

Mirikizumab (Colitis Ulcerosa)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-73

Version: 1.0

Stand: 09.10.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1653

DOI: 10.60584/A23-73

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Mirikizumab (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.07.2023

Interne Projektnummer

A23-73

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-73>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mirikizumab (Colitis Ulcerosa); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-73>.

Schlagwörter

Mirikizumab, Colitis Ulcerosa, Nutzenbewertung

Keywords

Mirikizumab, Colitis – Ulcerative, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Dietrich, C. F.

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Birgit Kaltz.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und der Deutschen Morbus Crohn / Colitis ulcerosa Vereinigung für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie die Deutschen Morbus Crohn / Colitis ulcerosa Vereinigung waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anja Reinartz
- Nadia Abu Rajab
- Christiane Balg
- Erika Baumbach
- Lars Beckmann
- Claudia Kapp
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Felix Schwarz

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Mirikizumab ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und 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.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Mirikizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.07.2023 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, C. F.	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.9
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.11
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.13
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.14
I 6 Literatur	I.15
I Anhang A Suchstrategien.....	I.16
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.17

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Mirikizumab	I.6
Tabelle 3: Mirikizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Mirikizumab	I.9
Tabelle 5: Mirikizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.14

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Mirikizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.07.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Mirikizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Mirikizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^b		
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab ^c oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum ^d unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab ^c oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n) ^e
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass Mirikizumab eine Langzeittherapie darstellt (Induktion und Erhaltung). Somit werden Wirkstoffe, die ausschließlich für eine initiale Reduktion der Krankheitsaktivität gemäß Leitlinie in Erwägung gezogen werden, nicht weiter betrachtet. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die weiterhin eine medikamentöse Therapie infrage kommt, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist.</p> <p>c. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden.</p> <p>d. Der G-BA benennt als Biologikum: TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.</p> <p>e. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten, ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt, bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Der pU gibt an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen und benennt darüber hinaus für beide Fragestellungen jeweils Filgotinib und Ozanimod als zusätzliche zweckmäßige Vergleichstherapien. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Darüber hinaus folgt der pU grundsätzlich den Fragestellungen des G-BA. Er leitet den Zusatznutzen jedoch für die gesamte Zulassungspopulation ab, ohne separate Aussagen für die jeweiligen Fragestellungen 1 und 2 zu treffen. Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA getrennt für die 2 Fragestellungen gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 52 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Übereinstimmend mit der Einschätzung des pU wurde bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für keine der beiden Fragestellungen eine relevante RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Mirikizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Der pU schließt dennoch als bestverfügbare Evidenz die randomisierten placebokontrollierten Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 in seine Nutzenbewertung ein. Aus diesen leitet er fragestellungsübergreifend einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Mirikizumab ab. Die Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 sind jedoch nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu bewerten, da für Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Placebo in den Studien eine aktive Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist. Die Studien sind somit nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu bewerten.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich für beide Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Mirikizumab.

Tabelle 3: Mirikizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^b			
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab ^c oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum ^d unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab ^c oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n) ^e	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass Mirikizumab eine Langzeittherapie darstellt (Induktion und Erhaltung). Somit werden Wirkstoffe, die ausschließlich für eine initiale Reduktion der Krankheitsaktivität gemäß Leitlinie in Erwägung gezogen werden, nicht weiter betrachtet. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die weiterhin eine medikamentöse Therapie infrage kommt, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist.</p> <p>c. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden.</p> <p>d. Der G-BA benennt als Biologikum: TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.</p> <p>e. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten, ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt, bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumornekrosefaktor</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Mirikizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Mirikizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^b		
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab ^c oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum ^d unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab ^c oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n) ^e
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass Mirikizumab eine Langzeittherapie darstellt (Induktion und Erhaltung). Somit werden Wirkstoffe, die ausschließlich für eine initiale Reduktion der Krankheitsaktivität gemäß Leitlinie in Erwägung gezogen werden, nicht weiter betrachtet. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die weiterhin eine medikamentöse Therapie infrage kommt, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist.</p> <p>c. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden.</p> <p>d. Der G-BA benennt als Biologikum: TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.</p> <p>e. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten, ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt, bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Der G-BA hat nach Eingang des Dossiers die zweckmäßige Vergleichstherapie zum 28.07.2023 gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst [2]. Für Fragestellung 2 ergibt sich dadurch keine Änderung. Für Fragestellung 1 ist durch die Anpassung der Wirkstoff Tofacitinib nicht mehr

Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gemäß der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Aufgrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Dossiereingang beziehen sich die Angaben des pU im Dossier auf die alte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU gibt an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen und benennt darüber hinaus für beide Fragestellungen jeweils Filgotinib und Ozanimod als zusätzliche zweckmäßige Vergleichstherapien. Für die Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie verweist der pU auf die aktuelle S3-Leitlinie für die Indikation Colitis ulcerosa [3]. Diese empfiehlt sowohl die Januskinasen-Inhibitoren Tofacitinib und Filgotinib als auch Ozanimod als Therapieoptionen für erwachsene Patientinnen und 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 Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt I 3).

Der pU folgt grundsätzlich der Festlegung der 2 Fragestellungen des G-BA. Er leitet den Zusatznutzen jedoch für die gesamte Zulassungspopulation ab, ohne separate Aussagen für die jeweiligen Fragestellungen 1 und 2 zu treffen. Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA getrennt für die 2 Fragestellungen gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Da für keine der beiden vom G-BA benannten Fragestellungen verwertbare Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 52 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Mirikizumab (Stand zum 24.04.2023)
- bibliografische Recherche zu Mirikizumab (letzte Suche am 24.04.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Mirikizumab (letzte Suche am 24.04.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Mirikizumab (letzte Suche am 24.04.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Mirikizumab (letzte Suche am 11.08.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Mirikizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Dies gilt für beide Fragestellungen und stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, identifiziert jedoch auch gegenüber den von ihm zusätzlich betrachteten Wirkstoffen (siehe Kapitel I 2) keine relevante Studie.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studien LUCENT 1 und LUCENT 2

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU keine direkt vergleichende RCT. Als bestverfügbare Evidenz zieht er jedoch fragestellungsübergreifend die randomisierten placebokontrollierten Zulassungsstudien von Mirikizumab (LUCENT 1 und LUCENT 2 [4]) zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Da laut pU die Ergebnisse der Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapie relevanten Nutzens zeigen, jedoch auf Basis des placebokontrollierten Studiendesigns keine quantifizierbare Aussage über den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sei, leitet der pU fragestellungsübergreifend einen Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Mirikizumab ab.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Bei den Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 handelt es sich um aufeinander aufbauende doppelblinde, randomisierte Studien zum Vergleich von

Mirikizumab mit Placebo. Für das Dossier legt der pU Auswertungen von Patientinnen und Patienten vor, die in der Studie LUCENT 1 ein Ansprechen auf Mirikizumab hatten und in die Studie LUCENT 2 rerandomisiert wurden. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten (18 bis 80 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die ein unzureichendes Ansprechen, einen Verlust des Ansprechens oder eine Unverträglichkeit gegenüber mindestens 1 konventionellen oder biologischen Therapie hatten. Während der gesamten 52-wöchigen Studienphase war gemäß der Studienprotokolle der Einsatz aller in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aufgeführten Wirkstoffe / Wirkstoffklassen verboten. Somit ist für Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Placebo in den Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 eine aktive Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Tabelle 4) nicht umgesetzt. Die Studien sind somit nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu bewerten.

Evidenz für einen adjustierten indirekten Vergleich

Der pU gibt an, dass das Studiendesign grundsätzlich einen indirekten Vergleich mit Placebo als möglichen Brückenkomparator zulässt. Er argumentiert, dass die konsekutiven Studien LUCENT 1 (Induktionsstudie) und LUCENT 2 (Erhaltungsstudie) jedoch aus methodischen Gründen nicht für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs geeignet seien. Der pU führt dazu aus, dass die Patientinnen und Patienten im Placeboarm der Studie LUCENT 2 im Rahmen der Induktionsstudie Mirikizumab erhielten und somit eine Vergleichbarkeit mit Patientinnen und Patienten, die ausschließlich Placebo erhielten, kritisch zu sehen sei. Aus diesem Grund verzichtet der pU auf die Durchführung einer systematischen Recherche nach RCTs mit Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und auf die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs.

Insgesamt legt der pU somit weder direkt noch indirekt vergleichende Evidenz vor, die für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet ist.

Abgebrochene RCT zum direkten Vergleich mit Vedolizumab

In Modul 4 A benennt der pU seine Studie LUCENT-ACT [5,6] als RCT zu Mirikizumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet. Diese Studie ist eine doppelblinde, randomisierte Parallelgruppen-Studie, in der Mirikizumab mit Vedolizumab und Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa verglichen wird. Der pU gibt an, dass diese direktvergleichende Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurde, da die Berichterstattung keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik bzw. Ergebnissen liefere. Die Studie wurde vor dem Einschluss von Patientinnen oder Patienten abgebrochen.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Mirikizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Mirikizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Mirikizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ^b			
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab ^c oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum ^d unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	ein Wechsel der Therapie auf Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab ^c oder Golimumab), jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n) ^e	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass Mirikizumab eine Langzeittherapie darstellt (Induktion und Erhaltung). Somit werden Wirkstoffe, die ausschließlich für eine initiale Reduktion der Krankheitsaktivität gemäß Leitlinie in Erwägung gezogen werden, nicht weiter betrachtet. Kortikosteroide werden grundsätzlich zur Schubtherapie als angemessen angesehen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die weiterhin eine medikamentöse Therapie infrage kommt, die operative Resektion eine patientenindividuelle Einzelfallentscheidung bei Bedarf darstellt, die nicht den Regelfall abbildet und daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist.</p> <p>c. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden.</p> <p>d. Der G-BA benennt als Biologikum: TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.</p> <p>e. Ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse ist möglich. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten, ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt, bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF-α-Antagonisten kann der Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Erwägung gezogen werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumornekrosefaktor</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der fragestellungsübergreifend auf Basis der placebokontrollierten Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 einen Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Mirikizumab ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mirikizumab (Colitis Ulcerosa, vorbehandelt); zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/975/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].
3. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.1) [online]. 2023 [Zugriff: 20.07.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009I_S3_Colitis-ulcerosa_2023-03.pdf.
4. Dubinsky MC, Clemow DB, Hunter Gible T et al. Clinical Effect of Mirikizumab Treatment on Bowel Urgency in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis and the Clinical Relevance of Bowel Urgency Improvement for Disease Remission. *Crohns Colitis* 360 2023; 5(1): otac044. <https://dx.doi.org/10.1093/crocol/otac044>.
5. Eli Lilly. A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Parallel-Arm, Placebo- and Active-Controlled Treat-Through Study of Mirikizumab and Vedolizumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerativ [online]. [Zugriff: 17.08.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001653-99.
6. Eli Lilly. A Study of Mirikizumab (LY3074828) in Participants With Ulcerative Colitis [online]. 2021 [Zugriff: 17.08.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04469062>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Mirikizumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
Mirikizumab OR LY-3074828

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Mirikizumab* OR LY-3074828 OR LY3074828 OR (LY 3074828)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
Mirikizumab OR LY-3074828 OR LY3074828 OR LY 3074828

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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.

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 Impfeempfehlungen 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

Omvoh® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.12
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer	II.17
II 2.2 Verbrauch.....	II.17
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.18
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.18
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.19
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.21
II 2.7 Versorgungsanteile	II.25
II 3 Literatur.....	II.26

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.21

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
--	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
i. v.	intravenös
M2Q	mindestens 2 Quartale
pU	pharmazeutischer Unternehmer
s. c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF	Tumornekrosefaktor
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Colitis ulcerosa stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Mirikizumab [1] als erwachsene Patientinnen und 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 Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in:

- Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (Tumornekrosefaktor[TNF]- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 2)

Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um Biologikum-naive Patientinnen und Patienten.

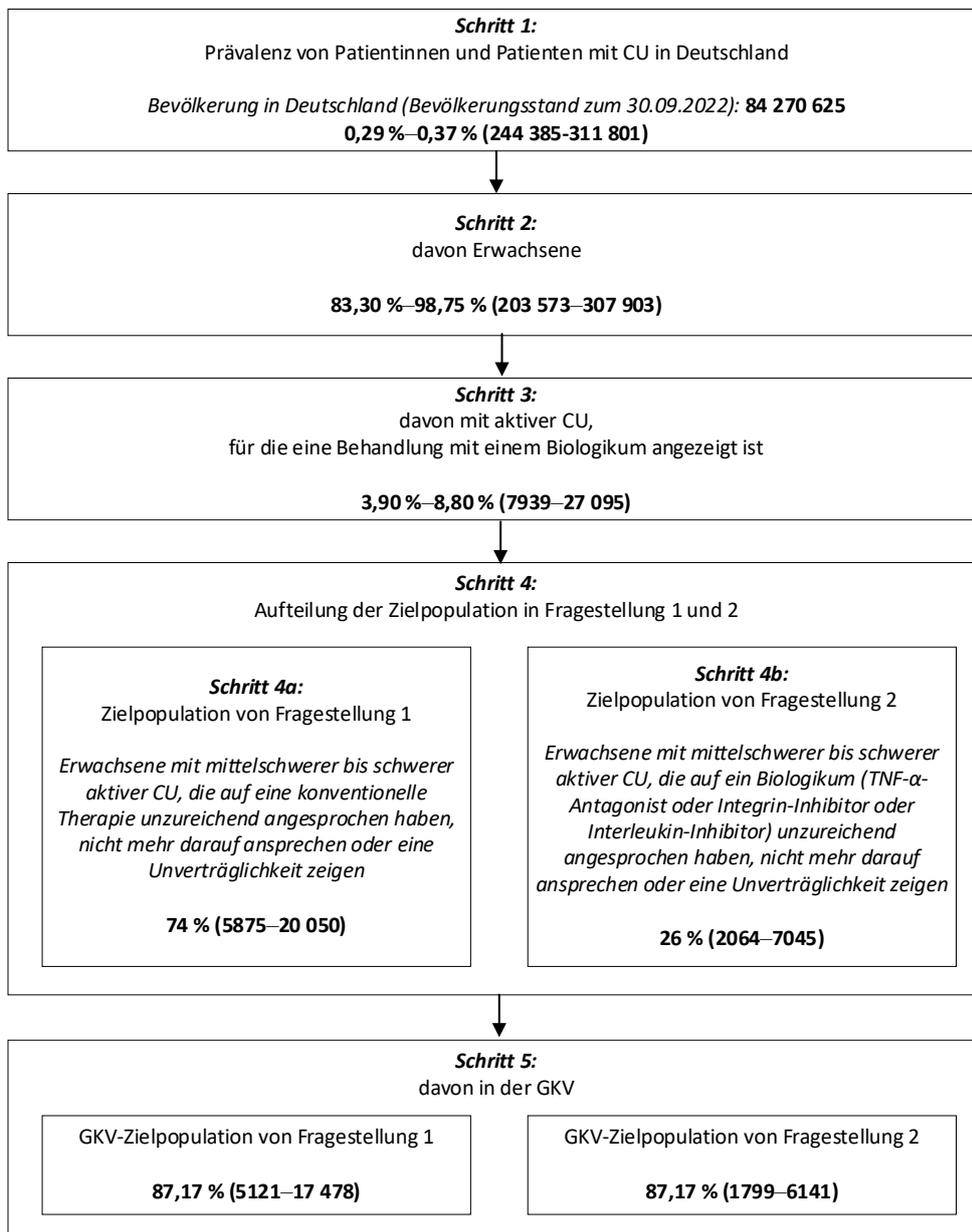
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Aufgrund der chronischen und lebenslang bestehenden Colitis ulcerosa sowie aufgrund von Therapieversagen werden laut pU die Behandlungsmöglichkeiten im Krankheitsverlauf immer weiter eingeschränkt. Zudem bestehen für die aktuellen Arzneimittel verschiedene Kontraindikationen und Nebenwirkungen. Eine Erweiterung der medikamentösen Optionen sei daher essentiell, um den Patientinnen und Patienten weitere Alternativen anbieten und einen operativen Eingriff hinauszögern oder verhindern zu können.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern; Abweichungen rundungsbedingt

CU: Colitis ulcerosa; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer;
TNF: Tumornekrosefaktor

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Prävalenz von Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa in Deutschland

Bestimmung der Untergrenze

Für die Ermittlung der Prävalenz der Colitis ulcerosa in Deutschland legt der pU eine in seinem Auftrag durchgeführte Analyse von GKV-Routinedaten zugrunde [2]. Als Grundlage diente eine Datenbank des wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2). Sie enthält Daten von etwa 4,5 Millionen anonymisierten Versicherten. Diese wurden laut Analysebericht u. a. hinsichtlich Alter und Geschlecht adjustiert, um der bundesdeutschen GKV-Population zu entsprechen. Als Analysezeitraum wurden die Jahre 2016 bis 2020 gewählt (jeweils mit einem Vorbeobachtungszeitraum von 3 Jahren). Für die Jahre 2016 bis 2020 wurden jeweils alle Personen herangezogen, die im gleichen Kalenderjahr durchgehend versichert waren (bzw. ab ihrer Geburt oder bis zu ihrem Tod) und davor mindestens 3 Jahre durchgehend versichert waren (außer Neugeborene). Die Erkrankung der Colitis ulcerosa (dokumentiert über den Code K51 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) galt dabei als sicher diagnostiziert, wenn innerhalb 1 Kalenderjahres (jeweils für 2016, 2017, 2018, 2019 und 2020) mindestens 1 der beiden folgenden Kriterien erfüllt war:

- mindestens 2 gesicherte ambulante oder 2 stationäre sekundäre Diagnosen in 2 verschiedenen Quartalen
- mindestens 1 stationäre Hauptdiagnose der Colitis ulcerosa

Patientinnen und Patienten, bei denen im jeweiligen Kalenderjahr oder während der 3 vorherigen Jahre Morbus Crohn (ICD-10-Code K50) diagnostiziert wurde, wurden von der Prävalenzbestimmung ausgeschlossen. Dies galt nicht für jene Patientinnen und Patienten, deren Diagnose Morbus Crohn im Quartal unmittelbar vor der Diagnose Colitis ulcerosa erfolgte.

Laut pU ergibt sich hieraus über die Jahre 2016 bis 2020 eine Prävalenzspanne, die von 288 bis 317 Fällen pro 100 000 Personen reicht. Die Untergrenze dieser Spanne (0,29 %) zieht er auch als Untergrenze des 1. Herleitungsschritts heran.

Bestimmung der Obergrenze

Die Obergrenze (0,37 %) entnimmt der pU einer Routinedatenanalyse [3] auf Basis von Daten aller in Deutschland ansässigen GKV-Versicherten, die im Beobachtungszeitraum (Jahre 2012 bis 2018) mindestens 1-mal eine vertragsärztliche Versorgung (gemäß § 295 Sozialgesetzbuch [SGB] V) beansprucht oder eine ambulante Arzneimittelverordnung (gemäß § 300 Abs. 2 SGB V) erhalten haben. Für das Erkrankungsbild der Colitis ulcerosa wurden jene Versicherte als prävalent erfasst, die innerhalb 1 Kalenderjahres in mindestens 2 Quartalen

(M2Q) eine mit dem Zusatzkennzeichen „gesichert“ verschlüsselte Diagnose unter dem ICD-10-Code K51 (Colitis ulcerosa) erhalten haben.

Die so ermittelte Prävalenz der Colitis ulcerosa betrug 372 Fälle pro 100 000 Versicherte für das Jahr 2018 (entsprechend 0,37 %).

Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung

Der pU zieht den vom Statistischen Bundesamt für Deutschland zum 30.09.2022 angegebenen Bevölkerungsstand von 84 270 625 Personen heran. Er basiert auf den Ergebnissen der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus des Jahres 2011 [4].

Der pU überträgt die Prävalenzspanne von 0,29 % bis 0,37 % auf den ermittelten Bevölkerungsstand und berechnet somit eine Anzahl von 244 385 bis 311 801 Personen mit Colitis ulcerosa in Deutschland.

Schritt 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa

Als Untergrenze zieht der pU den Anteil Erwachsener (≥ 18 Jahre) an der deutschen Gesamtbevölkerung heran. Laut dem Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes ergibt sich für das Jahr 2021 ein Anteil von 83,30 % erwachsener Bundesbürger an der Gesamtbevölkerung [5].

Da sich laut pU aus der Kassendatenanalyse, die durch ihn in Auftrag gegeben wurde, innerhalb der prävalenten Population mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur deutschen Gesamtpopulation ein deutlich höherer Anteil an Erwachsenen ergibt, zieht der pU zusätzlich den Anteil der prävalenten, volljährigen Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa heran. Dieser beläuft sich auf 98,75 % [2].

Der pU wendet die ermittelten Werte als Unter- und Obergrenze (83,30 % und 98,75 %) auf die jeweiligen Ergebnisse aus Schritt 1 an.

Schritt 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, für die eine Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist

Der pU operationalisiert Patientinnen und Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, für die eine Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist, als Patientinnen und Patienten, die bereits ein Biologikum erhalten. Diese Operationalisierung beruht auf der Annahme des pU, dass Patientinnen und Patienten, die ein Biologikum erhalten, bereits alle konventionellen Therapien durchlaufen hätten und sie dabei nicht nur an einer leichten Form der Colitis ulcerosa erkrankt seien.

Bestimmung der Untergrenze

Der pU zieht den Arzneimittelreport 2016 der Barmer GEK [6] heran. Demnach wird ein Anteil von 3,90 % der 32 609 in der Studienpopulation an Colitis ulcerosa erkrankten Patientinnen und Patienten (≥ 20 Jahre) mit einem Biologikum behandelt. Dabei bezog sich die Studienpopulation auf alle durchgängig Versicherten der Barmer des Jahres 2014 sowie alle Verstorbenen, die in den vorausgegangenen 4 Quartalen durchgängig versichert waren. Zur Ermittlung der Versicherten mit Colitis ulcerosa wurden alle Fälle, die entweder eine Krankenhausentlassungsdiagnose oder eine ambulante Diagnose in mindestens 2 Quartalen aufweisen, herangezogen. Die Behandlungsprävalenz mit Biologika bei Colitis ulcerosa wurde als Quotient der Anzahl der Personen mit Colitis ulcerosa mit mindestens 1 Verordnung eines Wirkstoffs / einer Wirkstoffgruppe der Biologika und der Anzahl der Personen mit Colitis ulcerosa berechnet. Dabei wurden die Biologika Adalimumab, Golimumab, Infliximab und Vedolizumab zur Behandlung bei Colitis ulcerosa berücksichtigt.

Bestimmung der Obergrenze

Hierzu zieht der pU die Routinedatenanalyse [3] aus dem 1. Herleitungsschritt heran. Basierend auf den darin herangezogenen Biologika (Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Ustekinumab und Vedolizumab) ergab sich ein Anteil von 88 Patientinnen und Patienten mit Biologika-Verordnung pro 1000 Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa für das Jahr 2018. Der pU wählt den entsprechenden Anteilswert (8,80 %) als Obergrenze seiner Spanne.

Schritt 4: Aufteilung der Zielpopulation in Fragestellung 1 und 2

Der pU zieht zunächst die vom ihm beauftragte Analyse von GKV-Routinedaten (siehe Herleitungsschritt 1) [2] heran. Dort wurde eine Population ermittelt, die Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Verschreibung

- einer konventionellen Therapie (Methotrexat, Azathioprin, Mercaptopurin, Tacrolimus, Cyclosporin, Prednisolon, Prednison, Methylprednisolon),
- eines Biologikums (Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Vedolizumab, Ustekinumab) oder
- von Tofacitinib

innerhalb 1 Kalenderjahres oder in den 3 Jahren zuvor umfasste. Zudem musste die Diagnose Colitis ulcerosa im selben Quartal der Verschreibung vorliegen. Diese Patientinnen und Patienten dienten als Ausgangspopulation für die Ermittlung eines Anteilswertes sowohl für Fragestellung 1 als auch Fragestellung 2.

Schritt 4a: Zielpopulation von Fragestellung 1

Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 1), mussten folgende Kriterien aufweisen:

- nur 1 Biologikum- oder Tofacitinib-Verschreibung¹ oder
- mindestens 1 Verschreibung von 2 verschiedenen konventionellen Therapien und keine Biologikum-Verschreibung oder
- Abbruch einer Behandlung mit einer konventionellen Therapie für mindestens 6 Monate vor dem Ende des Beobachtungszeitraums und eine Diagnose der Colitis ulcerosa seit der letzten Verschreibung sowie keine Verschreibung von Biologika

Dem pU zufolge erfüllen 82 % der Patientinnen und Patienten mindestens 1 der genannten Kriterien. Da dieser Wert von demjenigen im Rahmen des Nutzenbewertungsdossiers zu Tofacitinib [7] (66 %) abweicht, veranschlagt der pU den Mittelwert (74 %).

Schritt 4b: Zielpopulation von Fragestellung 2

Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 2), mussten folgende Kriterien aufweisen:

- mindestens 1 Verschreibung von 2 verschiedenen Biologika oder Tofacitinib² oder
- Abbruch einer Behandlung mit einem Biologikum oder Tofacitinib für mindestens 6 Monate vor dem Ende des Beobachtungszeitraums und eine Diagnose der Colitis ulcerosa seit der letzten Verschreibung

Dem pU zufolge erfüllen 18 % der Patientinnen und Patienten mindestens 1 der genannten Kriterien. Da dieser Wert von demjenigen im Rahmen des Nutzenbewertungsdossiers zu Tofacitinib [7] (34 %) abweicht, veranschlagt der pU den Mittelwert (26 %).

Schritt 5: Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation je Fragestellung

Der pU ermittelt für das Jahr 2022 einen Anteil von 87,17 % der GKV-Versicherten an der bundesdeutschen Gesamtbevölkerung [8,9] und nimmt diesen auch für das Jahr 2023 an.

¹ Das Kriterium wird als erfüllt interpretiert, wenn die Patientinnen und Patienten entweder 1 Wirkstoff aus der Gruppe der Biologika oder Tofacitinib erhalten haben.

² Das Kriterium wird als erfüllt interpretiert, wenn die Patientinnen und Patienten entweder mindestens 2 verschiedene Wirkstoffe aus der Gruppe der Biologika oder mindestens 1 Wirkstoff aus der Gruppe der Biologika und Tofacitinib erhalten haben.

Angewendet auf die Spanne aus Schritt 4a ergibt sich somit laut pU in der GKV eine Anzahl von 5121 bis 17 478 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 1).

Angewendet auf die Spanne aus Schritt 4b ergibt sich somit laut pU in der GKV eine Anzahl von 1799 bis 6141 erwachsenen Patientinnen und Patienten 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 eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 2).

In der Summe über beide Fragestellungen weist der pU eine Anzahl von 6920 bis 23 619 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Methodisch ist die Übertragung der gewonnenen Anteile aus den Schritten 4a und 4b auf Schritt 3 nicht nachvollziehbar. Die jeweilige vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in den beiden Fragestellungen ist mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 1: Prävalenz von Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa

Der Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa, bei denen auch eine Morbus-Crohn-Diagnose codiert wurde, erfolgt ohne Begründung durch den pU. Es ist unklar, inwieweit dadurch Patientinnen und Patienten der Zielpopulation ausgeschlossen wurden.

Bestimmung der Untergrenze

Die Untergrenze zur Prävalenz (0,29 %), die der pU auf Basis der von ihm in Auftrag gegebenen Analyse heranzieht, lässt sich mit der entsprechenden Quelle [2] nicht vollständig nachvollziehen. Zudem handelt es sich um den Minimalwert einer Prävalenzspanne (288 bis 317 pro 100 000 Personen) für den Betrachtungszeitraum der Jahre 2016 bis 2020, wobei sich die Untergrenze auf das Jahr 2016 bezieht und somit weniger aktuell ist als die höhere Angabe für das Jahr 2020 (317 pro 100 000 Personen) [10]. Daraus ergibt sich tendenziell eine Unterschätzung der Untergrenze.

Bestimmung der Obergrenze

Es ist nicht auszuschließen, dass die Prävalenz im Jahr 2023 höher liegt als die vom pU zugrunde gelegte Obergrenze (0,37 %). Der pU selbst prognostiziert im Dossier auf Basis der für die Obergrenze herangezogenen [3] und der von ihm in Auftrag gegebenen

Routinedatenanalyse [2] eine Prävalenz der Colitis ulcerosa in Höhe von ca. 0,42 % für das Jahr 2023.

Zu Schritt 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa

Die vom pU in Auftrag gegebene Analyse [2] weist auf einen hohen Anteil der Erwachsenen innerhalb der Patientenpopulation mit Colitis ulcerosa (98,75 %) hin. Es ist daher unklar, weshalb der pU für die Untergrenze den niedrigeren Anteil der Erwachsenen an der deutschen Gesamtbevölkerung (laut pU 83,30 %) veranschlagt. Dies trägt in Schritt 2 zur Unterschätzung der Untergrenze bei.

Zu Schritt 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, für die eine Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist

Die Differenz zwischen der Unter- und Obergrenze zum Anteil der mit einem Biologikum behandelten Patientengruppe könnte (auch) durch die abweichenden Betrachtungsjahre (Untergrenze: 2014; Obergrenze: 2018) bedingt sein. Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass sich aus der vom pU zur Obergrenze herangezogenen Quelle neben dem Anteilswert für das Jahr 2018 (8,8 %) bei ansonsten gleicher Methodik ein niedrigerer Anteilswert für das Jahr 2014 (ca. 4,75 %) ableiten lässt [3]. Daher ist der Anteilswert dieses Herleitungsschrittes näher an der Obergrenze der Spanne zu erwarten.

Zu den Schritten 4a und 4b: Aufteilung der Zielpopulation in Fragestellung 1 und 2

Die rechnerische Herleitung der Anteilswerte, die sich laut pU aus der vom ihm beauftragten Analyse von GKV-Routinedaten [2] ergeben (82 % bzw. 18 %), wird vom pU nicht erläutert. Die Anteilswerte sind der Quelle nicht unmittelbar zu entnehmen.

Zudem ist die Übertragbarkeit dieser Anteilswerte auf die Patientenpopulation aus Schritt 3 nicht gegeben: Die Population in Schritt 4a, aus der in Kombination mit Schritt 4b die Anteilswerte gewonnen werden, umfasst unter anderem Patientinnen und Patienten ohne bisherige Behandlung mit einem Biologikum. Im Gegensatz dazu umfasst die Patientenpopulation aus Schritt 3, auf die die Anteilswerte aus den Schritten 4a und 4b übertragen werden, ausschließlich Patientinnen und Patienten, die ein Biologikum erhalten. Des Weiteren erfassen die Aufgreifkriterien für die Fragestellung 2 auch Patientinnen und Patienten mit einer Behandlung mit Tofacitinib, obwohl dieser Wirkstoff nicht der Definition eines Biologikums im Sinne der Fragestellung 2 entspricht.

Die Angaben zu den Aufgreifkriterien der Fragestellungen 1 und 2 aus der Analyse [2] sind teilweise widersprüchlich. Für Fragestellung 1 ist als Aufgreifkriterium beispielsweise einerseits mindestens 1 Verschreibung eines Biologikums oder Tofacitinib angegeben, andererseits ist an anderer Stelle nur 1 Biologikum- oder Tofacitinib-Verschreibung angegeben.

Einordnung in bisherige Verfahren

Im gleichen Anwendungsgebiet liegen bislang 4 Verfahren vor: Tofacitinib aus dem Jahr 2018 [7,11], Filgotinib und Ozanimod aus dem Jahr 2021 [12-15] sowie Upadacitinib aus dem Jahr 2022 [16,17]. In der Dossierbewertung zu Tofacitinib wurde die Anzahl von 3542 bis 16 484 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 sowie 1825 bis 8492 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 in der GKV-Zielpopulation insgesamt als unsicher bewertet [11]. Die im zugehörigen Beschluss gefassten Patientenzahlen (Fragestellung 1: ca. 3500 bis 16 500 Patientinnen und Patienten; Fragestellung 2: ca. 1800 bis 8500 Patientinnen und Patienten) [18] wurden in den Beschlüssen der darauffolgenden Verfahren zu Filgotinib, Ozanimod und Upadacitinib [19-21] ebenfalls herangezogen.

Aus methodischer Sicht stellt die Angabe des pU keine bessere Schätzung als die zuletzt in den Beschlüssen [18-21] herangezogenen Patientenzahlen für die Fragestellungen 1 und 2 dar. Auf Basis der bisher eingereichten Unterlagen zur GKV-Zielpopulation ist, unter Berücksichtigung der aktuellsten Quellen, davon auszugehen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in beiden Patientenpopulationen näher an der Obergrenze der Spanne zu erwarten ist.

Diese Bewertung gilt für den Fall, dass das unzureichende Ansprechen bzw. die Unverträglichkeit unabhängig vom Betrachtungsjahr vorgelegen haben muss. Sofern das unzureichende Ansprechen bzw. die Unverträglichkeit für das Betrachtungsjahr gilt, kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten auch niedriger liegen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz der Colitis ulcerosa in den nächsten Jahren konstant (3,90 %) bleibt. Für die Prävalenz erwartet der pU eine jährliche Steigerung um 2,34 %.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Mirikizumab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, davon	6920–23 619	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten je Fragestellung ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet und stellt aus methodischer Sicht keine bessere Schätzung dar als die zuletzt in den Beschlüssen [18-21] herangezogenen Patientenzahlen (Fragestellung 1: ca. 3500 bis 16 500 Patientinnen und Patienten; Fragestellung 2: ca. 1800 bis 8500 Patientinnen und Patienten). Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ist in beiden Patientenpopulationen näher an der Obergrenze der Spanne zu erwarten.
	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen ^b (Fragestellung 1)	5121–17 478	
	Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen ^c (Fragestellung 2)	1799–6141	
<p>a. Angaben des pU b. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um Biologikum-naive Patientinnen und Patienten. c. Der G-BA benennt als Biologikum: TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen benannt:

- Fragestellung 1: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen:
 - ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder
 - Vedolizumab oder
 - Ustekinumab

 - Fragestellung 2: 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 eine Unverträglichkeit zeigen:
 - ein Wechsel der Therapie auf
 - Vedolizumab oder
 - Tofacitinib oder
 - Ustekinumab oder
 - einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab),
- jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n).

Der pU liefert entsprechend den Fragestellungen 1 und 2 Angaben zu Mirikizumab und den oben genannten Wirkstoffen, die in den folgenden Abschnitten kommentiert werden. Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu Filgotinib und Ozanimod, da sie nicht Bestandteil der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Mirikizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht der pU jeweils Angaben sowohl für das Induktionsjahr als auch für die Folgejahre. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben zu den Folgejahren dargestellt und bewertet. Der Grund hierfür ist, dass den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen ist und somit von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen wird, in der die mit der Induktion verbundenen Kosten in den Folgejahren nicht anfallen.

Der pU stellt für Adalimumab, Golimumab, Infliximab (intravenös [i. v.] und s. c.), Tofacitinib, Ustekinumab und Vedolizumab (i. v. und s. c.) Kosten sowohl für einen regelhaften Behandlungsmodus als auch für patientenindividuelle Anpassungen von Dosierung oder Behandlungsfrequenz (betrifft vom pU angegebene Obergrenzen der Kosten) dar. Die letztgenannten Angaben basieren auf einer Analyse von Versorgungsdaten durch die WIG2 GmbH [22]. Dies entspricht nicht der Vorgabe der Dossievorlage, Angaben zu liefern, die der Fachinformation zu entnehmen sind. Vor diesem Hintergrund werden die Angaben des pU auf Basis der Analyse von Versorgungsdaten nicht dargestellt und nicht bewertet. Somit beziehen sich die Angaben in den folgenden Abschnitten II 2.1 bis II 2.5 ausschließlich auf die vom pU ausgewiesenen Untergrenzen der Kosten.

Der pU weist für Tofacitinib Angaben für die gesamte Zielpopulation (Fragestellung 1 und Fragestellung 2) aus. Nach der Dossiereinreichung wurde Tofacitinib als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich für Fragestellung 2 benannt, sodass die Angaben des pU zu Tofacitinib in der vorliegenden Bewertung ausschließlich für diese Fragestellung dargestellt und bewertet werden.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,23-30]. Da in den Fachinformationen von Mirikizumab [1] sowie der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapien [23-30] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, legt der pU rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Der pU rundet die Anzahl der Behandlungstage auf 2 Nachkommastellen. Bei Rundung auf 1 Nachkommastelle und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergeben sich etwas abweichende Anzahlen der Behandlungstage pro Jahr für Mirikizumab, Adalimumab, Golimumab, Infliximab (i. v. und s. c.), Ustekinumab und Vedolizumab (i. v. und s. c.).

Den Fachinformationen von Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab (i. v.) [23,27,29] lässt sich entnehmen, dass bei Patientinnen und Patienten, bei denen ein Wirkverlust eintritt, die Dosierungsfrequenz erhöht werden kann. Demnach ergeben sich für die Obergrenze der jeweiligen Wirkstoffe unter Berücksichtigung einer Spanne mehr Behandlungstage.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen pro Gabe den Fachinformationen [1,23-30]. Bei der Hochrechnung auf das gesamte Jahr rechnet er – mit Ausnahme von Tofacitinib – allerdings mit Verwurf auf ganze Packungen. Dies führt zu Überschätzungen des Verbrauchs,

da Reste der letzten Packung nicht verworfen werden, sondern im Folgejahr zu verwenden sind.

Der Verbrauch von Infliximab (i. v.) und Golimumab richtet sich gemäß den Fachinformationen [24,26] nach dem Körpergewicht. Zur Berechnung des Verbrauches legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [31] zugrunde.

Unter Berücksichtigung der Fachinformationen von Adalimumab, Ustekinumab und Vedolizumab (i. v.) [23,27,29] fällt bei Wirkverlust ein höherer Verbrauch durch eine höhere Anzahl an Behandlungstagen an (siehe Abschnitt II 2.1). Aus der Fachinformation von Golimumab [26] ergibt sich zudem bei unzureichendem Ansprechen ein höherer Verbrauch pro Gabe.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Mirikizumab als Injektionslösung in einer Fertigspritze / in einem Fertigpen stimmen, bis auf eine Abweichung von 3 Cent beim Apothekenverkaufspreis, mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2023, der erstmaligen Listung, überein.

Die Angaben des pU zu den Kosten von den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2023 wieder.

Es ergeben sich für Adalimumab und Infliximab (i. v. und s. c.) bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der im Fall von Adalimumab und Infliximab (i. v.) auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt 1-malig pro Jahr für Adalimumab, Golimumab, Infliximab (i. v. und s. c.), Tofacitinib und Vedolizumab (i. v. und s. c.) [23-28,30] eine Untersuchung auf Infektionen einschließlich Tuberkulose (Ziffern 02200, 32051, 32069, 32070,32071 und 32575 gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab [EBM]) an. Für Tofacitinib setzt er 1-malig pro Jahr zusätzlich Kosten für die Untersuchung auf eine latente oder aktive Tuberkuloseinfektion an. Aus den Fachinformationen von Mirikizumab [1] und Ustekinumab [29] ist zu entnehmen, dass während der entsprechenden Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose überwacht werden sollte. Die entsprechenden Kosten werden vom pU nicht veranschlagt.

Für Adalimumab, Golimumab, Infliximab (i. v. und s. c.), Tofacitinib und Ustekinumab setzt der pU 1-malig pro Jahr Kosten für eine Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs (Ziffer 01745

gemäß EBM) an. Für Adalimumab [23] und Ustekinumab [29] ist dies gemäß der Angaben in den Fachinformationen nachvollziehbar. Laut den Fachinformationen zu Golimumab, Infliximab (i. v. und s. c.) und Tofacitinib [24-26,30] wird eine Hautkrebsuntersuchung lediglich empfohlen bzw. zu dieser geraten und ist daher nicht anzusetzen.

Für Mirikizumab und Tofacitinib setzt der pU 1-malig pro Jahr Kosten für die Kontrolle der Leberenzyme an. Für Mirikizumab [1] ist dies gemäß der Fachinformation nachvollziehbar. Laut der Fachinformation zu Tofacitinib [30] wird die Leberenzymkontrolle nur empfohlen und ist daher nicht anzusetzen.

Für die i. v.-Gaben von Infliximab [24] und Vedolizumab [27] setzt der pU jeweils Kosten für eine Infusion mit einer Mindestdauer von 10 Minuten (Ziffer 02100 gemäß EBM) und die Zusatzpauschale für die ambulante Beobachtung und Betreuung in einer Dauer von ≥ 2 Stunden (Ziffer 01510 gemäß EBM) an. Gemäß EBM-Katalog ist eine gleichzeitige Abrechnung der EBM-Ziffer 02100 mit der EBM-Ziffer 01510 ausgeschlossen. Der pU ordnet die Zusatzpauschale für die ambulante Beobachtung und Betreuung den sonstigen GKV-Leistungen zu. Sie gehören allerdings den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Zudem setzt der pU für die i. v.-Gaben von Infliximab und Vedolizumab Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe jeweils pro Gabe in Höhe von 100 € an. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Mirikizumab in der Erhaltungstherapie Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 22 024,96 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind wegen des veranschlagten Verwurfs überschätzt. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien bestehen mit Ausnahme von Infliximab (i. v.) und Vedolizumab (i. v.) aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Jahrestherapiekosten von Infliximab (i. v.) und Vedolizumab (i. v.) bestehen zusätzlich aus Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten von Adalimumab sind wegen des veranschlagten Verwurfs als Untergrenze überschätzt. Bei Berücksichtigung eines höheren Verbrauchs können als Obergrenze auch höhere Arzneimittelkosten entstehen (siehe

Abschnitt II 2.1 und Abschnitt II 2.2). Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen erscheinen plausibel.

Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten von Golimumab sind wegen des veranschlagten Verwurfs als Untergrenze überschätzt. Bei Berücksichtigung eines höheren Verbrauchs können als Obergrenze auch höhere Arzneimittelkosten entstehen (siehe Abschnitt II 2.2). Der pU veranschlagt teilweise Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht aus der Fachinformation [26] ergeben.

Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten von Infliximab (i. v.) sind wegen des veranschlagten Verwurfs überschätzt. Der pU veranschlagt teilweise Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht aus der Fachinformation [24] ergeben. Gleichzeitig veranschlagt er eine Kombination von EBM-Ziffern, die nicht gleichzeitig abrechenbar sind. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].

Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten von Infliximab (s. c.) sind wegen des veranschlagten Verwurfs überschätzt. Der pU veranschlagt teilweise Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht aus der Fachinformation [25] ergeben.

Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten von Tofacitinib sind plausibel. Der pU veranschlagt teilweise Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht aus der Fachinformation [30] ergeben.

Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten von Ustekinumab sind wegen des veranschlagten Verwurfs als Untergrenze überschätzt. Bei Berücksichtigung eines höheren Verbrauchs können als Obergrenze auch höhere Arzneimittelkosten entstehen (siehe Abschnitt II 2.1 und Abschnitt II 2.2). Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten von Vedolizumab (i. v.) sind wegen des veranschlagten Verwurfs als Untergrenze überschätzt. Bei Berücksichtigung eines höheren Verbrauchs können als Obergrenze auch höhere Arzneimittelkosten entstehen (siehe Abschnitt II 2.1 und Abschnitt II 2.2). Der pU veranschlagt eine Kombination aus EBM-Ziffern, die nicht gleichzeitig abrechenbar sind. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].

Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten von Vedolizumab (s. c.) sind wegen des veranschlagten Verwurfs überschätzt. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen erscheinen plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel						
Mirikizumab	Erwachsene 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 ^b (Fragestellung 1 und 2)	22 021,70	3,26	0	22 024,96	Die Arzneimittelkosten sind wegen des veranschlagten Verwurfs überschätzt. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Adalimumab	Erwachsene 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 ^b (Fragestellung 1 und 2)	14 285,85	35,70	0	14 321,55	Die Arzneimittelkosten sind wegen des veranschlagten Verwurfs als Untergrenze überschätzt. Bei Berücksichtigung eines höheren Verbrauchs können als Obergrenze auch höhere Arzneimittelkosten entstehen. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen erscheinen plausibel.
Golimumab		13 019,60	35,70	0	13 055,30	Die Arzneimittelkosten sind wegen des veranschlagten Verwurfs als Untergrenze überschätzt. Bei Berücksichtigung eines höheren Verbrauchs können als Obergrenze auch höhere Arzneimittelkosten entstehen. Der pU veranschlagt teilweise Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht aus der Fachinformation [26] ergeben.
Infliximab (i. v.)		20 931,18	85,90	983,93 ^c	22 001,01	Die Arzneimittelkosten sind wegen des veranschlagten Verwurfs überschätzt. Der pU veranschlagt teilweise Kosten für zusätzlich notwendig GKV-Leistungen, die sich nicht aus der Fachinformation [24] ergeben. Gleichzeitig veranschlagt er eine Kombination von EBM-Ziffern, die nicht gleichzeitig abrechenbar sind. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Infliximab (s. c.)	Erwachsene 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 ^b (Fragestellung 1 und 2)	20 582,05	35,70	0	20 617,75	Die Arzneimittelkosten sind wegen des veranschlagten Verwurfs überschätzt. Der pU veranschlagt teilweise Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht aus der Fachinformation [25] ergeben.
Ustekinumab		24 585,50	29,07	0	24 614,57	Die Arzneimittelkosten sind wegen des veranschlagten Verwurfs als Untergrenze überschätzt. Bei Berücksichtigung eines höheren Verbrauchs können als Obergrenze auch höhere Arzneimittelkosten entstehen. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Vedolizumab (i. v.)		16 016,21	56,83	983,93 ^c	17 056,97	Die Arzneimittelkosten sind wegen des veranschlagten Verwurfs als Untergrenze überschätzt. Bei Berücksichtigung eines höheren Verbrauchs können als Obergrenze auch höhere Arzneimittelkosten entstehen. Der pU veranschlagt eine Kombination aus EBM-Ziffern, die nicht gleichzeitig abrechenbar sind. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].
Vedolizumab (s. c.)		17 021,15	6,63	0	17 027,78	Die Arzneimittelkosten sind wegen des veranschlagten Verwurfs überschätzt. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen erscheinen plausibel.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Tofacitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen ^b (Fragestellung 2)	11 474,52	109,37	0	11 583,89	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU veranschlagt teilweise Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht aus der Fachinformation [30] ergeben.
<p>a. Angaben des pU. Sie beziehen sich ausschließlich auf die Erhaltungstherapie. Angaben des pU zu patientenindividuellen Anpassungen von Dosierung oder Behandlungsfrequenz (betrifft vom pU angegebene Obergrenzen der Kosten) werden nicht dargestellt und nicht bewertet, da ihre Berechnung nicht gemäß Dossievorlage erfolgte.</p> <p>b. Der G-BA benennt als Biologikum: TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.</p> <p>c. Der pU ordnet die Zusatzpauschale für die ambulante Beobachtung und Betreuung den sonstigen GKV-Leistungen zu. Sie gehören allerdings den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; pU: pharmazeutischer Unternehmer; s. c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU weist darauf hin, dass bisher keine quantitativen Angaben in ausreichendem Umfang vorliegen, um belastbare Aussagen hinsichtlich des Versorgungskontexts oder der tatsächlichen Versorgungsanteile treffen zu können. Der pU liefert Angaben zu Kontraindikationen, Therapieabbrüchen sowie Patientenpräferenzen und geht von einer überwiegend ambulanten Versorgung mit Mirikizumab aus.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Lilly Deutschland. Omvoh 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen / Omvoh 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 21.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Diesing J, Richter L, Weinhold I. Study Report, Claims Data Analysis for Ulcerative Colitis in Germany. 2022.
3. Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK et al. Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 21/03. 2021. URL: <https://doi.org/10.20364/VA-21.03>.
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand – Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011) [online]. 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>.
6. Grandt D, Schubert I. BARMER GEK Arzneimittelreport 2016. Analysen zur Arzneimitteltherapie und Arzneimitteltherapiesicherheit, Band 39 [online]. 2016. URL: <https://www.barmer.de/presse/infothek/studien-und-reports/anzneimittelreporte/report-2016-38486>.
7. Pfizer Pharma. Tofacitinib (XELJANZ): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 21.09.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/380/#dossier>.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart [online]. 2022. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf.

9. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand (Deutschland). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf [online]. 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
10. Lilly Deutschland. Modul 3A – Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2023.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (Colitis ulcerosa): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 21.09.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-52_Tofacitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Filgotinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 01.03.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-155_filgotinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
13. Galapagos Biopharma Germany. Filgotinib (Jyseleca); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 04.03.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/766/#dossier>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ozanimod (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 22.03.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-166_ozanimod_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
15. Bristol-Myers Squibb. Ozanimod (Zeposia); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 25.03.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/774/#dossier>.
16. AbbVie Deutschland. Upadacitinib (RINVOQ); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 08.12.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/874/#dossier>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Upadacitinib (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 13.12.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-91_upadacitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa) [online]. 2019 [Zugriff: 11.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3678/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-374_BAnz.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Filgotinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa) [online]. 2022 [Zugriff: 11.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5432/2022-05-19_AM-RL-XII_Filgotinib_D-743_BAnz.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Ozanimod (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa) [online]. 2022 [Zugriff: 21.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5463/2022-06-16_AM-RL-XII_Ozanimod_D-769_BAnz.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt) [online]. 2023 [Zugriff: 11.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5874/2023-02-16_AM-RL-XII_Upadacitinib-Colitis-ulcerosa_D-848_BAnz.pdf.
22. Diesing J, Richter L, Weinhold I. Study report 2022-11976; Ulcerative Colitis Claims Data Analysis in Germany – Treatment patterns and dose escalation. 2023.
23. AbbVie Deutschland. Fachinformation Humira (Adalimumab) 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. 2021.
24. Pfizer Europe. Fachinformation Inflectra (Infliximab) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2022.
25. Celltrion Healthcare Hungary. Fachinformation Remsima (Infliximab) 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Remsima 120 mg Injektionslösung im Fertigpen. 2022.
26. Janssen Biologics. Fachinformation Simponi (Golimumab) 50 mg Injektionslösung - Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. 2023.

27. Takeda Pharma. Fachinformation ENTYVIO (Vedolizumab) 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2022.
28. Takeda Pharma. Fachinformation ENTYVIO (Vedolizumab) 108 mg Injektionslösung. 2021.
29. Janssen-Cilag International. Fachinformation STELARA (Ustekinumab) 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. 2022.
30. Pfizer Europe. Fachinformation XELJANZ (Tofacitinib) 5 mg/ 10 mg Filmtabletten. 2023.
31. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
32. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.