



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Mirikizumab (D-1173)

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 schmerzhafte 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 vortheraپیert 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

Folgegenerationen 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 imperialen 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