

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Mirikizumab (Omvoh<sup>®</sup>)*

Lilly Deutschland GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

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>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	10
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	11

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Bindung von IL-23 an seinen Rezeptor bewirkt die Transkription proinflammatorischer Zytokine.....	7
Abbildung 2: Rolle von IL-23 bei der Erhaltung und Proliferation von Th17-Zellen.....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD	Cluster of Differentiation
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IL-12R/IL-23R	IL-12/23 Rezeptor
JAK	Januskinase
P	Phosphat
PZN	Pharmazentralnummer
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TGF	Transforming growth factor
Th	T-Helfer
TNF	Tumornekrosefaktor
Treg	Regulatorische T-Zellen
TYK	Tyrosinkinase
Y	Tyrosin

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Mirikizumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Omvoh®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L04AC24</b>

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18673426	EU/1/23/1736/001	300 mg	1 Durchstechflasche
18673490	EU/1/23/1736/003	100 mg	6 Fertigspritzen
18673461	EU/1/23/1736/004	100 mg	2 Fertigpens
18673478	EU/1/23/1736/006	100 mg	6 Fertigpens
19547675	EU/1/23/1736/011	300 mg	1 Durchstechflasche
mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer			

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Mirikizumab ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle oder Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen [1].

Bei Morbus Crohn handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, welche unbehandelt zu einer fortschreitenden Schädigung des Darms durch anhaltende Entzündungsaktivität führen kann. Prinzipiell können alle Abschnitte des Gastrointestinaltraktes in variablen Kombinationen betroffen sein, wobei das terminale Ileum und das Kolon die häufigsten Lokalisationen darstellen. Die genaue Ursache für die Entstehung der Erkrankung ist bislang nicht bekannt. Die Wechselwirkungen zwischen genetischer Suszeptibilität, Umweltfaktoren sowie dem Mikrobiom führen vermutlich zu einer veränderten epithelialen Barrierefunktion und einer dysregulierten Antwort des mukosalen Immunsystems (siehe hierzu auch Modul 3 A) [2–4].

Mirikizumab ist ein monoklonaler humanisierter Immunglobulin G4 (IgG4)-Antikörper, der aus zwei identischen leichten Ketten aus 214 Aminosäuren und zwei identischen schweren Ketten aus 441 Aminosäuren besteht [5]. Es liegt zur intravenösen oder subkutanen Verabreichung vor [5]. Mirikizumab bindet und neutralisiert die p19-Untereinheit des proinflammatorischen Zytokins Interleukin (IL)-23 mit hoher Affinität sowie Spezifität [5, 6]. IL-23 gehört zur IL-12-Familie und besteht aus zwei Untereinheiten: der IL-23-spezifischen p19-Untereinheit und der p40-Untereinheit, welche auch Bestandteil von IL-12 ist. Die beiden IL-23 Untereinheiten sind über Disulfidbrücken miteinander verbunden [7, 8]. IL-23 bindet an einen membranständigen Rezeptorkomplex, der wiederum aus einem Heterodimer zweier Membranproteine – IL-12R $\beta$ 1 und IL-23R – besteht [7, 9, 10].

Ursächlich für die Entzündungsreaktionen bei Morbus Crohn sind Dysfunktionen der epithelialen Barriere und das damit verbundene Eindringen von luminalem Inhalt in die Lamina propria [4]. IL-23 spielt bei der Pathogenese des dem Morbus Crohn zugrunde liegenden Entzündungsgeschehens und allgemein bei Entzündungsprozessen eine zentrale Rolle [3, 10]. In der Darmmukosa von Morbus Crohn Patienten wurde eine erhöhte Menge des proinflammatorischen Zytokins nachgewiesen [3, 11]. CD14+ intestinale Makrophagen gelten als hauptsächliche Produzenten von IL-23. Sie infiltrieren in das entzündete Darmgewebe und haben somit eine entscheidende Funktion bei der Aufrechterhaltung des Entzündungsgeschehens [12–14]. IL-23 wird zudem von dendritischen Zellen und Epithelzellen gebildet [15]. Das Zytokin besitzt keine intrinsische enzymatische Aktivität; vielmehr beruht die Induktion entzündlicher Prozesse auf der Aktivierung der Januskinase (JAK)-Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT)-Signalkaskade [4, 7, 16].

Bindet IL-23 an seinen Rezeptor, werden die beiden Tyrosinkinassen JAK2 und Tyrosinkinase (TYK)2 phosphoryliert, was wiederum die Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors STAT3 zur Folge hat (siehe Abbildung 1: ). Nach Phosphorylierung eines STAT3-Monomers dimerisiert dieses mit einem weiteren phosphorylierten STAT3-Monomer, woraufhin das Dimer in den Zellkern wandert und die Transkription verschiedener proinflammatorischer Zytokine initiiert [7–9].

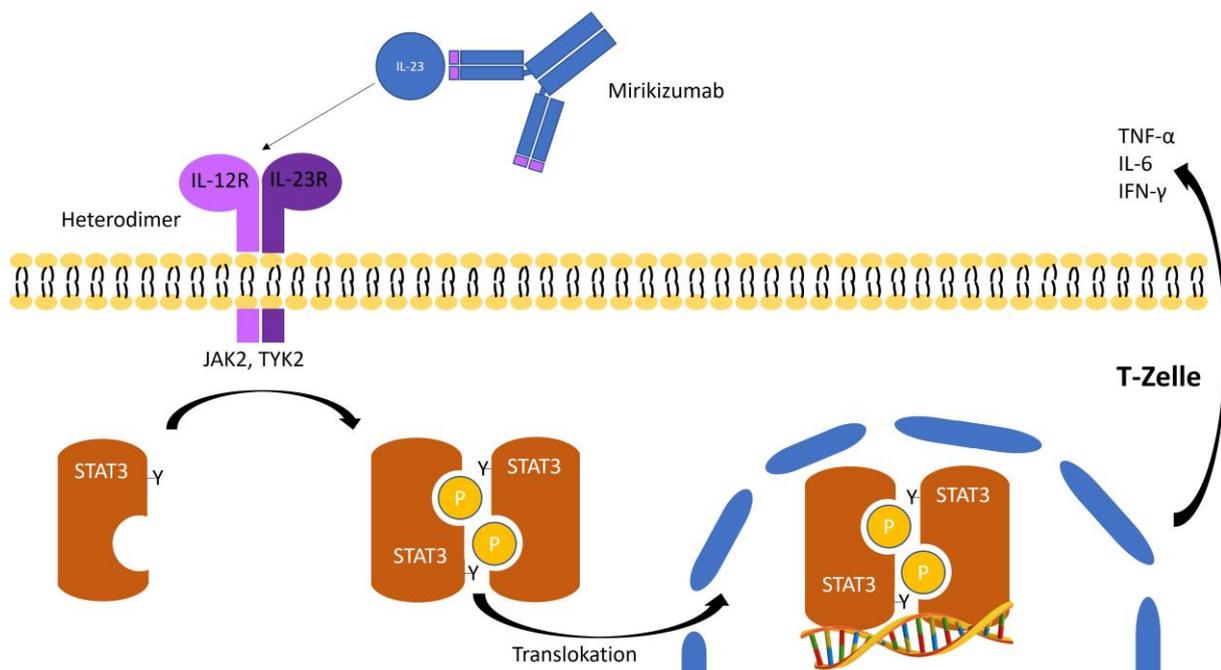


Abbildung 1: Bindung von IL-23 an seinen Rezeptor bewirkt die Transkription proinflammatorischer Zytokine

IFN: Interferon; IL: Interleukin; IL-12R/IL-23R: IL-12/23 Rezeptor; JAK: Januskinase; P: Phosphat; STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription; TNF: Tumornekrosefaktor; TYK: Tyrosinkinase; Y: Tyrosin

Quelle: modifiziert nach [8]

IL-23 fördert zusammen mit anderen Zytokinen wie IL-1, IL-6 und Transforming growth factor (TGF)- $\beta$  die Entwicklung von pathogenen T-Helfer (Th)17-Zellen aus naiven CD4-positiven

T-Zellen. Dabei wird der IL-23 Rezeptor auf den Th17-Zellen hochreguliert. Die Aktivierung des Rezeptors und die nachfolgende STAT3-Signalkaskade bedingen in den Zellen die Induktion und Sekretion von beispielsweise IL-17A, IL-17F, IL-6 oder Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ . Die Freisetzung dieser Zytokine führt wiederum zur Produktion von IL-23, hauptsächlich durch Makrophagen. Durch diese positive Rückkopplung ist IL-23 maßgeblich an der Erhaltung und Proliferation von Th17-Zellen beteiligt (siehe Abbildung 2) [3, 7, 9].

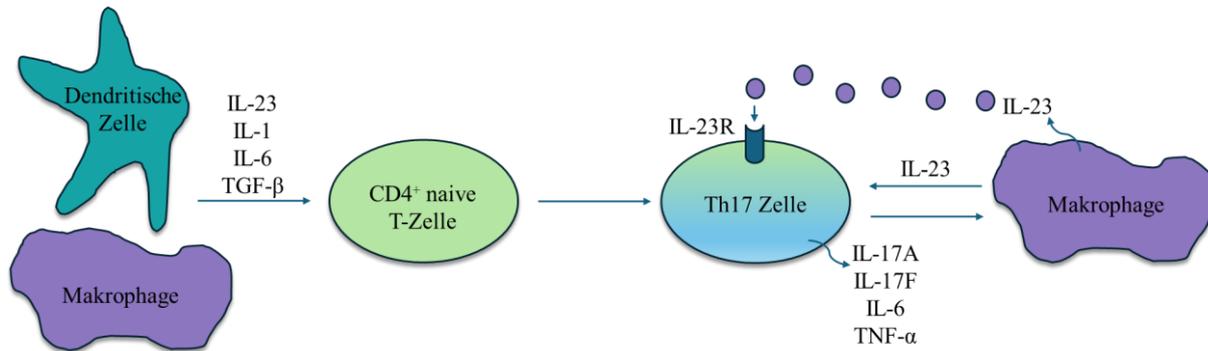


Abbildung 2: Rolle von IL-23 bei der Erhaltung und Proliferation von Th17-Zellen

CD: Cluster of Differentiation; IL: Interleukin; TGF: Transforming growth factor; Th: T-Helfer; TNF: Tumornekrosefaktor.

Quelle: modifiziert nach [3].

Mehrere Studien mit Morbus Crohn Patienten konnten zeigen, dass Th17-Zellen hauptsächlich in der Submukosa und Muscularis propria akkumulieren [17]. Die Sekretion von IL-17A, IL-17F und TNF- $\alpha$  führt zur Rekrutierung von Neutrophilen, Mastzellen und Makrophagen in das entzündliche Gewebe. Aktivierte Neutrophile rekrutieren durch die Sekretion von u.a. IL-17 daraufhin weitere an der Entzündung beteiligte Zelltypen, was eine Verstärkung und Chronifizierung der Entzündungsantwort zur Folge hat [7, 18–20]. Darüber hinaus stimuliert IL-23 auch Zellen des angeborenen Immunsystems, sogenannte Typ 17 Zellen, welche als Antwort auf Gewebeschädigungen oder eingedrungene Pathogene lokale Entzündungsreaktionen verursachen [3]. Es wird zudem vermutet, dass die Entzündungsprozesse durch die Hemmung der Differenzierung regulatorischer T-Zellen (Treg) durch IL-23 weiter begünstigt werden. Tregs sind u.a. für die Regulierung verschiedener Immunreaktionen verantwortlich und nehmen eine kritische Rolle in der Homöostase des intestinalen Milieus ein [21].

Mirikizumab bindet an IL-23, wodurch die beschriebene Entzündungskaskade unterbunden wird. Aufgrund der spezifischen Bindung an die p19-Untereinheit bleibt der IL-12-Signalweg, und damit die Immunantwort gegen bakterielle und virale Infektionen, sowie auch die Antitumor-Immunität hingegen weiterhin intakt [22, 23].

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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.	nein	12.02.2025	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben wurden der aktuellen Fachinformation von Mirikizumab (Stand Februar 2025) entnommen [1].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: 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

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

Die Angaben wurden der aktuellen Fachinformation von Mirikizumab (Stand Februar 2025) entnommen [1].

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

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

Die administrativen Angaben in Abschnitt 2.1 wurden der aktuellen Fachinformation von Mirikizumab (Stand Februar 2025) entnommen [1].

Die Informationen zum Wirkmechanismus von Mirikizumab beruhen auf Angaben in der Investigator's Brochure [5], sowie den zitierten Fachartikeln.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Omvoh® 100/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen: Stand: Februar 2025; 2025.
2. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignass A, Eehalt R et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 4.1) – living guideline; 2024. Verfügbar unter: [https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2024/03/Leitlinien\\_LL-MC\\_final\\_18.03.24.pdf](https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2024/03/Leitlinien_LL-MC_final_18.03.24.pdf), aufgerufen am 30.01.2025.
3. Schmitt H, Neurath MF, Atreya R. Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. *Front Immunol* 2021; 12:622934. doi: 10.3389/fimmu.2021.622934.
4. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6(1):22. doi: 10.1038/s41572-020-0156-2.
5. Lilly Research Laboratories | Eli Lilly and Company. Mirikizumab (LY3074828) - Investigator's Brochure; 2024.
6. Sandborn WJ, Ferrante M, Bhandari BR, Berliba E, Feagan BG, Hibi T et al. Efficacy and Safety of Mirikizumab in a Randomized Phase 2 Study of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158(3):537-549.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.043.
7. Pastor-Fernández G, Mariblanca IR, Navarro MN. Decoding IL-23 Signaling Cascade for New Therapeutic Opportunities. *Cells* 2020; 9(9). doi: 10.3390/cells9092044.
8. Neurath MF. IL-23 in inflammatory bowel diseases and colon cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2019; 45:1–8. doi: 10.1016/j.cytogfr.2018.12.002.
9. Sewell GW, Kaser A. Interleukin-23 in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Implications for Therapeutic Intervention. *J Crohns Colitis* 2022; 16(Supplement\_2):ii3-ii19. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac034.
10. Duvallet E, Semerano L, Assier E, Falgarone G, Boissier M-C. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med* 2011; 43(7):503–11. doi: 10.3109/07853890.2011.577093.
11. Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, Chinen H, Saito R et al. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2008; 57(12):1682–9. doi: 10.1136/gut.2007.135053.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

12. Tan ZY, Bealgey KW, Fang Y, Gong YM, Bao S. Interleukin-23: immunological roles and clinical implications. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41(4):733–5. doi: 10.1016/j.biocel.2008.04.027.
13. Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, Kobayashi T, Sato T et al. Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN-gamma axis. *J Clin Invest* 2008; 118(6):2269–80. doi: 10.1172/JCI34610.
14. Schmitt H, Billmeier U, Dieterich W, Rath T, Sonnenwald S, Reid S et al. Expansion of IL-23 receptor bearing TNFR2+ T cells is associated with molecular resistance to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Gut* 2019; 68(5):814–28. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315671.
15. Eken A, Singh AK, Oukka M. Interleukin 23 in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(3):587–95. doi: 10.1097/01.MIB.0000442014.52661.20.
16. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc* 2019; 94(1):155–65. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.09.013.
17. Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52(1):65–70. doi: 10.1136/gut.52.1.65.
18. Noviello D, Mager R, Roda G, Borroni RG, Fiorino G, Vetrano S. The IL23-IL17 Immune Axis in the Treatment of Ulcerative Colitis: Successes, Defeats, and Ongoing Challenges. *Front Immunol* 2021; 12:611256. doi: 10.3389/fimmu.2021.611256.
19. Abraham C, Cho JH. IL-23 and autoimmunity: new insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med* 2009; 60:97–110. doi: 10.1146/annurev.med.60.051407.123757.
20. Walsh KP, Mills KHG. Dendritic cells and other innate determinants of T helper cell polarisation. *Trends Immunol* 2013; 34(11):521–30. doi: 10.1016/j.it.2013.07.006.
21. Laukova M, Glatman Zaretsky A. Regulatory T cells as a therapeutic approach for inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol* 2023; 53(2):e2250007. doi: 10.1002/eji.202250007.
22. Hamza T, Barnett JB, Li B. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications. *Int J Mol Sci* 2010; 11(3):789–806. doi: 10.3390/ijms11030789.
23. Tugues S, Burkhard SH, Ohs I, Vrohling M, Nussbaum K, vom Berg J et al. New insights into IL-12-mediated tumor suppression. *Cell Death Differ* 2015; 22(2):237–46. doi: 10.1038/cdd.2014.134.