

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mirikizumab (Omvo[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.07.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Bindung von IL-23 an seinen Rezeptor bewirkt die Transkription weiterer proinflammatorischer Zytokine.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
IFN	Interferon
IgG4	Immunglobulin G4
IL	Interleukin
IL-12R/IL-23R	IL-12/23 Rezeptor
JAK	Januskinase
PZN	Pharmazentralnummer
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TH	T-Helfer-Zellen
TNF	Tumornekrosefaktor
Treg	Regulatorische T-Zellen
TYK	Tyrosinkinase
Y	Tyrosin

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

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Mirikizumab
Handelsname:	Omvoh®
ATC-Code:	L04AC24

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18673426	EU/1/23/1736/001	300 mg	1 Durchstechflasche
18673490 ^a	EU/1/23/1736/003	100 mg	6 Fertigspritzen
18673461 ^a	EU/1/23/1736/004	100 mg	2 Fertigpens
18673478 ^a	EU/1/23/1736/006	100 mg	6 Fertigpens

a: Diese Pharmazentralnummer war zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht in Verkehr gebracht.
PZN: Pharmazentralnummer

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Mirikizumab 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 (1).

Bei der Colitis ulcerosa handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, welche durch unkontrollierte Immunreaktionen ausgelöst wird. Dies beruht auf der vermehrten und anhaltenden Aktivierung von Signalkaskaden, wodurch proinflammatorische Zytokine akkumulieren. Die Pathogenese ist multifaktoriell. So spielen bei der Entstehung von Colitis ulcerosa neben einer fehlgeleiteten Immunantwort, eine genetische Prädisposition, epitheliale Barrieredefekte und Umweltfaktoren eine Rolle (siehe hierzu auch Modul 3 A) (2, 3).

Mirikizumab ist ein monoklonaler humanisierter Immunglobulin G4 (IgG4)-Antikörper, der aus zwei identischen leichten Ketten aus 214 Aminosäuren und zwei identischen schweren Ketten aus 441 Aminosäuren besteht (4). Es liegt zur intravenösen oder subkutanen Verabreichung vor (4). Mirikizumab bindet und neutralisiert die p19-Untereinheit von Interleukin (IL)-23 mit hoher Affinität sowie Spezifität (4, 5). IL-23 gehört zur IL-12-Familie und besteht aus zwei Untereinheiten: der IL-23-spezifischen p19-Untereinheit und der p40-Untereinheit, welche auch Bestandteil von IL-12 ist. Die beiden IL-23 Untereinheiten sind über Disulfidbrücken miteinander verbunden (6, 7). IL-23 bindet an einen membranständigen Rezeptorkomplex, der wiederum aus einem Heterodimer zweier Membranproteine – IL-12Rβ1 und IL-23R – besteht (6, 8, 9).

IL-23 spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung der Colitis ulcerosa und allgemein bei Entzündungsprozessen (9, 10). Im Hinblick auf Colitis ulcerosa konnte sowohl in Mausmodellen, als auch bei betroffenen Patienten gezeigt werden, dass diese erhöhte Mengen an IL-23 in Mukosa, Serum und Plasma aufweisen (7, 10-13). Die Serum-Level von IL-23

zeigten zudem eine positive Korrelation zur Schwere der Colitis ulcerosa (7). IL-23 wird vor allem von Monozyten, Makrophagen und aktivierten dendritischen Zellen produziert und kann entzündliche Reaktionen induzieren (6, 8, 10). Allerdings besitzt IL-23 keine intrinsische enzymatische Aktivität; vielmehr beruht die Induktion entzündlicher Prozesse auf der Aktivierung der Januskinase (JAK)-Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT)-Signalkaskade (6, 14).

Bindet IL-23 an seinen Rezeptor, werden die beiden Tyrosinkinasen JAK2 und Tyrosinkinase (TYK)2 phosphoryliert, was wiederum die Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors STAT3 zur Folge hat (siehe Abbildung 1). Nach Phosphorylierung eines STAT3-Monomers dimerisiert dieses mit einem weiteren phosphorylierten STAT3-Monomer, woraufhin das Dimer in den Zellkern wandert und die Transkription proinflammatorischer Zytokine wie z. B. IL-6, IL-17, IL-22 oder Tumornekrosefaktor (TNF)- α initiiert (6-8). In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass Colitis ulcerosa-Patienten u. a. erhöhte TNF- α -Level im Blut, Stuhl und in der Mukosa aufweisen (3).

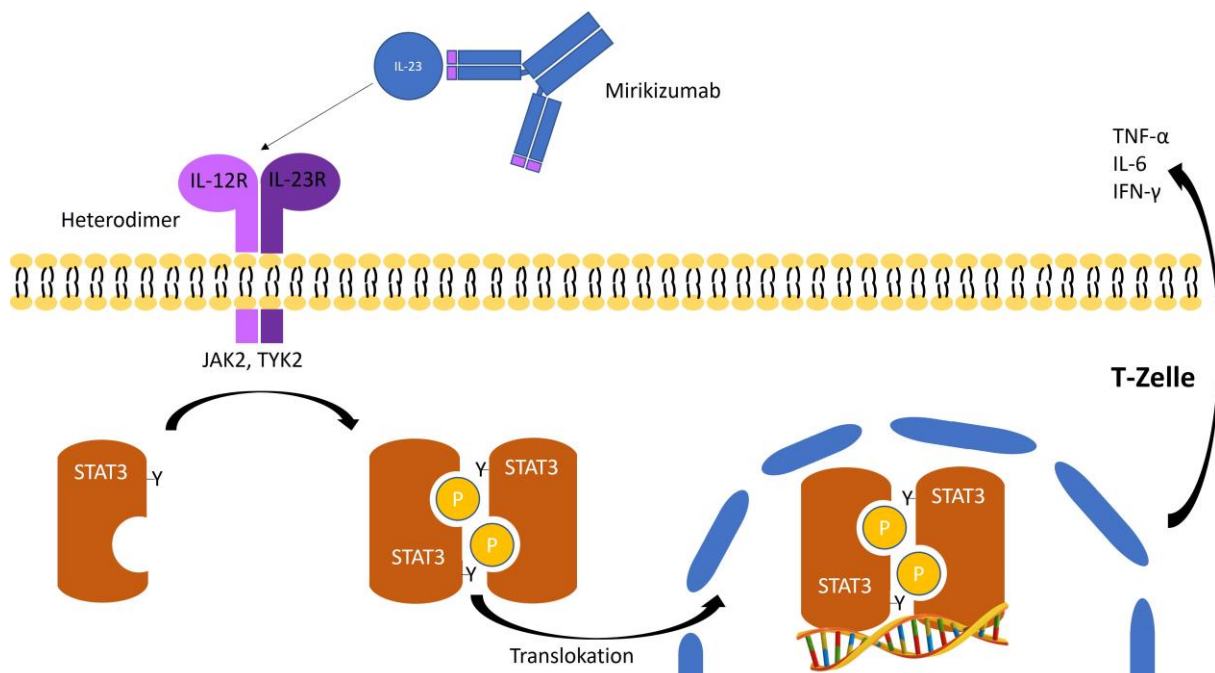


Abbildung 1: Bindung von IL-23 an seinen Rezeptor bewirkt die Transkription weiterer proinflammatorischer Zytokine

IFN: Interferon; IL: Interleukin; IL-12R/IL-23R: IL-12/23 Rezeptor; JAK: Januskinase; P: Phosphat; TNF: Tumornekrosefaktor; TYK: Tyrosinkinase; Y: Tyrosin

Quelle: modifiziert nach (7)

IL-23 ist zudem maßgeblich an der Erhaltung und Proliferation von T-Helfer (Th)17-Zellen beteiligt (6, 8). Tatsächlich weist die Mukosa von Colitis ulcerosa-Patienten signifikant erhöhte Th17-Level auf (8). Th17-Zellen sekretieren proinflammatorische Zytokine wie TNF- α , IL-17A und IL-17F, was zur Rekrutierung von Neutrophilen, Mastzellen und Makrophagen in entzündliches Gewebe führt. Aktivierte Neutrophile rekrutieren durch die Sekretion von u. a. IL-17 daraufhin weitere an der Entzündung beteiligte Zelltypen, was eine Verstärkung und

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Chronifizierung der Entzündungsantwort hervorruft (6, 10, 12, 15). Die Entzündung wird zudem durch die Hemmung der Differenzierung regulatorischer T-Zellen (Treg) durch IL-23 weiter begünstigt. Tregs sind u. a. für die Regulierung verschiedener Immunreaktionen verantwortlich, so dass diese regulatorische Funktion bei Colitis ulcerosa-Patienten vermindert ist (6, 8).

Mirikizumab bindet an IL-23, wodurch die beschriebene Entzündungskaskade unterbrochen wird. Aufgrund der spezifischen Bindung an die p19-Untereinheit bleibt der IL-12-Signalweg, und damit die Immunantwort gegen bakterielle und virale Infektionen, sowie auch die Antitumor-Immunität hingegen weiterhin intakt (16, 17). Hieraus könnte sich ein potenziell besseres Sicherheitsprofil ergeben (4, 18).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Mirikizumab 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	nein	26.05.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben beruhen auf der Fachinformation von Mirikizumab (Stand Mai 2023) (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben in Abschnitt 2.1 wurden der aktuellen Fachinformation von Mirikizumab (Stand Mai 2023) entnommen (1).

Die Informationen zum Wirkmechanismus von Mirikizumab beruhen auf Angaben in der Investigator's Brochure (4), sowie den zitierten Fachartikeln.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Omvoh® (Mirikizumab) 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigen / Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2023.
2. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. Lancet. 2017;389(10080):1756-70.

3. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606-19.
4. Lilly Research Laboratories | Eli Lilly and Company. Mirikizumab (LY3074828) - Investigator's Brochure. 2022.
5. Sandborn WJ, Ferrante M, Bhandari BR, Berliba E, Feagan BG, Hibi T, et al. Efficacy and Safety of Mirikizumab in a Randomized Phase 2 Study of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(3):537-49.e10.
6. Pastor-Fernández G, Mariblanca IR, Navarro MN. Decoding IL-23 Signaling Cascade for New Therapeutic Opportunities. *Cells*. 2020;9(9).
7. Neurath MF. IL-23 in inflammatory bowel diseases and colon cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019;45:1-8.
8. Sewell GW, Kaser A. Interleukin-23 in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Implications for Therapeutic Intervention. *J Crohns Colitis*. 2022;16(Supplement_2):ii3-ii19.
9. Duvallet E, Semerano L, Assier E, Falgarone G, Boissier MC. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med*. 2011;43(7):503-11.
10. Noviello D, Mager R, Roda G, Borroni RG, Fiorino G, Vetrano S. The IL23-IL17 Immune Axis in the Treatment of Ulcerative Colitis: Successes, Defeats, and Ongoing Challenges. *Front Immunol*. 2021;12:611256.
11. Allocca M, Furfaro F, Fiorino G, Gilardi D, D'Alessio S, Danese S. Can IL-23 be a good target for ulcerative colitis? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;32-33:95-102.
12. Abraham C, Cho JH. IL-23 and autoimmunity: new insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med*. 2009;60:97-110.
13. Jefremow A, Neurath MF. All are Equal, Some are More Equal: Targeting IL 12 and 23 in IBD - A Clinical Perspective. *Immunotargets Ther*. 2020;9:289-97.
14. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(1):155-65.
15. Walsh KP, Mills KH. Dendritic cells and other innate determinants of T helper cell polarisation. *Trends Immunol*. 2013;34(11):521-30.
16. Hamza T, Barnett JB, Li B. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications. *Int J Mol Sci*. 2010;11(3):789-806.
17. Tugues S, Burkhard SH, Ohs I, Vrohling M, Nussbaum K, Vom Berg J, et al. New insights into IL-12-mediated tumor suppression. *Cell Death Differ*. 2015;22(2):237-46.
18. Al-Bawardy B, Shivashankar R, Proctor DD. Novel and Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Front Pharmacol*. 2021;12:651415.