

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mirikizumab (Omvoh[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1 A

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.07.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der LUCENT-Studien zum medizinischen Nutzen von Mirikizumab (Woche 52 der kontinuierlichen Therapie).....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	30

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Studiendesign der LUCENT-Studien	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-ASA	5-Aminosalicylsäure (5-Aminosalicylic Acid)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HEMR	Histologisch-endoskopische mukosale Remission
HLT	High Level Term
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
i.v.	Intravenös
JAK	Januskinase
k.a.	Keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
MCS	Mental Health Component Summary Score
MWD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NRS	Numerische Ratingskala
n. b.	Nicht berechenbar
OR	Odds Ratio
PCS	Physical Health Component Summary Score

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subkutan (Subcutaneous)
SF-36	36-Item Short-Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
TNF	Tumornekrosefaktor
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization
WPAI:UC	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire:Ulcerative Colitis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die Nennung geschlechtsspezifischer Formen verzichtet.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Lilly Deutschland GmbH
Anschrift:	Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eli Lilly Nederland B.V.
Anschrift:	Papendorpseweg 83 3528 BJ Utrecht Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Mirikizumab
Handelsname:	Omvo [®]
ATC-Code:	L04AC24
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45143
Pharmazentralnummer (PZN)	18673426 (300 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) 18673461 ^a (100 mg, 2 Fertigpens) 18673478 ^a (100 mg, 6 Fertigpens) 18673490 ^a (100 mg, 6 Fertigspritzen)
ICD-10-GM-Code	K51.- Colitis ulcerosa: K51.0, K51.2, K51.3, K51.4, K51.5, K51.8, K51.9
Alpha-ID^b	I115712 (K51.0), I5659 (K51.2), I5662 (K51.3), I115937 (K51.4), I115938 (K51.5), ID zu K51.8 nicht vorhanden, I26042 (K51.9)
<p>a: Diese Pharmazentralnummer war zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht in Verkehr gebracht. b: Pro ICD-10-GM-Code ist eine zugehörige Alpha-ID angegeben; es liegen jeweils weitere Alpha-IDs für die aufgeführten ICD-10-GM-Codes vor.</p> <p>ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; PZN: Pharmazentralnummer</p>	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	26.05.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (A)	<u>Durch den G-BA festgelegt:</u> Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab <u>Durch die Lilly Deutschland GmbH ergänzt:</u> Filgotinib oder Ozanimod
	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben (B)	<u>Durch den G-BA festgelegt:^c</u> Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n) <u>Durch die Lilly Deutschland GmbH ergänzt:</u> Filgotinib oder Ozanimod
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: In der Niederschrift zum Beratungsgespräch benannte der G-BA die ZVT für Teilpopulation B wie folgt „Ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und Vortherapie(n)“. Im Hinblick auf aktuelle Nutzenbewertungen geht die Lilly Deutschland GmbH davon aus, dass der G-BA die ZVT wie folgt angepasst hat „Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF-α-Antagonisten (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)“</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mirikizumab (Omvoh®) ist indiziert 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.

Im Zuge des am 12. Januar 2022 erfolgten Beratungsgesprächs hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine Aufteilung der zu bewertenden Patientenpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen (A und B). Die dabei vergebene zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wurde durch die Lilly Deutschland GmbH entsprechend den neuesten medizinischen Erkenntnissen und Nutzenbewertungen ergänzt:

Teilpopulation A:

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:

- Ein Tumornekrosefaktor (TNF)- α -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Filgotinib¹ oder Ozanimod¹ oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab

Teilpopulation B:

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:

- Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Filgotinib¹ oder Ozanimod¹ oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und Vortherapie(n)

¹ Auf Basis der aktuellen S3-Leitlinie und unter Berücksichtigung der in Kapitel 5 § 6 der Verfahrensordnung des G-BA festgelegten Kriterien zur Auswahl der ZVT zieht die Lilly Deutschland GmbH die Wirkstoffe Filgotinib sowie Ozanimod als zusätzliche ZVT für beide Teilpopulationen heran.

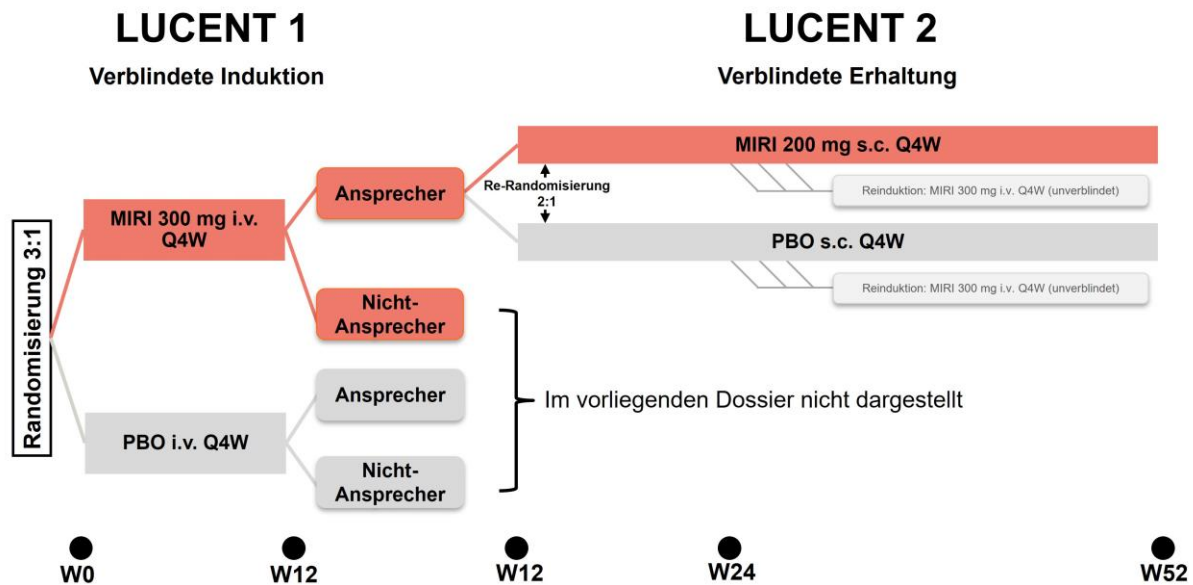
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zur Erörterung des medizinischen Zusatznutzens von Mirikizumab werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase III-Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 dargestellt, welche im Folgenden als LUCENT-Studien bezeichnet werden. Die LUCENT-Studien stellen die bestverfügbare Evidenz dar, da eine Bewertung des Zusatznutzens von Mirikizumab gegenüber der ZVT auf Basis direkt vergleichender Studien oder adjustierter indirekter Vergleiche nicht möglich ist.

Bei den LUCENT-Studien handelt es sich um konsekutive multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelarmstudien. Die beiden Studien bilden zusammen betrachtet die Induktions- und Erhaltungsphase der Mirikizumab-Therapie ab, wobei die Studie LUCENT 1 mit einer Studiendauer von 12 Wochen die Induktionsphase untersucht und die Studie LUCENT 2 mit einer Studiendauer von 40 Wochen die anschließende Erhaltungsphase abdeckt. Die Patienten gingen von der Studie LUCENT 1 in die Studie LUCENT 2 über, d. h. die Dauer der kontrollierten Behandlung mit Mirikizumab betrug insgesamt 52 Wochen. Patienten, die in der Induktionsstudie LUCENT 1 (Randomisierung auf Mirikizumab 300 mg intravenös oder Placebo im Verhältnis 3:1) auf Mirikizumab ansprachen (Mirikizumab-Ansprecher), wurden zu Beginn der Studie LUCENT 2 im Verhältnis 2:1 re-randomisiert und erhielten 200 mg Mirikizumab subkutan oder Placebo. Patienten, die während der Erhaltungsphase das Ansprechen auf Mirikizumab oder Placebo verloren, erhielten 300 mg Mirikizumab (intravenös; unverblindet) im Zuge einer Reinduktion. In der Nutzenbewertung werden ausschließlich die Studienergebnisse der Patienten dargestellt, die in der Induktionsphase ein Ansprechen auf Mirikizumab gezeigt hatten und anschließend re-randomisiert wurden. Patienten, die in der Induktionsphase kein Ansprechen auf Mirikizumab gezeigt hatten, sowie Patienten, die im Rahmen der Induktion Placebo erhielten, werden für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Abbildung 1-1 veranschaulicht das Design der LUCENT-Studien und die für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme.



i.v.: intravenös; mg: Milligramm; MIRI: Mirikizumab; PBO: Placebo; Q4W: Alle 4 Wochen; s.c.: subkutan; W: Woche

Abbildung 1-1: Studiendesign der LUCENT-Studien

In die LUCENT-Studien wurden sowohl Biologika-naive als auch Biologika-erfahrene Patienten eingeschlossen, d. h. die Studienpopulation umfasst die Teilpopulationen A und B. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse für alle Mirikizumab-Ansprecher aus der Induktionsphase zum Ende der Erhaltungsphase, d. h. zu Woche 52, abgebildet. Auf eine Aufteilung der Patientenpopulation nach dem jeweiligen Vorbehandlungsstatus wird verzichtet, da die Subgruppenanalyse „Versagen auf eine frühere Therapie mit einem Biologikum oder mit Tofacitinib“ (ja versus nein), welche die Aufteilung in die Teilpopulationen A und B reflektiert, keine Hinweise auf Unterschiede des Behandlungseffekts zwischen den beiden Teilpopulationen liefert. Dementsprechend wird die gewählte Darstellung der Studienergebnisse als adäquat zur Ableitung des Zusatznutzens von Mirikizumab angesehen.

Für die gesamte Zielpopulation von Mirikizumab – d. h. erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen – ergaben sich statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Placebo.

Eine detaillierte Aufstellung aller Ergebnisse aus den LUCENT-Studien zum medizinischen Nutzen von Mirikizumab findet sich in folgender Tabelle:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der LUCENT-Studien zum medizinischen Nutzen von Mirikizumab (Woche 52 der kontinuierlichen Therapie)

Studie Zielgröße Endpunkt		Vergleich Mirikizumab gegenüber Placebo Effektschätzer [95% KI] p-Wert
LUCENT 1/LUCENT 2^a		
Mortalität		
Todesfälle ^b		OR 0,00 0,330 ^b
Morbidität		
Klinische Remission anhand des modifizierten Mayo- Scores	Anteil der Patienten mit klinischer Remission	RR 1,92 [1,46; 2,51] <0,001
	Anteil der Patienten mit weitgehender Normalisierung der Stuhlfrequenz	RR 1,66 [1,40; 1,97] <0,001
	Anteil der Patienten mit Remission rektaler Blutungen	RR 1,58 [1,36; 1,85] <0,001
	Anteil der Patienten mit endoskopischer Remission	RR 1,98 [1,55; 2,52] <0,001
Anteil der Patienten mit dauerhafter symptomatischer Remission		RR 1,81 [1,42; 2,30] <0,001
Anteil der Patienten mit kortikosteroidfreier Remission		RR 1,96 [1,46; 2,64] <0,001
Anteil der Patienten mit histologisch-endoskopischer mukosaler Remission (HEMR)		RR 1,90 [1,41; 2,55] <0,001
Anteil der Patienten mit Remission der Bowel Urgency (imperativer Stuhldrang) anhand der Bowel Urgency numerischen Ratingskala (NRS)		RR 1,71 [1,30; 2,27] <0,001
Anteil der Patienten mit $\geq 30\%$ Verbesserung abdomineller Schmerzen anhand der abdominelle Schmerzen NRS		RR 1,57 [1,32; 1,87] <0,001
Veränderung der Fatigue gegenüber Baseline anhand der Fatigue NRS		MWD -1,10 [-1,53; -0,67] <0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie Zielgröße Endpunkt		Vergleich Mirikizumab gegenüber Placebo Effektschätzer [95% KI] p-Wert
LUCENT 1/LUCENT 2^a		
Gesundheitszustand	Veränderung der Aktivitätsbeeinträchtigung gegenüber Baseline anhand des WPAI:UC	MWD -10,65 [-15,26; -6,04] <0,001
	Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline	MWD 11,33 [8,15; 14,51] <0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Anteil der Patienten mit Remission anhand des IBDQ		RR 1,66 [1,39; 1,98] <0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36	Veränderung der physischen Komponente des SF-36 (PCS) gegenüber Baseline	MWD 2,30 [1,12; 3,49] <0,001
	Veränderung der mentalen Komponente des SF-36 (MCS) gegenüber Baseline	MWD 1,48 [0,13; 2,82] 0,031
Sicherheit		
Gesamtraten		
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades		OR 0,83 0,352
Unerwünschte Ereignisse leichten Schweregrades		OR k. A. k. A.
Unerwünschte Ereignisse moderaten Schweregrades		OR k. A. k. A.
Unerwünschte Ereignisse schweren Schweregrades		OR 0,64 0,303
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		OR 0,41 0,023
Unerwünschte Ereignisse die zum Behandlungsabbruch führten		OR 0,17 <0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie Zielgröße Endpunkt	Vergleich Mirikizumab gegenüber Placebo Effektschätzer [95% KI] p-Wert
LUCENT 1/LUCENT 2^a	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	
Hepatische Ereignisse ^c	OR 1,50 0,597
Infektionen	OR 1,06 0,836
Opportunistische Infektionen ^d	OR n. b. 0,177
Schwerwiegende Infektionen	OR 0,49 0,402
Überempfindlichkeitsreaktionen	
Unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion (innerhalb von 24 Stunden nach der Administration)	OR 1,74 0,725
Nicht-unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion ^e	OR 2,79 0,033
Reaktion an der Injektionsstelle ^f	OR 2,20 0,060
Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse	OR 0 0,330
Davon schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	OR 0 0,330
Malignität	OR 0,49 0,552
Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten	
Depression (ohne Suizidalität und Selbstverletzungen)	OR n. b. 0,308

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie Zielgröße Endpunkt	Vergleich Mirikizumab gegenüber Placebo Effektschätzer [95% KI] p-Wert
LUCENT 1/LUCENT 2^a	
Suizidalität	OR n. b. >0,999
<p>a: Aufgrund des konsekutiven Studiendesigns beziehen sich die Ergebnisse der Dimensionen Morbidität sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität auch auf die Induktionsphase (LUCENT 1), während die Ergebnisse der Dimensionen Mortalität und Sicherheit ausschließlich die Erhaltungsphase (LUCENT 2) abbilden.</p> <p>b: Während der Erhaltungsphase trat lediglich ein Todesfall im Placebo-Arm auf.</p> <p>c: Darstellung erfolgt gemäß Standardized MedDRA Queries (SMQ) Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber: Narrow terms</p> <p>d: Narrow terms</p> <p>e: Darstellung erfolgt gemäß SMQ Anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit und Angioödem: Narrow terms</p> <p>f: High Level Term (HLT)</p> <p>EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; HLT: High Level Term; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MCS: Mentale Komponente des SF-36 Fragebogens; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MWD: Mittelwertdifferenz; n. B.: nicht berechenbar; NRS: Numerische Ratingskala; OR: Odds Ratio; PCS: Physische Komponente des SF-36 Fragebogens; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; SMQ: Standardised MedDRA Queries; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI:UC: Work Productivity and Activity Questionnaire; Ulcerative Colitis</p>	

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Im folgenden Abschnitt werden die in Tabelle 1-7 zusammengefassten Ergebnisse der LUCENT-Studien näher diskutiert und abschließend ein Fazit zum Zusatznutzen von Mirikizumab gezogen. Die Ergebnisse zur Mortalität und Sicherheit decken dabei die Erhaltungsphase der Behandlung ab (LUCENT 2) und die Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität umfassen sowohl die Induktions- als auch die Erhaltungsphase (LUCENT 1 und LUCENT 2).

Mortalität

Aufgrund der geringen Mortalitätsrate chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen ist die Erfassung als eigenständiger Endpunkt in zulassungsbegründenden Studien nicht gebräuchlich. Der Endpunkt wurde daher als „Todesfälle“ im Zuge der unerwünschten Ereignisse erfasst.

Da in der Erhaltungsphase nur ein Patient im Placebo-Arm verstarb, ist ein Nutzen von Mirikizumab gegenüber Placebo in der Nutzendimension Mortalität nicht belegt.

Morbidität

Der medizinische Nutzen von Mirikizumab in der Nutzendimension Morbidität wurde anhand der Endpunkte klinische Remission (klinische Remission anhand des modifizierten Mayo-Scores, weitgehende Normalisierung der Stuhlfrequenz, Remission rektaler Blutungen, endoskopische Remission), dauerhafte symptomatische Remission, kortikosteroidfreie Remission, histologisch-endoskopische mukosale Remission (HEMR), Remission der Bowel Urgency, Verbesserung abdomineller Schmerzen, Veränderung der Fatigue gegenüber Baseline und Gesundheitszustand (Aktivitätsbeeinträchtigung [WPAI:UC], EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen [EQ-5D] Visuelle Analogskala [VAS]) bewertet.

Klinische Remission

Für die klinische Remission (**Anteil der Patienten mit klinischer Remission**) anhand des modifizierten Mayo-Scores – einem Standardinstrument zur Erfassung der klinischen und endoskopischen Aktivität der Colitis ulcerosa – zeigte sich in den LUCENT-Studien ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (Relatives Risiko [RR] 95% Konfidenzintervall [KI]: 1,92 [1,46; 2,51], $p < 0,001$). Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 befanden sich 49,9% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, in klinischer Remission. Im Vergleich zu Placebo ist die Wahrscheinlichkeit eine klinische Remission zu erreichen, für Patienten unter Mirikizumab-Therapie um 92% erhöht, was die Wirksamkeit von Mirikizumab im Hinblick auf das Erreichen und langfristige Erhalten einer klinischen Remission demonstriert.

In den LUCENT-Studien zeigte sich für den Anteil der Patienten mit **weitgehender Normalisierung der Stuhlfrequenz** ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,66 [1,40; 1,97], $p < 0,001$). Zu Woche 52 der Erhaltungsphase erreichten 75,1% der mit Mirikizumab behandelten Patienten Werte für die Subskala Stuhlfrequenz, die dem Teilkriterium einer symptomatischen Remission entsprechen. Die Wahrscheinlichkeit einer weitgehenden Normalisierung der Stuhlfrequenz ist unter der Therapie mit Mirikizumab im Vergleich zu Placebo um 66% erhöht.

Bezüglich des Anteils der Patienten mit einer **Remission rektaler Blutungen** zeigte sich in den LUCENT-Studien ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,58 [1,36; 1,85], $p < 0,001$). Dabei erreichten 79,7% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, eine Remission anhand der im Rahmen des modifizierten Mayo-Scores erfassten Subskala rektale Blutungen zu Woche 52 der Erhaltungsphase. Die Wahrscheinlichkeit eine Remission der rektalen Blutungen zu erzielen, ist für Patienten unter Therapie mit Mirikizumab um 58% im Vergleich zur Placebo-Gabe erhöht.

In den LUCENT-Studien zeigte sich für den Anteil der Patienten mit **endoskopischer Remission** ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,98 [1,55; 2,52], $p < 0,001$). Auf der Endoskopie-Subskala des modifizierten Mayo-Scores erlangten zu Woche 52 der Erhaltungsphase 58,6% der mit Mirikizumab behandelten Patienten eine endoskopische Remission. Die Wahrscheinlichkeit eine endoskopische Remission zu erreichen, ist für Patienten unter Therapie mit Mirikizumab im Vergleich zu Placebo um 98% erhöht.

Dauerhafte symptomatische Remission

Für den Anteil der Patienten mit **dauerhafter symptomatischer Remission** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,81 [1,42; 2,30], $p < 0,001$). Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 befanden sich 69,7% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, in dauerhafter symptomatischer Remission. Die Wahrscheinlichkeit eine dauerhafte symptomatische Remission zu erreichen, ist für Mirikizumab-behandelte Patienten im Vergleich zu Placebo um 81% erhöht.

Kortikosteroidfreie Remission

In den LUCENT-Studien zeigte sich für den Anteil der Patienten mit **kortikosteroidfreier Remission** ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,96 [1,46; 2,64], $p < 0,001$). Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 befanden sich 44,9% der mit Mirikizumab behandelten Patienten in kortikosteroidfreier Remission. Die Wahrscheinlichkeit eine kortikosteroidfreie Remission zu erreichen, ist für Patienten unter Therapie mit Mirikizumab im Vergleich zu Placebo um 96% erhöht.

Histologisch-endoskopische mukosale Remission (HEMR)

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit **histologisch-endoskopischer mukosaler Remission (HEMR)** ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,90 [1,41; 2,55], $p < 0,001$). Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erzielten 43,3% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, eine histologisch-endoskopische mukosale Remission. Die Wahrscheinlichkeit eine histologisch-endoskopische mukosale Remission zu erreichen, ist für Patienten unter Mirikizumab-Therapie um 90% erhöht im Vergleich zur Placebo-Gabe.

Remission der Bowel Urgency (imperativer Stuhldrang)

In den LUCENT-Studien ergab sich für den Anteil der Patienten mit **Remission der Bowel Urgency** (ermittelt anhand der numerischen Ratingskala Bowel Urgency [0–10]) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,71 [1,30; 2,27], $p < 0,001$). Unter den Patienten, die zu Induktionsbaseline einen Bowel Urgency Wert von ≥ 3 hatten, erreichten 42,9% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, Werte einer Remission (≤ 1). Die Wahrscheinlichkeit eine Remission der Bowel Urgency zu erzielen, ist unter Therapie mit Mirikizumab im Vergleich zur Placebo-Gabe um 71% erhöht.

Verbesserung abdomineller Schmerzen

Bezüglich des Anteils der Patienten mit einer **$\geq 30\%$ Verbesserung abdomineller Schmerzen** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,57 [1,32; 1,87], $p < 0,001$). Zu Woche 52 der Erhaltungsphase erreichten 76,2% der mit Mirikizumab behandelten Patienten, die zu Induktionsbaseline einen Wert auf der Skala für abdominelle Schmerzen von ≥ 3 hatten, eine Reduktion abdomineller Schmerzen um mindestens 30%. Die Wahrscheinlichkeit eine mindestens 30%-Verbesserung der abdominellen Schmerzen zu erlangen, ist für Patienten unter Therapie mit Mirikizumab um 57% erhöht im Vergleich zur Placebo-Gabe.

Veränderung der Fatigue gegenüber Baseline

Für die Veränderung der **Fatigue gegenüber Baseline** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (Mittelwertdifferenz [MWD] [95%-KI]: -1,10 [-1,53; -0,67], $p < 0,001$). Auf der numerischen Ratingskala Fatigue von 0-10 betrug die Veränderung (Standardfehler) zu Woche 52 gegenüber Baseline für den Mirikizumab-Arm -2,69 (0,15).

Gesundheitszustand

Für die **Veränderung der Aktivitätsbeeinträchtigung gegenüber Baseline** anhand des WPAI:UC zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (MWD [95%-KI]: -10,65 [-15,26; -6,04], $p < 0,001$). Mit Mirikizumab behandelte Patienten schätzten die Verringerung der Aktivitätsbeeinträchtigung durch Colitis ulcerosa zum Ende der Erhaltungsphase folglich als größer ein als Patienten im Placebo-Arm. Für die Aktivitätsbeeinträchtigung bestimmt anhand Frage 6 des WPAI:UC betrug die Veränderung (Standardfehler) zu Woche 52 gegenüber Baseline für den Mirikizumab-Arm -31,74 (1,56).

Hinsichtlich der **Veränderung des globalen Gesundheitszustandes gegenüber Baseline** anhand der EQ-5D VAS zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (MWD [95%-KI]: 11,33 [8,15; 14,51], $p < 0,001$). Mit Mirikizumab behandelte Patienten schätzten die Verbesserung ihres globalen Gesundheitszustandes zu Woche 52

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

folglich höher ein als mit Placebo behandelte Patienten. Auf der visuellen Analogskala des EQ-5D (0-100) betrug die Veränderung (Standardfehler) zu Woche 52 gegenüber Baseline für den Mirikizumab-Arm 20,11 (1,10).

Die Verbesserung des Gesundheitszustandes, gemessen sowohl anhand der Frage 6 des WPAI:UC als auch der EQ-5D VAS, lässt sich mit den zuvor gezeigten Linderungen der Symptome, wie beispielsweise der Bowel Urgency, erklären und zeigt deutlich, dass der Einsatz von Mirikizumab von Vorteil für die Patienten ist.

Fazit zur Nutzendimension Morbidität

Zusammenfassend konnte für alle patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimension Morbidität ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Placebo gezeigt werden. Dies bedeutet für die betroffenen Colitis ulcerosa-Patienten eine bedeutende Linderung oder sogar Freiheit von belastenden Krankheitssymptomen. Folglich besteht in der Nutzendimension Morbidität ein deutlicher, therapeutisch relevanter Nutzen von Mirikizumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der medizinische Nutzen von Mirikizumab in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe der Endpunkte Remission anhand des Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) sowie anhand des 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) (physische Komponente [PCS] und mentale Komponente [MCS]) bewertet.

Remission anhand des IBDQ

Für die **Remission anhand des IBDQ** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,66 [1,39; 1,98], $p < 0,001$). Der Anteil an Patienten mit einer Remission (Gesamtpunktzahl von mindestens 170 Punkten) betrug zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 für Patienten im Mirikizumab-Arm 72,3%. Die Wahrscheinlichkeit eine Remission gemessen anhand des IBDQ-Fragebogens zu erreichen, ist für Patienten unter Therapie mit Mirikizumab um 66% erhöht im Vergleich zur Placebo-Gabe.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36

Der SF-36 bildet sowohl physische als auch psychische/mentale Komponenten allgemeiner gesundheitsbezogener Lebensqualität ab. Im Folgenden sind die Ergebnisse zum SF-36 mit den zugehörigen Effektmaßen (MWD [95%-KI]) aufgeführt:

- Veränderung der **physischen Komponente des SF-36 (PCS)** gegenüber Baseline (Mirikizumab versus Placebo): 2,30 [1,12; 3,49], $p < 0,001$
- Veränderung der **mentalen Komponente des SF-36 (MCS)** gegenüber Baseline (Mirikizumab versus Placebo): 1,48 [0,13; 2,82], $p = 0,031$

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 schätzten mit Mirikizumab behandelte Patienten die Verbesserung ihrer physischen und mentalen Verfassung statistisch signifikant größer ein als Patienten, die Placebo erhielten. Für den Summenscore des PCS lag die Veränderung (Standardfehler) gegenüber Baseline bei 8,97 (0,41) für Patienten, die Mirikizumab erhielten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Summenscore des MCS betrug die Veränderung (Standardfehler) gegenüber Baseline 7,02 (0,47) für den Mirikizumab-Arm. Dies unterstreicht den bemerkenswerten Effekt von Mirikizumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Fazit zur Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität

Sowohl im Rahmen des IBDQ als auch des SF-36 zeigte Mirikizumab einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Placebo. Diese Ergebnisse heben die signifikant verbesserte Lebensqualität der mit Mirikizumab behandelten Patienten hervor. Zusammenfassend besteht auch in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ein deutlicher therapeutischer Nutzen durch Mirikizumab.

Sicherheit

Im Rahmen der Nutzenbewertung wird auf unerwünschte Ereignisse (jeglichen Schweregrades und unterteilt nach Schweregraden), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen eingegangen. Zudem werden die im Prüfplan präspezifizierten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) hepatische Ereignisse, Infektionen (inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen), Überempfindlichkeitsreaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse, Malignität sowie Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten dargestellt. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse für die Erhaltungsphase zum Zeitpunkt Woche 52 dargelegt.

Gesamtraten

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen leichten, moderaten und schweren Schweregrades sowie von unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrades war in der Studie LUCENT 2 zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Sowohl für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als auch für Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (Odds Ratio [OR]=0,41; p=0,023; OR=0,17; p<0,001).

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Unter Behandlung mit Mirikizumab war das Risiko des Auftretens eines hepatischen Ereignisses vergleichbar zu dem unter Placebo-Behandlung.

Des Weiteren ist Mirikizumab, anders als einige aktuell verfügbare Therapieoptionen, mit keinem gesteigerten Risiko für Infektionen allgemein, schwerwiegende Infektionen oder opportunistische Infektionen assoziiert. Keine der im Mirikizumab-Arm beobachteten opportunistischen Infektionen (fünf Ereignisse während der Erhaltungsphase) führte zum Therapieabbruch. Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, hatten gegenüber der Therapie mit Placebo ein vergleichbares Risiko für eine unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion (innerhalb von 24 Stunden nach der Administration) bzw. eine Reaktion an der Injektionsstelle. Im Vergleich zu Placebo war unter der Therapie mit dem aktiven Wirkstoff Mirikizumab das Risiko erhöht, eine nicht-unmittelbare

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Überempfindlichkeitsreaktion zu erleiden. Keines der hierbei beobachteten Ereignisse unter Mirikizumab-Behandlung wurde jedoch als schwerwiegend eingeschätzt und lediglich in einem Fall kam es zum Behandlungsabbruch.

Es konnte demonstriert werden, dass Mirikizumab das Risiko für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse und das Risiko, eine Malignität zu entwickeln, im Vergleich zu Placebo nicht erhöht. Auch auf die psychische Gesundheit hat Mirikizumab keinen negativen Einfluss. Das Auftreten von Depressionen oder Suizidalität war gegenüber der Behandlung mit Placebo vergleichbar.

Fazit zur Nutzendimension Sicherheit

Bei der Bewertung des Sicherheitsprofils von Mirikizumab ist zu beachten, dass hier die Sicherheit und Verträglichkeit eines aktiven, hochwirksamen Wirkstoffes gegenüber Placebo verglichen wird. Hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen über alle betrachteten Kategorien der Sicherheit hinweg, lässt sich generell ein vergleichbares Sicherheitsprofil von Mirikizumab gegenüber Placebo ableiten. Bei spezifischer Betrachtung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie von Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Mirikizumab im Vergleich zu Placebo.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau aller Ergebnisse zeigt sich, dass Patienten unter Mirikizumab-Behandlung einen therapierelevanten Nutzen hinsichtlich der primären Therapieziele in der Behandlung der Colitis ulcerosa erzielen, wie das rasche Erreichen einer klinischen Remission und die Erhaltung einer langfristigen kortikosteroidfreien klinischen und endoskopischen Remission. Darüber hinaus konnte eine signifikante Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte, wie abdominelle Schmerzen und Fatigue erzielt werden. Besonders hervorzuheben ist die in der vorliegenden Indikation erstmals anhand einer validierten Skala gezeigte deutliche Verbesserung der Bowel Urgency (imperativer Stuhldrang) durch Mirikizumab. Die Behandlung bedingt somit eine spürbare Linderung der Erkrankung, die eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Folge hat. Zudem war das Sicherheitsprofil vergleichbar mit Placebo. Mirikizumab stellt also eine sichere, wirksame und langanhaltende Therapieoption für konventionell oder biologisch vortherapierte Patienten dar.

Der Zusatznutzen eines neuen Wirkstoffes wird gemäß § 5 Absatz 7 Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) definiert als bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Patienten. Für Mirikizumab wurde diese Verbesserung des therapielevanten Nutzens anhand der konsekutiven LUCENT-Studien (Induktionsphase LUCENT 1, Erhaltungsphase LUCENT 2) dargelegt. Während die dargestellten Ergebnisse eindrücklich den patientenrelevanten Nutzen von Mirikizumab zeigen, ist aufgrund des placebokontrollierten Studiendesigns keine quantifizierbare Aussage über den Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der vom G-BA vergebenen ZVT möglich. Folglich ergibt sich insgesamt ein **Hinweis für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Mirikizumab (Omvoh®) ist indiziert 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. Die Zulassung umfasst neben einer erweiterten Induktionstherapie für Patienten ohne ausreichendes Ansprechen zu Woche 12 auch eine Reinduktion bei Verlust des Ansprechens während der Erhaltungstherapie.

Bei Colitis ulcerosa handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, deren Verlauf entweder kontinuierlich ist oder sich durch eine phasenweise Abwechslung aktiver Schübe und symptomarmer bis symptomfreier Episoden (Remission) auszeichnet. Die Entzündung betrifft die Dickdarmmukosa, wobei das Rektum regelhaft und weiter proximal gelegene Abschnitte des Dickdarms fakultativ betroffen sind bis hin zum Befall des gesamten Dickdarms. Die Ätiologie der Colitis ulcerosa ist multifaktoriell und bisher noch nicht vollumfänglich geklärt. Nach derzeitigem Stand nimmt neben einer genetischen Prädisposition, Defekten in der Epithelbarriere und Umweltfaktoren, eine fehlgeleitete Immunantwort eine Schlüsselrolle in der Entstehung der Colitis ulcerosa ein. Die höchste altersspezifische Inzidenz besteht bei Menschen im Alter zwischen 15–35 Jahren, wobei ein zweiter Altersgipfel zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr berichtet wurde. Ab dem 45. Lebensjahr weisen Frauen ein leicht verringertes Risiko auf, an Colitis ulcerosa zu erkranken.

Auf Basis ihres Vorbehandlungsstatus können Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in zwei Teilpopulationen unterteilt werden:

- A) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben
- B) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Hauptsymptom der Colitis ulcerosa sind blutige, schleimige Durchfälle. Patienten können u.a. auch von Bowel Urgency (imperativer Stuhldrang), abdominellen Schmerzen und Fatigue betroffen sein. Die betroffenen Patienten erfahren aufgrund der beschriebenen Symptome eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität. Neben den körperlichen Beschwerden, die die Patienten erleiden, sind besonders auch die Einschränkungen des alltäglichen Lebens, die mit der Symptomatik der Colitis ulcerosa einhergehen, belastend für die Patienten. Da es sich bei Colitis ulcerosa um eine chronische Erkrankung handelt, und diese häufig in jungen Erwachsenenjahren diagnostiziert wird, müssen die Patienten jahrzehntelang mit der Erkrankung und den daraus resultierenden Beeinträchtigungen leben. Mit zunehmender Dauer der Erkrankung nimmt zudem das Risiko für Komplikationen wie extraintestinale Manifestationen oder das Risiko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, zu. Als primäre Therapieziele werden demnach von der S3-Leitlinie Colitis ulcerosa das schnelle Erreichen einer klinischen Remission sowie die Erhaltung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission genannt.

Therapeutische Optionen zur Behandlung der Colitis ulcerosa werden in sogenannte konventionelle Therapien und neuere Therapien eingeteilt. Die letztgenannten finden bei Patienten Anwendung, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. In Deutschland zugelassene konventionelle Wirkstoffe sind 5-Aminosalizylate (5-ASA), Glukokortikoide und Azathioprin. 5-ASA und Azathioprin können sowohl zur Remissionsinduktion als auch zur Remissionserhaltung eingesetzt werden, während Glukokortikoide aufgrund ihrer Nebenwirkungen nicht zur Langzeittherapie eingesetzt werden sollten. Neuere Therapien können ebenfalls sowohl zur Remissionsinduktion als auch zu deren Erhaltung eingesetzt werden. Eine Zulassung in diesem Anwendungsgebiet haben der Integrin-Inhibitor Vedolizumab, die Januskinase (JAK)-Inhibitoren Tofacitinib, Filgotinib und Upadacitinib, der Interleukin-Inhibitor Ustekinumab, die TNF- α -Antagonisten Adalimumab, Golimumab und Infliximab, sowie der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulator Ozanimod. Bei Versagen der medikamentösen Therapie ist als letztmögliche Option eine Proktokolektomie (komplette operative Entfernung des Dickdarms) nötig, welche jedoch aufgrund der Folgekomplikationen, Risiken sowie der psychischen Belastung nur durchgeführt wird, wenn alle therapeutischen Optionen ausgeschöpft sind (bei ca. 20–30% der Patienten).

Durch bestimmte Kontraindikationen bzw. Risikofaktoren (u. a. Herz- oder Leberinsuffizienz, höheres Lebensalter, Raucheranamnese, erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre oder maligne Erkrankungen) und Nebenwirkungsprofile wird der Einsatz der bestehenden medikamentösen Optionen begrenzt. So liegen beispielsweise bei JAK-Inhibitoren Einschränkungen aufgrund des Auftretens von Komplikationen wie schweren kardiovaskulären Ereignissen, venösen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Thromboembolien und malignen Veränderungen vor. Weiterhin sind aufgrund von Therapieversagen oft Dosisescalationen notwendig, die zu erhöhten Therapiekosten führen. Laut einer aktuellen Kassendatenanalyse waren ca. 20–59% der Patienten von einer Dosisescalation von $\geq 30\%$ betroffen, welche im Durchschnitt bereits 31 Tage nach der Induktionsphase notwendig war und im Schnitt 196 Tage anhielt. Primäres sowie sekundäres Therapieversagen mit und ohne zuvor erfolgte Dosisescalation(en) stellen bislang ein generelles Problem für Colitis ulcerosa-Patienten dar und führen dazu, dass bis zum Ende des zweiten Behandlungsjahres bis zu 90% der Patienten die Therapie abbrechen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Mirikizumab

Der spezifische IL-23-Inhibitor Mirikizumab stellt eine vielversprechende neue Therapieoption mit neuartigem Wirkmechanismus in der Colitis ulcerosa dar. Durch die gezielte Inhibierung des IL-23-Signalwegs wird die Expression proinflammatorischer Zytokine herunterreguliert und so gezielt die der Colitis ulcerosa zugrunde liegende Entzündung der Darmmukosa unterdrückt. Die Phase III-Studien LUCENT 1 (Induktionsphase) und LUCENT 2 (Erhaltungsphase) konnten zeigen, dass bei einem erheblichen Anteil der Patienten unter Mirikizumab-Behandlung sowohl eine klinische Remission als auch deren Erhaltung erreicht werden konnte. Dabei war das Sicherheitsprofil unter Mirikizumab-Behandlung vergleichbar mit den unter Placebo beobachteten unerwünschten Ereignissen. Darüber hinaus konnte eine signifikante Verbesserung in patientenrelevanten Endpunkten wie Bowel Urgency, abdominelle Schmerzen und Fatigue erzielt werden. Besonders hervorzuheben ist, dass bei Mirikizumab, im Vergleich zu bestehenden Therapieoptionen, nur wenige Patienten das Ansprechen in der Erhaltungsphase verlieren und dadurch bedingt eine Dosisescalation benötigen. In den seltenen Fällen, in denen ein Verlust des Ansprechens auftritt, besteht für die Patienten die Möglichkeit einer intravenösen Reinduktion. Für Patienten, die initial nach 12 Wochen Induktionstherapie kein Ansprechen erreichen, kann zudem die intravenöse Induktionsphase um drei weitere Infusionen verlängert werden. Die arzneimittelbedingten Kosten für eine intravenöse Gabe von 300 mg Mirikizumab sind identisch zu denen einer subkutanen Gabe von 200 mg.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation A)	5.121–17.478
	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben (Teilpopulation B)	1.799–6.141
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TNF: Tumornekrosefaktor		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation A	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Nicht quantifizierbar ^b	5.121–17.478
	Teilpopulation B	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben	Nicht quantifizierbar ^b	1.799–6.141
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Im Rahmen der Darstellung der Ergebnisse und abschließenden Nutzenbewertung in Modul 4 werden die beiden Teilpopulationen zusammengefasst.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TNF: Tumornekrosefaktor</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	<u>Induktionsjahr</u> 22.681,94 € <u>Folgejahre</u> 22.024,96 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe ^b	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^c	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Fachinformation</u>	<u>Induktionsjahr</u> 17.352,54 € <u>Folgejahre</u> 14.321,55 €	
			Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 17.740,39 € <u>Folgejahre</u> 15.294,71 €	
			Teilpopulation A gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 17.179,55 € <u>Folgejahre</u> 14.711,50 €	
			Teilpopulation B gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 19.494,49 € <u>Folgejahre</u> 17.118,78 €	
			Filgotinib	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Fachinformation</u>	<u>Induktionsjahr</u> 11.352,32 € <u>Folgejahre</u> 11.177,50 €
			Golimumab ^d	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Fachinformation</u>	<u>Induktionsjahr</u> 18.037,53 € <u>Folgejahre</u> 13.055,30 €
				Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 18.160,56 € <u>Folgejahre</u> 13.702,36 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population/Patienten- gruppe ^b	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^c
Kodierung ^a	Kurz- bezeichnung			
			Teilpopulation A gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 17.627,63 € <u>Folgejahre</u> 13.148,18 €
			Teilpopulation B gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 18.932,39 € <u>Folgejahre</u> 14.504,97 €
		Infliximab i.v.	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Fachinformation</u>	<u>Induktionsjahr</u> 29.508,77 € <u>Folgejahre</u> 22.001,01 €
			Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 34.180,84 € <u>Folgejahre</u> 26.059,08 €
			Teilpopulation A gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 33.742,00 € <u>Folgejahre</u> 25.563,20 €
			Teilpopulation B gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 35.409,59 € <u>Folgejahre</u> 27.447,55 €
		Infliximab i.v. + s.c.	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Fachinformation</u>	<u>Induktionsjahr</u> 28.085,85 € <u>Folgejahre</u> 20.617,75 €
			Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 30.182,42 € <u>Folgejahre</u> 24.598,71 €
			Teilpopulation A gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 29.732,39 € <u>Folgejahre</u> 24.111,29 €
			Teilpopulation B gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 31.442,51 € <u>Folgejahre</u> 25.963,50 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population/Patienten- gruppe ^b	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^c
Kodierung ^a	Kurz- bezeichnung			
		Ozanimod	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Fachinformation</u>	<u>Induktionsjahr</u> 22.301,75 € <u>Folgejahre</u> 22.552,95 €
		Tofacitinib	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Fachinformation</u>	<u>Induktionsjahr</u> 13.438,92 € <u>Folgejahre</u> 11.583,89 €
			Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 16.725,86 € <u>Folgejahre</u> 15.466,52 €
			Teilpopulation A gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 14.921,29 € <u>Folgejahre</u> 13.334,91 €
			Teilpopulation B gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 17.436,75 € <u>Folgejahre</u> 16.306,24 €
		Ustekinumab ^{d, e}	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Fachinformation</u>	<u>Induktionsjahr</u> 39.591,90 € <u>Folgejahre</u> 24.614,57 €
			Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 53.140,55 € <u>Folgejahre</u> 35.392,79 €
			Teilpopulation B gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 53.444,95 € <u>Folgejahre</u> 35.675,07 €
		Vedolizumab i.v.	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Fachinformation</u>	<u>Induktionsjahr</u> 22.057,33 € <u>Folgejahre</u> 17.056,97 €
			Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 24.008,51 € <u>Folgejahre</u> 18.758,17 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe ^b	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^c
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
			Teilpopulation A gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 23.408,75 € <u>Folgejahre</u> 18.080,44 €
			Teilpopulation B gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 24.505,62 € <u>Folgejahre</u> 19.319,89 €
		Vedolizumab i.v. + s.c.	Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Fachinformation</u>	<u>Induktionsjahr</u> 21.988,48 € <u>Folgejahre</u> 17.027,78 €
			Gesamte Zielpopulation gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 21.186,72 € <u>Folgejahre</u> 17.573,71 €
			Teilpopulation A gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 20.566,30 € <u>Folgejahre</u> 16.901,73 €
			Teilpopulation B gemäß Tabelle 1-10 laut <u>Versorgungsdaten</u>	<u>Induktionsjahr</u> 21.700,95 € <u>Folgejahre</u> 18.130,66 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Fachinformationen einiger der dargestellten Wirkstoffe sehen die Möglichkeit für patientenindividuelle Anpassungen von Dosierung oder Behandlungsfrequenz vor. Auf Basis einer durch die Lilly Deutschland GmbH in Auftrag gegebenen Analyse von Versorgungsdaten, in der diese Frequenz-/Dosisescalationen quantifiziert wurden, werden zusätzlich eskalierte Szenarien dargestellt.</p> <p>c: Die Berechnung der Kosten laut Fachinformation erfolgt für intravenöse oder subkutane Therapien mit Verwurf, während bei der Berechnung laut Versorgungsdaten der Verwurf generell nicht berücksichtigt wird.</p> <p>d: Auf Basis des gemäß aktuellem Mikrozensus geltenden durchschnittlichen Körpergewichts in Deutschland von 77,70 kg erfolgt für Golimumab und Ustekinumab keine Darstellung des Behandlungsmodus bei einem Gewicht über 80 kg bzw. 85 kg.</p> <p>e: Aufgrund unzureichender Datenlage wird für Ustekinumab keine Dosisescalation der Teilpopulation A dargestellt.</p> <p>GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; s.c.: Subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Im Folgenden werden die Anforderungen, die sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, anhand von Auszügen aus der Fachinformation von Mirikizumab dargestellt.

Dosierung und Art der Anwendung

Mirikizumab ist zur Anwendung unter Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa Erfahrung hat.

Omvo[®] 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte nur für die Induktionsdosis verwendet werden.

Dosierung

Das empfohlene Dosierungsschema für Mirikizumab ist zweistufig.

Induktionsdosis

Die Induktionsdosis beträgt jeweils 300 mg als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten in den Wochen 0, 4 und 8.

Erhaltungsdosis

Die Erhaltungsdosis beträgt 200 mg (d. h. zwei Fertigspritzen oder zwei Fertigpens) als subkutane Injektion alle 4 Wochen nach Abschluss der Induktionsphase.

Die Patienten sollten nach der 12-wöchigen Induktionsphase untersucht werden und bei adäquatem therapeutischem Ansprechen auf die Erhaltungsdosierung umgestellt werden. Bei Patienten, die in Woche 12 der Induktionsphase keinen adäquaten therapeutischen Nutzen erzielen, kann Mirikizumab 300 mg als intravenöse Infusion in den Wochen 12, 16 und 20 fortgesetzt werden (erweiterte Induktionstherapie). Wenn mit der zusätzlichen intravenösen Therapie ein therapeutischer Nutzen erzielt wird, können die Patienten ab Woche 24 mit einer subkutanen Erhaltungsdosis von Mirikizumab (200 mg) alle 4 Wochen beginnen. Mirikizumab sollte bei Patienten, die bis Woche 24 keinen therapeutischen Nutzen durch eine erweiterte Induktionstherapie zeigen, abgesetzt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten, die während der Erhaltungstherapie das therapeutische Ansprechen verlieren, können 300 mg Mirikizumab als intravenöse Infusion alle 4 Wochen für insgesamt 3 Dosen (Reinduktion) erhalten. Wenn durch diese erneute intravenöse Therapie ein klinischer Nutzen erzielt wird, können Patienten die subkutane Gabe von Mirikizumab alle 4 Wochen wieder aufnehmen. Die Wirksamkeit und Sicherheit einer wiederholten Reinduktionstherapie wurden nicht untersucht.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur eingeschränkte Informationen für Personen im Alter ab 75 Jahren vor.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Omvo[®] wurde bei diesen Patientenpopulationen nicht untersucht. Im Allgemeinen ist nicht zu erwarten, dass diese Erkrankungen einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von monoklonalen Antikörpern haben. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Omvo[®] bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es sind keine Daten verfügbar. Es gibt im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa keinen relevanten Nutzen von Omvo[®] bei Kindern unter 2 Jahren.

Art der Anwendung

Omvo[®] 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Verabreichung der verdünnten Lösung

Das Besteck für die intravenöse Verabreichung (Infusionsleitung) sollte an den vorbereiteten Infusionsbeutel angeschlossen und die Leitung vorgefüllt werden. Die Infusion sollte mindestens über 30 Minuten verabreicht werden.

Am Ende der Infusion sollte die Infusionsleitung mit 0,9%-iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung oder 5%-iger Glucoselösung zur Injektion gespült werden, um sicherzustellen, dass eine vollständige Dosis verabreicht wurde. Die Spülung sollte mit der gleichen Rate wie die Omvo[®]-Verabreichung erfolgen. Die Zeit, die erforderlich ist, um die Omvo[®]-Lösung aus der Infusionsleitung zu spülen, kommt zu der mindestens 30-minütigen Infusionszeit hinzu.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 (der Fachinformation) genannten sonstigen Bestandteile.

Klinisch bedeutsame aktive Infektionen (aktive Tuberkulose).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

In klinischen Studien wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Die meisten waren leicht oder moderat, schwere Reaktionen traten gelegentlich auf. Wenn eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion, einschließlich Anaphylaxie, auftritt, muss Mirikizumab sofort abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Infektionen

Mirikizumab kann das Risiko einer schweren Infektion erhöhen. Die Behandlung mit Mirikizumab sollte bei Patienten mit einer klinisch bedeutsamen aktiven Infektion nicht begonnen werden, bis die Infektion abgeklungen ist oder adäquat behandelt wird. Risiken und Nutzen der Behandlung sollten vor Beginn der Anwendung von Mirikizumab bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer Vorgeschichte mit rezidivierenden Infektionen abgewogen werden. Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch bedeutsamen akuten oder chronischen Infektion auftreten. Wenn sich eine schwere Infektion entwickelt, sollte das Absetzen von Mirikizumab in Erwägung gezogen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Bewertung des Tuberkulose-Status vor Behandlungsbeginn

Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten auf eine Infektion mit Tuberkulose untersucht werden. Patienten, die Mirikizumab erhalten, sollten während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver Tuberkulose in der Vorgeschichte, bei denen ein adäquater Behandlungsverlauf nicht bestätigt werden kann, sollte vor Beginn der Behandlung eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Hepatische Enzymerhöhungen

Fälle von arzneimittelinduzierter Leberschädigung (einschließlich eines Falles, der die Kriterien des Hy'schen Gesetzes erfüllte) traten bei Patienten auf, die Mirikizumab in klinischen Studien erhielten. Leberenzyme und Bilirubin sollten zu Behandlungsbeginn und monatlich während der Induktion (ggf. einschließlich einer verlängerten Induktionsphase) bestimmt werden. Danach sollten Leberenzyme und Bilirubin (alle 1–4 Monate) gemäß des Versorgungsstandards und nach klinischer Indikation überwacht werden. Wenn Anstiege der Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) beobachtet werden und eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung vermutet wird, muss Mirikizumab abgesetzt werden, bis diese Diagnose ausgeschlossen ist.

Impfungen

Vor Beginn der Therapie mit Mirikizumab sollte der Abschluss aller Impfungen gemäß den aktuellen Impfpfehlungen in Erwägung gezogen werden. Vermeiden Sie die Anwendung von Lebendimpfstoffen bei Patienten, die mit Mirikizumab behandelt werden. Es liegen keine Daten zum Impfansprechen auf Lebend- oder Totimpfstoffe vor.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 60 mg Natrium pro 300 mg-Dosis, entsprechend 3% der von der World Health Organization (WHO) für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Wenn die Zubereitung mit einer 0,9%-igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung erfolgt, wird durch diese eine Natriummenge im Bereich von 177 mg (für einen 50 ml-Beutel) bis 885 mg (für einen 250 ml-Beutel) verabreicht, entsprechend 9–44% der von der WHO empfohlenen maximalen Tagesdosis. Diese Menge addiert sich zu der durch das Arzneimittel ohnehin aufgenommenen Menge.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. In Studien zu Colitis ulcerosa hatte die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden oder oralen Immunmodulatoren keinen Einfluss auf die Sicherheit von Mirikizumab. Populationspharmakokinetische Datenanalysen zeigten, dass die Clearance von Mirikizumab durch die gleichzeitige Verabreichung von 5-ASA, Kortikosteroiden oder oralen Immunmodulatoren (Azathioprin, Mercaptopurin, Thioguanin und Methotrexat) bei Patienten mit Colitis ulcerosa nicht beeinflusst wurde.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und für mindestens 10 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Mirikizumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Omvoh® während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillen

Es ist nicht bekannt, ob Mirikizumab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humane Immunglobulin G (IgG)-Antikörper in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen, die kurze Zeit später niedrige Konzentrationen erreichen; folglich kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Omvoh® verzichtet werden soll bzw. die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fruchtbarkeit

Die Wirkung von Mirikizumab auf die menschliche Fertilität wurde nicht untersucht.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Omvo[®] hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.