

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Mirikizumab (Omvoh<sup>®</sup>)*  
Lilly Deutschland GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 10.03.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	31
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	36
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	38

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene bei Teilpopulation B aus der RCT VIVID-1 .....	25
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	36
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	37

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-ASA	5-Aminosalicylsäure
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
AP	Abdominelle Schmerzen (Abdominal Pain)
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CDAI-AP	Crohn's Disease Activity Index-Abdominelle Schmerzen (CDAI-Abdominal Pain)
CDAI-GWB	Crohn's Disease Activity Index-Allgemeinbefinden (CDAI-General Well-Being)
CDAI-SF	Crohn's Disease Activity Index–Stuhlfrequenz (CDAI-Stool Frequency)
CED	chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen
EIM	Extraintestinale Manifestationen
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
i.v.	Intravenös
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 <sup>th</sup> revision, German Modification
ID	Identifikationsnummer
IgG	Immunglobulin G
IL-12/23	Interleukin-12/23
KI	Konfidenzintervall
MCS	Mental Component Summary
mg	Milligramm
ml	Milliliter
n.a.	nicht anwendbar

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
n.b.	nicht berechnet
NRS	Numerical Rating Scale
PCS	Physical Component Summary
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGRS	Patient Global Rating of Severity
PRO2	Patient-reported Outcome 2 (Abdominal Pain and Stool Frequency)
PZN	Pharmazentralnummer
QIDS-SR16	Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items)
RCT	Randomisierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subkutan
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
TBC	Tuberkulose
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TNF	Tumornekrosefaktor
UE	Unerwünschte Ereignisse
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
WPAI-CD	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in allen Modulen dieses Dossiers auf die Nennung geschlechtsspezifischer Formen verzichtet.

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Mirikizumab
<b>Handelsname:</b>	Omvoh®
<b>ATC-Code:</b>	L04AC24
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	45143
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	18673426, 18673490, 18673461, 18673478, 19547675
<b>ICD-10-GM-Code</b>	K50 Crohn Krankheit [Enteritis regionalis] [Morbus Crohn]: K50.0, K50.1, K50.8 <sup>a</sup> , K50.9
<b>Alpha-ID<sup>b</sup></b>	I5643 (K50.0), I5649 (K50.1), I5652 (K50.8 <sup>a</sup> ), I18513 (K50.9)
<p>ASK: Arzneistoffkatalog; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10<sup>th</sup> revision, German Modification; ID: Identifikationsnummer; PZN: Pharmazentralnummer.</p> <p>a: K50.8 umfasst K50.80, K50.81, K50.82 und K50.88</p> <p>b: Pro ICD-10-GM-Code ist eine zugehörige Alpha-ID angegeben; es liegen jeweils weitere Alpha-IDs für die aufgeführten ICD-10-GM-Codes vor.</p>	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.	12.02.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
OmvoH ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.	26.05.2023

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	A: Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben	<u>Durch den G-BA festgelegt:</u> Ein TNF- $\alpha$ -Antagonist <sup>c</sup> (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor ( <u>Ustekinumab</u> )
		<u>Durch Lilly ergänzt:</u> Risankizumab
	B: Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben	<u>Durch den G-BA festgelegt<sup>d</sup>:</u> Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten <sup>c</sup> (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren ( <u>Ustekinumab</u> )
		<u>Durch Lilly ergänzt:</u> Risankizumab

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumornekrosefaktor; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.  
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.  
c: Die Anwendungsgebiete der TNF- $\alpha$ -Antagonisten setzen voraus, dass die Patienten auf eine vollständige und adäquate Therapie mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum (konventionelle Therapie) nicht ausreichend angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation für solche Therapien haben.  
d: In der Niederschrift zum Beratungsgespräch benannte der G-BA die ZVT für Teilpopulation B wie folgt „Ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)“. Konsistent mit aktuellen Nutzenbewertungsbeschlüssen geht Lilly davon aus, dass der G-BA die ZVT wie folgt angepasst hat „Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Ustekinumab)“.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Es fanden zwei Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt, am 9. Juni 2017 (Vorgangsnummer 2017-B-040) und am 15. Juni 2022 (Vorgangsnummer 2022-B-070). Zudem übermittelte der G-BA zwischen den beiden Gesprächen mit Datum vom 15. November 2021 ein Schreiben mit einer Information über die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT).

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 15. Juni 2022 bestimmte der G-BA folgende ZVT:

## Teilpopulation A)

Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

**ZVT für Mirikizumab:**

- Ein Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ -Antagonist<sup>1</sup> (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)

## Teilpopulation B)

Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben

**ZVT für Mirikizumab:**

- Ein TNF- $\alpha$ -Antagonist<sup>1</sup> (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)

Die Aussagen des G-BA zur ZVT „basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse“ und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich „eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der ZVT erforderlich macht“. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde am 21. November 2022 der Wirkstoff

---

<sup>1</sup> Die Anwendungsgebiete der TNF- $\alpha$ -Antagonisten setzen voraus, dass die Patienten auf eine vollständige und adäquate Therapie mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum (konventionelle Therapie) nicht ausreichend angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation für solche Therapien haben.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Risankizumab durch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassen. Risankizumab erfüllt alle in Kapitel 5 § 6 der Verfahrensordnung des G-BA festgelegten Kriterien zur Auswahl der ZVT und sollte daher nach Auffassung von Lilly als ZVT berücksichtigt werden. In den aktuellen Nutzenbewertungsbeschlüssen für das Indikationsgebiet Morbus Crohn, welche nach der letzten G-BA Beratung zu Mirikizumab veröffentlicht wurden, wurde die ZVT für die Teilpopulation B des Weiteren wie folgt angepasst „Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Ustekinumab)“. Auf Basis dieses Sachstands geht Lilly davon aus, dass die ZVT für Teilpopulation A um Risankizumab ergänzt wird und die ZVT für Teilpopulation B wie folgt lautet: „Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Risankizumab oder Ustekinumab)“. Im Kontext der ZVT verwies der G-BA in den tragenden Gründen zu Verfahren bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) zudem auf die Relevanz einer möglichen Therapieintensivierung vor einem Therapiewechsel.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zur Erörterung des medizinischen Zusatznutzens von Mirikizumab werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase III-Studie VIVID-1 dargestellt.

Die VIVID-1 Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- und placebokontrollierte Parallelarmstudie der Phase III im Double-Dummy-Design. In die VIVID-1 Studie wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn eingeschlossen, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen hatten, nicht mehr darauf ansprachen oder eine Unverträglichkeit gezeigt hatten. Die Studie hatte zum Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab im Vergleich zu Placebo und Ustekinumab bei der Behandlung von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn zu untersuchen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist in beiden Teilpopulationen der Vergleich von Mirikizumab zu Ustekinumab, eine der vom G-BA bestimmten ZVT, relevant. In die VIVID-1-Studie wurden sowohl Biologika-naive als auch Biologika-erfahrene Patienten eingeschlossen, d. h. die Studienpopulation umfasst die Teilpopulationen A und B.

***In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der VIVID-1 Studie jeweils für Teilpopulation A und B zusammengefasst.***

An dieser Stelle wird darauf hingewiesen, dass für die Teilpopulation A keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Mirikizumab- und dem Ustekinumab-Arm auftraten, während für Teilpopulation B für mehrere patientenrelevante Endpunkte signifikante Unterschiede zugunsten von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab gezeigt werden konnten.

### **Teilpopulation A**

#### **Mortalität**

Während der Behandlungsphase hat sich ein Todesfall (0,6%) aufgrund einer Sepsis in der Behandlungsgruppe Ustekinumab ereignet. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen kann das Ergebnis nicht sinnvoll interpretiert werden.

## Morbidität

### Klinische Remission

#### *Klinische Remission – Patient-reported Outcome 2 (PRO2)*

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt klinische Remission nach PRO2 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,08 [0,90; 1,29]; p=0,411).

#### *Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2*

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt kortikosteroidfreie klinische Remission nach PRO2 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,04 [0,84; 1,29]; p=0,691).

## Symptomatik

#### *Darm- und systemische Symptome – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)*

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Darm- und systemische Symptome nach IBDQ kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Darmsymptome um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 9 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,02 [0,89; 1,16]; p=0,774)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten systemischen Symptome um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 4,5 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,98 [0,84; 1,14]; p=0,769)

#### *Stuhlfrequenz (SF) – Crohn's Disease Activity Index (CDAI)-SF*

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Stuhlfrequenz nach CDAI-SF kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Abnahme der selbstberichteten, tagesdurchschnittlichen Stuhlfrequenz um mindestens 15% gegenüber Baseline gemäß CDAI-SF (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,01 [0,91; 1,12]; p=0,907).

#### *Imperativer Stuhldrang – Urgency Numerical Rating Scale (Urgency NRS)*

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt imperativer Stuhldrang nach Urgency NRS kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten, die eine Remission des selbstberichteten imperativen Stuhldrangs ( $\leq 2$  Punkte gemäß Urgency-NRS) erreichten (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,06 [0,83; 1,35]; p=0,629)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten imperativen Stuhldrangs um mindestens 3 Punkte gemäß Urgency-NRS (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,11 [0,91; 1,34]; p=0,291)

***Abdominelle Schmerzen (AP) – CDAI-AP***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt abdominelle Schmerzen nach CDAI-AP kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten, die Schmerzfreiheit erreichten, entsprechend AP = 0 gemäß CDAI-AP (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,19 [0,83; 1,73]; p=0,339)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten, abdominellen Schmerzen um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 0,45 Punkte gemäß CDAI-AP (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,94 [0,83; 1,05]; p=0,273).

***Fatigue – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue-Skala (FACIT-Fatigue)***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Fatigue nach FACIT-Fatigue kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Fatigue um mindestens 8 Punkte gemäß FACIT-Fatigue (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,93 [0,75; 1,14]; p=0,490)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Fatigue um mindestens 9 Punkte gemäß FACIT-Fatigue (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,97 [0,77; 1,21]; p=0,783)

***Depressionen – Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Skala (QIDS-SR16)***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Depressionen nach QIDS-SR16 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Depressionen um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 4,05 Punkte gemäß QIDS-SR16 (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,87 [0,62; 1,23]; p=0,438)

***Extraintestinale Manifestationen (EIM)***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt extraintestinale Manifestationen bei Patienten mit EIM zu Baseline kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Abklingen aller EIM (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,87 [0,63; 1,19]; p=0,392)

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

- Abklingen der EIM Arthritis/Arthralgie (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,89 [0,61; 1,28]; p=0,519)

**Gesundheitszustand*****Gesundheitszustand – European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten Gesundheitszustands um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte gemäß EQ-5D VAS (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,94 [0,79; 1,12]; p=0,499)

***Gesundheitszustand - Patient Global Rating of Severity-Skala (PGRS)***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitszustand nach PGRS kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten Gesundheitszustands um mindestens einen Punkt gemäß PGRS (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,11 [0,97; 1,28]; p=0,118)

***Gesundheitszustand - Patient Global Impression of Change-Skala (PGIC)***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitszustand nach PGIC kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung des selbstberichteten Gesundheitszustands gemäß PGIC (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,94 [0,86; 1,02]; p=0,149)

***Gesundheitszustand – Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease (WPAI-CD) (Aktivitätsbeeinträchtigung)***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich bei berufstätigen Patienten für den Endpunkt Gesundheitszustand nach WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Abnahme der selbstberichteten Aktivitätsbeeinträchtigung um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 1,5 Punkte gemäß WPAI-CD [95%-KI]; p-Wert: 1,04 [0,85; 1,28]; p=0,690)

***Allgemeinbefinden – CDAI-General Well-Being (CDAI-GWB)***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Allgemeinbefinden nach CDAI-GWB kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten Allgemeinbefindens um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 0,6 Punkte gemäß CDAI-GWB (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,06 [0,93; 1,21]; p=0,372)

**Morbus Crohn-assoziierte Komplikationen*****Morbus Crohn-assoziierte Operationen***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Morbus Crohn-assoziierte Operationen kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 6,46 [0,37; >100]; p=0,185). Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen kann das Ergebnis nicht sinnvoll interpretiert werden.

***Fisteln***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Fisteln (Verschluss drainierender Hautfisteln) bei Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Baseline kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,04 [0,31; 3,44]; p=0,950).

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität*****Krankheitsspezifische Lebensqualität - IBDQ***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität nach IBDQ kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten krankheitsspezifischen Lebensqualität um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 28,8 Punkte gemäß IBDQ-Gesamtscore (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,03 [0,89; 1,20]; p=0,659)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten emotionalen Funktion um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 10,8 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,01 [0,85; 1,20]; p=0,888)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Sozialfunktion um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 4,5 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,96 [0,83; 1,10]; p=0,536)

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten physischen Verfassung um mindestens 9,4 Punkte gemäß der Physical Component Summary (PCS)-Skala des SF-36 (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,05 [0,85; 1,29]; p=0,656)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten mentalen Verfassung um mindestens 9,6 Punkte gemäß der Mental Component Summary (MCS)-Skala des SF-36 (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,92 [0,70; 1,22]; p=0,581)

**Sicherheit*****Unerwünschte Ereignisse (UE) Gesamtraten***

Bei den Patienten der Teilpopulation A zeigten sich unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der UE Gesamtraten (UE jeglichen Schweregrads, nicht schwere, schwere und schwerwiegende UE sowie UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten).

***UE von speziellem Interesse (UESI)***

Bei Betrachtung der UESI zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

**Teilpopulation B****Mortalität**

Es sind in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle aufgetreten.

**Morbidität****Klinische Remission*****Klinische Remission – PRO2***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt klinische Remission nach PRO2 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,10 [0,90; 1,36]; p=0,341).

***Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt kortikosteroidfreie klinische Remission nach PRO2 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,12 [0,87; 1,46]; p=0,367).

**Symptomatik*****Darm- und systemische Symptome – IBDQ***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Darm- und systemische Symptome nach IBDQ kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Darmsymptome um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 9 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,06 [0,91; 1,23]; p=0,431)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten systemischen Symptome um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 4,5 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,20 [0,98; 1,47]; p=0,073)

***Stuhlfrequenz – CDAI-SF***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Stuhlfrequenz nach CDAI-SF kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Abnahme der selbstberichteten, tagesdurchschnittlichen Stuhlfrequenz um mindestens 15% gegenüber Baseline gemäß CDAI-SF (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,13 [0,99; 1,29]; p=0,064).

***Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt imperativer Stuhldrang nach Urgency NRS bei beiden Responsekriterien ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab:

- Anteil der Patienten, die eine Remission des selbstberichteten imperativen Stuhldrangs ( $\leq 2$  Punkte gemäß Urgency-NRS) erreichten (RR [95%-KI]; p-Wert: **1,38 [1,03; 1,85]; p=0,024**)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten imperativen Stuhldrangs um mindestens 3 Punkte gemäß Urgency-NRS (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,11 [0,90; 1,36]; p=0,323)

Die Wahrscheinlichkeit, eine Remission des imperativen Stuhldrangs zu erreichen, ist für Patienten der Teilpopulation B unter Mirikizumab-Therapie um 38% signifikant höher im Vergleich zur Ustekinumab-Therapie.

***Abdominelle Schmerzen – CDAI-AP***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt abdominelle Schmerzen nach CDAI-AP bei beiden Responsekriterien ein gleichgerichteter signifikanter Unterschied zugunsten von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab:

- Anteil der Patienten, die Schmerzfreiheit erreichten, entsprechend AP = 0 gemäß CDAI-AP (RR [95%-KI]; p-Wert: **1,60 [1,05; 2,44]; p=0,023**)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten, abdominalen Schmerzen um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 0,45 Punkte gemäß CDAI-AP (RR [95%-KI]; p-Wert: **1,24 [1,06; 1,45]; p=0,004**).

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Die Wahrscheinlichkeit, das wichtige Therapieziel Schmerzfreiheit (AP = 0) bzw. eine klinisch relevante Verbesserung der abdominellen Schmerzen zu erreichen, ist für Patienten der Teilpopulation B unter Mirikizumab-Therapie um 60% bzw. 24% signifikant höher im Vergleich zur Ustekinumab-Therapie.

***Fatigue – FACIT-Fatigue***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Fatigue nach FACIT-Fatigue kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Fatigue um mindestens 8 Punkte gemäß FACIT-Fatigue (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,22 [0,91; 1,62]; p=0,170)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Fatigue um mindestens 9 Punkte gemäß FACIT-Fatigue (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,33 [0,96; 1,83]; p=0,075)

***Depressionen – QIDS-SR16***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Depressionen nach QIDS-SR16 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Depressionen um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 4,05 Punkte gemäß QIDS-SR16 (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,41 [0,93; 2,14]; p=0,101)

***Extraintestinale Manifestationen***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt extraintestinale Manifestationen (EIM) bei Patienten mit EIM zu Baseline kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Abklingen aller EIM (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,28 [0,85; 1,93]; p=0,197)
- Abklingen der EIM Arthritis/Arthralgie (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,16 [0,75; 1,80]; p=0,490)

**Gesundheitszustand*****Gesundheitszustand – EQ-5D VAS***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten Gesundheitszustands um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte gemäß EQ-5D VAS (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,20 [0,97; 1,48]; p=0,086)

***Gesundheitszustand - PGRS***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitszustand nach PGRS kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten Gesundheitszustands um mindestens einen Punkt gemäß PGRS (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,12 [0,96; 1,31]; p=0,125)

***Gesundheitszustand - PGIC***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitszustand nach PGIC kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung des selbstberichteten Gesundheitszustands gemäß PGIC (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,08 [0,96; 1,22]; p=0,190)

***Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung)***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich bei berufstätigen Patienten für den Endpunkt Gesundheitszustand nach WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Abnahme der selbstberichteten Aktivitätsbeeinträchtigung um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 1,5 Punkte gemäß WPAI-CD [95%-KI]; p-Wert: 1,09 [0,86; 1,38]; p=0,483)

***Allgemeinbefinden – CDAI-GWB***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Allgemeinbefinden nach CDAI-General Well-Being (GWB) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten Allgemeinbefindens um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 0,6 Punkte gemäß CDAI-GWB (RR [95%-KI]; p-Wert: **1,19 [1,01; 1,39]; p=0,025**)

Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung des Allgemeinbefindens nach CDAI-GWB zu erreichen, ist für Patienten der Teilpopulation B unter Mirikizumab-Therapie um 19% signifikant höher im Vergleich zur Ustekinumab-Therapie.

## **Morbus Crohn-assoziierte Komplikationen**

### ***Morbus Crohn-assoziierte Operationen***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Morbus Crohn-assoziierte Operationen kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,97 [0,09; 10,57]; p=1,000). Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen kann das Ergebnis nicht sinnvoll interpretiert werden.

### ***Fisteln***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Fisteln (Verschluss drainierender Hautfisteln) bei Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Baseline kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,28 [0,39; 4,26]; p=0,693).

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***Krankheitsspezifische Lebensqualität - IBDQ***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität nach IBDQ kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten krankheitsspezifischen Lebensqualität um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 28,8 Punkte gemäß IBDQ-Gesamtscore (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,08 [0,90; 1,31]; p=0,390)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten emotionalen Funktion um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 10,8 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,05 [0,85; 1,30]; p=0,669)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Sozialfunktion um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 4,5 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,03 [0,86; 1,24]; p=0,754)

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten physischen Verfassung um mindestens 9,4 Punkte gemäß der PCS-Skala des SF-36 (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,05 [0,83; 1,33]; p=0,669)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten mentalen Verfassung um mindestens 9,6 Punkte gemäß der MCS-Skala des SF-36 (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,02 [0,72; 1,45]; p=0,901)

**Sicherheit*****UE Gesamtraten***

Bei den Patienten der Teilpopulation B zeigten sich unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab bis zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der UE Gesamtraten (UE jeglichen Schweregrads, nicht schwere, schwere und schwerwiegende UE sowie UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten).

***UESI***

Bei Betrachtung der UESI-Kategorie Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen zeigte sich bis zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 ein signifikanter Unterschied zugunsten von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab:

- Jeglicher Schweregrad (RR [95%-KI]; p-Wert: **0,80 [0,66; 0,97]; p=0,033**)
- Nicht schwer (RR [95%-KI]; p-Wert: **0,79 [0,64; 0,98]; p=0,041**)

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation A: Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben.	Nein
	Teilpopulation B: Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben.	Ja

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
TNF: Tumornekrosefaktor		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

**Teilpopulation B**

In Tabelle 1-8 werden die Ergebnisse der VIVID-1 Studie und das Ausmaß des Zusatznutzens von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab bei Teilpopulation B zusammengefasst.

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene bei Teilpopulation B aus der RCT VIVID-1

Nutzendimension Endpunkt	Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
<b>Mortalität</b>		
Todesfälle	n.b.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<b>Morbidität</b>		
<b>Klinische Remission</b>		
Klinische Remission – PRO2	1,10 [0,90; 1,36]; 0,341	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2	1,12 [0,87; 1,46]; 0,367	
<b>Symptomatik</b>		
Darmsymptome – IBDQ: Verbesserung um $\geq 9$ Punkte <sup>b</sup>	1,06 [0,91; 1,23]; 0,431	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Systemische Symptome - IBDQ: Verbesserung um $\geq 4,5$ Punkte <sup>b</sup>	1,20 [0,98; 1,47]; 0,073	
Stuhlfrequenz – CDAI-SF: Verbesserung um $\geq 15\%$	1,13 [0,99; 1,29]; 0,064	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Nutzendimension Endpunkt</b>	<b>Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95%-KI]; p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit der Aussage</b>
Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS		
Remission des imperativen Stuhldrangs (≤2 Punkte)	<b>1,38 [1,03; 1,85]; 0,024</b>	<b>Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b>
Verbesserung um ≥3 Punkte	1,11 [0,90; 1,36]; 0,323	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Abdominelle Schmerzen – CDAI-AP:		
AP = 0 (Schmerzfreiheit)	<b>1,60 [1,05; 2,44]; 0,023</b>	<b>Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b>
Verbesserung um ≥0,45 Punkte <sup>b</sup>	<b>1,24 [1,06; 1,45]; 0,004</b>	
Fatigue – FACIT-Fatigue:		
Verbesserung um ≥8 Punkte	1,22 [0,91; 1,62]; 0,170	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung um ≥9 Punkte	1,33 [0,96; 1,83]; 0,075	
Depressionen – QIDS-SR16: Verbesserung um ≥4,05 Punkte <sup>b</sup>	1,41 [0,93; 2,14]; 0,101	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Extraintestinale Manifestationen:		
Abklingen aller EIM	1,28 [0,85; 1,93]; 0,197	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Abklingen der EIM Arthritis/Arthralgie	1,16 [0,75; 1,80]; 0,490	
<b>Gesundheitszustand</b>		
Gesundheitszustand – EQ-5D VAS: Verbesserung um ≥15 Punkte <sup>b</sup>	1,20 [0,97; 1,48]; 0,086	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gesundheitszustand – PGRS: Verbesserung um ≥1 Punkt	1,12 [0,96; 1,31]; 0,125	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gesundheitszustand – PGIC: Jegliche Verbesserung (Score von 1-3)	1,08 [0,96; 1,22]; 0,190	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung): Abnahme um ≥15% <sup>b</sup>	1,09 [0,86; 1,38]; 0,483	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Allgemeinbefinden - CDAI-GWB: Verbesserung um ≥0,6 Punkte <sup>b</sup>	<b>1,19 [1,01; 1,39]; 0,025</b>	<b>Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b>
<b>Morbus Crohn-assoziierte Komplikationen</b>		
Morbus Crohn-assoziierte Operationen	0,97 [0,09; 10,57]; 1,000	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Fisteln: Verschluss aller drainierenden Hautfisteln	1,28 [0,39; 4,26]; 0,693	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Nutzendimension Endpunkt</b>	<b>Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95%-KI]; p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit der Aussage</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ:		
Gesamtscore: Verbesserung um $\geq 28,8$ Punkte <sup>b</sup>	1,08 [0,90; 1,31]; 0,390	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Emotionale Funktion: Verbesserung um $\geq 10,8$ Punkte <sup>b</sup>	1,05 [0,85; 1,30]; 0,669	
Sozialfunktion: Verbesserung um $\geq 4,5$ Punkte <sup>b</sup>	1,03 [0,86; 1,24]; 0,754	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36		
SF-36 PCS: Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte <sup>b</sup>	1,05 [0,83; 1,33]; 0,669	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
SF-36 MCS: Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte <sup>b</sup>	1,02 [0,72; 1,45]; 0,901	
<b>Sicherheit</b>		
UE Gesamtraten:		Zusatznutzen nicht nachgewiesen / Kein Schaden
Jeglicher Schweregrad <sup>c</sup>	1,00 [0,92; 1,09]; 1,000	
Nicht schwer	0,97 [0,86; 1,09]; 0,650	
Schwer	1,27 [0,69; 2,33]; 0,512	
Schwerwiegend <sup>d</sup>	1,10 [0,66; 1,81]; 0,772	
UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten	1,45 [0,48; 4,43]; 0,597	
UESI <sup>e,f</sup>		
UESI Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen		
Jeglicher Schweregrad	<b>0,80 [0,66; 0,97]; 0,033</b>	<b>Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</b>
Nicht schwer	<b>0,79 [0,64; 0,98]; 0,041</b>	
<p>AP: Abdominal Pain; CDAI-AP: Crohn's Disease Activity Index-Abdominal Pain; CDAI-GWB: Crohn's Disease Activity Index-General Well-Being; CDAI-SF: Crohn's Disease Activity Index–Stool Frequency; EIM: Extraintestinale Manifestation(en); EQ-5D: European Quality of Life 5–Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n.b.: Nicht berechnet; NRS: Numerical Rating Scale; PCS: Physical Component Summary; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGRS: Patient Global Rating of Severity; PRO2: Patient-reported Outcome 2; QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items); RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; TEAE: Treatment-</p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Endpunkt	Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
<p>Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease</p> <p>a: Bis auf die Endpunkte Todesfälle, Morbus Crohn-assoziierte Operationen und Sicherheit, bei denen keine Imputation fehlender Werte vorgenommen wurde, ist jeweils das Ergebnis der NRI-Analyse dargestellt.</p> <p>b: Der Schwellenwert entspricht mindestens 15% der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments.</p> <p>c: Ergänzende Darstellung, da gemäß Spruchpraxis des G-BA in diesem Endpunkt auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten sein können</p> <p>d: Einschließlich Nicht-TEAEs.</p> <p>e: Zu den UESI zählten: Hepatische Ereignisse; Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen; Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie; Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle; kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse; Malignität; Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten</p> <p>f: Darstellung beschränkt auf Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied.</p>		

Im folgenden Abschnitt werden die in Tabelle 1-8 zusammengefassten Ergebnisse der VIVID-1 Studie bei Teilpopulation B näher diskutiert und abschließend ein Fazit zum Zusatznutzen von Mirikizumab gezogen.

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

#### Teilpopulation B

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Mirikizumab bei Teilpopulation B sind folgende Ergebnisse maßgeblich (siehe Tabelle 1-8):

- **Morbidität**
  - *Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS*: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Mirikizumab
  - *Abdominelle Schmerzen – CDAI-AP*: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Mirikizumab
  - *Allgemeinbefinden – CDAI-GWB*: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Mirikizumab
- **Sicherheit**
  - *UESI Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen - Jeglicher Schweregrad*: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Mirikizumab

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- *UESI Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen - Nicht schwer*: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Mirikizumab

Die Mehrheit der Patienten in Teilpopulation B zeigte zu Baseline eine hohe Krankheitsaktivität mit einer ausgeprägten und schweren Symptomatik. Die Patienten hatten eine Krankengeschichte von mehr als 9 Jahren und zahlreiche Vortherapien mit sowohl konventionellen Therapien als auch Biologika. Zu den charakteristischen und für Patienten mit Morbus Crohn besonders belastenden Symptomen zählen imperativer Stuhldrang und abdominelle Schmerzen. Diese Symptome sind nicht nur typische Krankheitsmerkmale, sondern beeinträchtigen den Alltag und die Lebensqualität der Patienten erheblich. In einer globalen Patientenbefragung gaben über 60% der Befragten an, dass imperativer Stuhldrang und abdominelle Schmerzen die Symptome seien, die ihren Alltag am stärksten einschränken und belasten. Die Behandlung mit Mirikizumab ermöglicht eine weitgehende Beschwerdefreiheit und Remission dieser zentralen und besonders schwerwiegenden Kernsymptome des Morbus Crohn. Dass sich die Patienten unter Behandlung mit Mirikizumab besser fühlen als unter der Therapie mit Ustekinumab spiegelt sich in den Ergebnissen des Endpunkts Allgemeinbefinden (CDAI-GWB) wider, wodurch die Ergebnisse zu den Kernsymptomen bestätigt werden. Bei zahlreichen weiteren Endpunkten zeigen sich numerische Vorteile von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab. Hierunter fallen klinische und kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2, systemische Symptome – IBDQ, Stuhlfrequenz - CDAI-SF, Fatigue – FACIT-Fatigue, Depressionen – QIDS-SR16, Abklingen aller EIM und der EIM Arthritis/Arthralgie, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS und PGRS) und Verschluss aller drainierenden Hautfisteln. Insgesamt zeigt Mirikizumab gegenüber Ustekinumab einen konsistenten und gleichgerichteten Behandlungseffekt, was in der Gesamtschau die Robustheit der Ergebnisse belegt. Zusätzlich weist Mirikizumab ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Bei der Bewertung der Ergebnisse der VIVID-1 Studie sollte zudem beachtet werden, dass Ustekinumab subkutan (s.c.) fachinformationskonform in maximaler Dosierung alle 8 Wochen verabreicht wurde und daher insgesamt von einer konservativen Schätzung des Nutzens von Mirikizumab auszugehen ist. Nach ersten Ergebnissen der Verlängerungsstudie VIVID-2 bleibt die Wirksamkeit von Mirikizumab in der Standarddosierung hinsichtlich klinischer und endoskopischer Endpunkte über zusätzliche 2 Jahre stabil oder zeigt eine weitere Verbesserung. So verbessern sich beispielsweise auch die Ergebnisse für die Endpunkte abdominelle Schmerzen und imperativer Stuhldrang über die Zeit. Das günstige Sicherheitsprofil bleibt auch unter der Langzeitbehandlung mit Mirikizumab erhalten. Zudem profitieren einige Patienten von einem Wechsel der Therapie von Ustekinumab auf Mirikizumab s.c..

Mirikizumab bietet somit einen bedeutenden Mehrwert insbesondere für Patienten, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben und damit als schwer behandelbar gelten. Für diese Patienten besteht auch mit den bislang verfügbaren Therapieoptionen ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf. Vor diesem Hintergrund und angesichts der Schwere der Symptomatik, der erheblichen Einschränkungen und der hohen Krankheitslast von Patienten mit Morbus Crohn wird der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab bei Teilpopulation B insgesamt mit dem Ausmaß „gering“ eingestuft.

Aufgrund der hohen Aussagekraft der VIVID-1 Studie mit dem direkten Vergleich vs. Ustekinumab als ZVT ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt mit einem „Hinweis“ zu bewerten.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet.

In der Gesamtschau unter Berücksichtigung der schweren, besonders belastenden Symptomatik, der erheblichen Einschränkungen der Patienten und im Einklang mit § 5 Abs. 7 Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) zeigte sich für Mirikizumab gegenüber Ustekinumab eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Ustekinumab s.c. wurde fachinformationskonform in maximaler Dosierung alle 8 Wochen verabreicht, sodass von einem konservativen Ansatz mit robusten Therapieeffekten ausgegangen werden kann. Es ergibt sich somit ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Mirikizumab für alle Patienten der Teilpopulation B**, d.h. erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben.

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

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

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

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Mirikizumab sind erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Bei Morbus Crohn handelt es sich um eine chronische Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, welche zu den CED zählt. Die Pathogenese ist bislang noch nicht vollständig geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass ein komplexes Zusammenspiel zwischen genetischer Suszeptibilität, Umweltfaktoren und einem veränderten Mikrobiom ursächlich für die Erkrankung ist. Diese Faktoren führen zu Barrierestörungen an gastrointestinalen Grenzflächen und einer dadurch bedingten exzessiven Aktivierung des mukosalen Immunsystems, wobei dysregulierte Antworten der angeborenen und erworbenen Immunabwehr auftreten.

Bei der Diagnosestellung sind die Patienten häufig noch jung. In der Altersgruppe von 15 bis 35 Jahren zeigt sich ein erster Erkrankungsgipfel, zudem gibt es einen zweiten Erkrankungsgipfel im Alter zwischen 55 und 80 Jahren. Die Patienten weisen Symptome wie abdominelle Schmerzen im rechten unteren Quadranten, chronische Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Fatigue auf. Abdominelle Schmerzen und Diarrhoe gelten dabei als Kardinalsymptome der Erkrankung, wobei abdominelle Schmerzen als häufigstes Symptom bei ~77% der Patienten auftreten. Bei Patienten, deren Kolon betroffen ist, können rektale Blutungen sowie blutige Diarrhoe die Hauptsymptome darstellen. Eine internationale Patientenbefragung zeigte, dass abdominelle Schmerzen bzw. schmerzhafte Bauchkrämpfe sowie der imperative Stuhldrang diejenigen Symptome sind, die die Lebensqualität von Morbus Crohn-Patienten am stärksten beeinträchtigen.

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- A) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben
- B) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben

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

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung der CED haben sich in den vergangenen Jahren stark weiterentwickelt. Fortschrittliche Therapien weisen ein günstigeres Nutzen-Risiko-Profil auf als die schon länger auf dem Markt erhältlichen Immunmodulatoren, und haben diese dementsprechend in den Hintergrund treten lassen.

Trotz der Verfügbarkeit einiger Behandlungsmöglichkeiten besteht weiterhin ein hoher Bedarf an therapeutischen Alternativen. Bislang erreichen nur etwa 30-60% der Patienten mit CED überhaupt eine Remission und diese kann häufig nicht stabil aufrechterhalten werden. Im Versorgungsalltag zeigt sich demzufolge für Morbus Crohn-Patienten häufig ein Nicht-Ansprechen oder ein Wirkverlust der Therapie, d.h. es wird primäres oder sekundäres Therapieversagen beobachtet. Unter der Therapie mit einem TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Adalimumab, Infliximab oder Certolizumab) zeigen bis zu 40% der Patienten ein primäres Nicht-Ansprechen. Im Hinblick auf die Erhaltungstherapie mit TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Infliximab oder Adalimumab), erzielen darüber hinaus nur etwa 40% der Morbus Crohn-Patienten eine Remission. Zudem zeigt ein signifikanter Anteil der Morbus Crohn-Patienten unter Therapie mit TNF- $\alpha$ -Antagonisten einen Verlust der Wirksamkeit. Im ersten Therapiejahr trifft dies auf bis zu 45% der Patienten zu. Dem Wirkverlust auf TNF- $\alpha$ -Antagonisten kann mit einer Therapieintensivierung begegnet werden, jedoch kann das sekundäre Therapieversagen bei bis zu 46% der Patienten trotz Intensivierung nicht verhindert werden. Unter der Therapie mit Vedolizumab und Ustekinumab erreichen etwa 40–50% der Patienten eine Remission unter der Erhaltungstherapie. Niedrige Wirkstoffspiegel und der Nachweis von Anti-Drug-Antikörpern spielen im Zusammenhang mit unzureichender bzw. nachlassender Wirksamkeit eine Rolle. Eine Real-World-Analyse deutscher Krankenkassendaten mit 57.296 CED-Patienten von denen 1.248 Patienten eine Biologika-Therapie begannen, konnte zeigen, dass auf unzureichendes oder nachlassendes Ansprechen häufig mit Therapieintensivierungen reagiert wird. Bei einer Untersuchung von Daten zu europäischen Morbus Crohn-Patienten, zeigte sich, dass durchschnittlich etwa 30% der Patienten, die mit Adalimumab, Infliximab oder Vedolizumab behandelt wurden, eine Therapieintensivierung benötigten. Zudem zeigte die zuvor genannte Real-World-Analyse deutscher Krankenkassendaten, dass innerhalb eines Jahres nach Start eines neuen Biologikums 30-40% der Patienten Kortikosteroide und/oder eine

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

krankheitsbezogene Hospitalisierung benötigen, was als Hinweis auf fortbestehende Krankheitsaktivität gedeutet werden kann.

Patienten erhalten die Diagnose Morbus Crohn häufig in jungen Jahren und es existieren bislang keine kurativen Therapieansätze. Eine Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten und dadurch bedingte Verbesserung der Behandlungskonzepte über die reine Symptomkontrolle hinaus ist elementar, um das langfristige Erreichen weitergehender Therapieziele zu ermöglichen. Dies gilt im Besonderen für Patienten der Teilpopulation B, da Patienten die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben, als schwer behandelbar gelten. Vor diesem Hintergrund ist ein umfassendes Spektrum an therapeutischen Möglichkeiten essenziell, welches verschiedene Wirkmechanismen und Wirkstoffe beinhaltet. Unterschiedliche Behandlungsoptionen erlauben es, den Patienten die bestmögliche Behandlung zukommen zu lassen, so dass eine Normalisierung der Lebensqualität sowie Abwesenheit von Beeinträchtigungen und idealerweise auch eine tiefe Remission erreicht werden kann und strukturelle Schleimhautschäden so gering wie möglich gehalten werden.

**Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Mirikizumab**

Mittels des spezifischen IL-23-Inhibitors Mirikizumab wird gezielt der IL-23-Signalweg blockiert, wodurch die Expression proinflammatorischer Zytokine herunterreguliert und folglich die für Morbus Crohn ursächliche intestinale Entzündungskaskade unterbrochen wird. Durch die spezifische Bindung an die p19-Untereinheit von IL-23 bleibt der IL-12-Signalweg, und damit die Immunantwort gegen bakterielle und virale Infektionen, sowie auch die Antitumor-Immunität hingegen weiterhin intakt.

Sowohl erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben, als auch solche, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben, profitieren von der Therapie mit Mirikizumab. Die Phase III Studie VIVID-1 konnte für beide Teilpopulationen über multiple klinische und endoskopische Endpunkte hinweg eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit bei einem günstigen Sicherheitsprofil belegen. Nach ersten Ergebnissen der Verlängerungsstudie VIVID-2 bleibt die Wirksamkeit von Mirikizumab hinsichtlich klinischer und endoskopischer Endpunkte zudem über zusätzliche 2 Jahre stabil oder verbessert sich weiter. Auch das positive Sicherheitsprofil bleibt unter der Langzeitbehandlung mit Mirikizumab erhalten.

Die vorliegende Nutzenbewertung legt für die Patienten der Teilpopulation B Vorteile von Mirikizumab gegenüber der ZVT Ustekinumab dar. Es zeigt sich, dass die Behandlung mit Mirikizumab eine weitgehende Beschwerdefreiheit und Remission der für Morbus Crohn charakteristischen und für Patienten besonders belastenden Symptome imperativer Stuhldrang und abdominelle Schmerzen ermöglicht. Dass sich die Patienten unter Behandlung mit Mirikizumab besser fühlen als unter der Therapie mit Ustekinumab spiegelt sich in den Ergebnissen des Endpunkts Allgemeinbefinden (CDAI-GWB) wider, wodurch die Ergebnisse

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zu den Kernsymptomen bestätigt werden. Bei zahlreichen weiteren Endpunkten zeigen sich darüber hinaus numerische Vorteile von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab. Insgesamt zeigt Mirikizumab gegenüber Ustekinumab damit einen konsistenten und gleichgerichteten Behandlungseffekt und weist ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Somit bietet Mirikizumab einen bedeutenden Mehrwert insbesondere für Patienten, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben und damit als schwer behandelbar gelten.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	<b>Teilpopulation A:</b> Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben.	35.702 (34.384 - 37.020)
	<b>Teilpopulation B:</b> Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben.	29.593 (28.275 - 30.911)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TNF: Tumornekrosefaktor a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben, oder nicht mehr darauf ansprechen.	Kein Zusatznutzen	35.702 (34.384 - 37.020)
	Teilpopulation B	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben, oder nicht mehr darauf ansprechen.	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	29.593 (28.275 - 30.911)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben, oder nicht mehr darauf ansprechen.	n.a. <sup>b</sup>
mg: Milligramm; n.a.: Nicht anwendbar a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dokuments sind die für die Indikation notwendigen Darreichungsformen (1*100 mg+1*200 mg) als subkutane Injektionen noch nicht im Handel erhältlich. Die Kosten sind daher nicht abbildbar.		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben, oder nicht mehr darauf ansprechen.	Adalimumab s.c. <sup>b</sup>	Gesamte Zielpopulation	12.430,96 €-24.483,73 €
		Infliximab i.v. <sup>c</sup>	Weibliche Zielpopulation	18.238,45 €-31.843,88 €
			Männliche Zielpopulation	22.773,60 €-40.914,16 €
		Infliximab s.c.	Gesamte Zielpopulation	17.189,87 €
		Risankizumab s.c.	Gesamte Zielpopulation	19.114,94 €
		Ustekinumab s.c. <sup>d</sup>	Gesamte Zielpopulation	14.311,77 €-21.467,66 €
		Vedolizumab i.v. <sup>e</sup>	Gesamte Zielpopulation	14.967,36 €-29.934,71 €
		Vedolizumab s.c.	Gesamte Zielpopulation	15.075,24 €
<p>i.v.: Intravenös; s.c.: Subkutan</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: 51,57% der Patienten erhalten mehr als die minimale Erhaltungsdosis, daher liegen die Kosten zwischen der minimalen und der maximalen Erhaltungsdosis.</p> <p>c: 67,44% der Patienten erhalten mehr als die minimale Erhaltungsdosis, daher liegen die Kosten zwischen der minimalen und der maximalen Erhaltungsdosis.</p> <p>d: 88,14% der Patienten erhalten mehr als die minimale Erhaltungsdosis, daher liegen die Kosten zwischen der minimalen und der maximalen Erhaltungsdosis.</p> <p>e: 68,92% der Patienten erhalten mehr als die minimale Erhaltungsdosis, daher liegen die Kosten zwischen der minimalen und der maximalen Erhaltungsdosis.</p> <p>Bei der Berechnung der Kosten wurde nach kaufmännischer Art mit gerundeten Werten gerechnet.</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

### Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zur Anwendung unter Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn Erfahrung hat.

Omvoh 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte nur für die Induktionsdosis verwendet werden.

#### Dosierung

##### Morbus Crohn

Das empfohlene Dosierungsschema für Mirikizumab ist zweistufig.

##### *Induktionsdosis*

Die Induktionsdosis beträgt jeweils 900 mg (3 Durchstechflaschen mit je 300 mg) als intravenöse Infusion (i.v.) über mindestens 90 Minuten in den Wochen 0, 4 und 8.

##### *Erhaltungsdosis*

Die Erhaltungsdosis beträgt 300 mg (d. h. eine Fertigspritze oder ein Fertigpen mit 100 mg und eine Fertigspritze oder ein Fertigpen mit 200 mg) als subkutane Injektion alle 4 Wochen nach Abschluss der Induktionsphase.

Die Injektionen können in beliebiger Reihenfolge verabreicht werden.

Die 200 mg Fertigspritze und der 200 mg Fertigpen sind nur zur Behandlung von Morbus Crohn bestimmt.

Zur Dosierung des subkutanen Erhaltungsschemas, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es sollte erwogen werden, die Behandlung bei Patienten abzusetzen, die bis Woche 24 keine Anzeichen eines therapeutischen Nutzens gezeigt haben.

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen nur eingeschränkte Informationen für Personen im Alter ab 75 Jahren vor.

*Nieren- oder Leberfunktionsstörung*

OmvoH 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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Art der Anwendung

OmvoH 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Verabreichung der verdünnten Lösung

Das Besteck für die intravenöse Verabreichung (Infusionsleitung) sollte an den vorbereiteten Infusionsbeutel angeschlossen und die Leitung vorgefüllt werden.

Bei Morbus Crohn sollte die Infusion mindestens über 90 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 OmvoH-Verabreichung erfolgen. Die Zeit, die erforderlich ist, um die OmvoH-Lösung aus der Infusionsleitung zu spülen, kommt zu der mindestens 90-minütigen (Morbus Crohn) 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**

### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

### Überempfindlichkeitsreaktionen

In klinischen Studien wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Die meisten waren leicht oder moderat, schwere Reaktionen traten gelegentlich auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). 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 (TBC) 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 TBC in der Vorgeschichte, bei denen ein adäquater Behandlungsverlauf nicht bestätigt werden kann, sollte vor Beginn der Behandlung eine Anti-TBC-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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium

Morbus Crohn

Dieses Arzneimittel enthält 180 mg Natrium pro 900-mg-Dosis, entsprechend 9 % der von der 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 195 mg (für einen 100-ml-Beutel) bis 726 mg (für einen 250-ml-Beutel) verabreicht, entsprechend 10-36 % der von der WHO empfohlenen maximalen Tagesdosis. Diese Menge addiert sich zu der durch das Arzneimittel ohnehin aufgenommenen Menge.

Polysorbate

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg/ml Polysorbat 80 pro Durchstechflasche entsprechend 22,5 mg für die Induktionsdosis zur Behandlung von Morbus Crohn. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

In klinischen Studien hatte die gleichzeitige Anwendung von Corticosteroiden 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 (5-Aminosalicylsäure), Corticosteroiden oder oralen Immunmodulatoren (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Thioguanin und Methotrexat) 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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

## **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.