eine der größten Herausforderungen im klinischen Alltag. Dies gilt insbesondere für sogenannte advanced therapies wie biologische Therapien und small molecules. Alle zugelassenen Medikamente können bei MC-Patienten wirksam sein, jedoch fehlen weitgehend Daten, die einen direkten Vergleich zwischen den Medikamenten ermöglichen oder Patientengruppen identifizieren, die mehr oder weniger von einer bestimmten Therapie profitieren (3).

Es gibt nur begrenzte Anzahl an direkten, vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), wie beispielsweise die SEAVUE-Studie (6), die Adalimumab und Ustekinumab bei Morbus Crohn verglich, sowie die SEQUENCE-Studie, die Risankizumab und Ustekinumab verglich (7). Selbst bei diesen großen und methodisch hochwertigen RCTs ist es wichtig zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse spezifische Vergleiche in bestimmten Patientengruppen betreffen. Zum Beispiel bezieht sich in der SEAVUE-Studie die Feststellung einer weitgehend vergleichbaren Wirksamkeit zwischen Ustekinumab und Adalimumab auf die Behandlung von Patienten ohne vorherige Exposition gegenüber biologischen Therapien und ohne die Möglichkeit einer Dosissteigerung. Ebenso zeigte die SEQUENCE-Studie signifikant höhere Raten von Ansprechen und Remission für klinische und endoskopische Ergebnisse bei Patienten, die in einer offenen Studie mit Risankizumab behandelt wurden, im Vergleich zu Ustekinumab. Dies galt insbesondere für eine Patientengruppe, die zuvor auf eine Anti-TNF-Therapie nicht angesprochen hatte.

Klinisch werden als Entscheidungskriterien für den individuellen Einsatz und die Priorisierung der genannten Medikamente verschiedene Kriterien herangezogen. Hierzu zählen unter anderem die Wirksamkeit, die sich im Vergleich aus Head-to-Head Analysen (VARSITY-Studie)(8), Netzwerkmetaanalysen sowie sogenannten Real-World Evidence Analysen ergibt. Weitere Entscheidungskriterien umfassen potentielle Nebenwirkungen, die erwartete Geschwindigkeit des Wirkungseintritts, Komorbiditäten, Sicherheitsaspekte incl. Infektionsrisiken, das Vorliegen extraintestinaler Manifestationen, Schwangerschaftswunsch, die persönliche Erfahrung und letztlich auch die Therapiekosten. Eine einheitliche Priorisierung gibt es demnach aufgrund der Vielzahl der zu berücksichtigenden Faktoren nicht, eine individuelle Priorisierung findet aber im klinischen Alltag anhand der aufgeführten Kriterien jedoch durchaus regelhaft statt. Wie diese Kriterien aussehen, wurde in der kürzlich publizierten europäischen MC-Leitlinie graphisch (3) dargestellt:



Referenzliste:

1. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 4.1) – living guideline. Z Gastroenterol. 2024 Aug;62(8):1229-1318
2. Singh S, Proctor D, Scott FI, et al. AGA Technical Review on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. Gastroenterology. 2021 Jun;160(7):2512-2556
3. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2024 Oct 15;18(10):1531-1555
4. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1383-1395
5. Adamina M, Minozzi S, Warusavitarne J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. J Crohns Colitis. 2024 Oct 15;18(10):1556-1582
6. Sands BE, Irving PM, Hoops T., et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. Lancet. 2022 Jun 11;399(10342):2200-2211
7. Peyrin-Biroulet L, Chapman JC, Colombel JF, et al. , Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Crohn's Disease; N Engl J Med 2024;391:213-223
8. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2019 Sep 26;381(13):1215-1226.