

Mirikizumab (Morbus Crohn)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-42

Version: 1.0

Stand: 12.06.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2030

DOI: 10.60584/A25-42

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Mirikizumab (Morbus Crohn) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.03.2025

Interne Projektnummer

A25-42

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-42>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mirikizumab (Morbus Crohn); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-42>.

Schlagwörter

Mirikizumab, Morbus Crohn, Nutzenbewertung, NCT03926130

Keywords

Mirikizumab, Crohn Disease, Benefit Assessment, NCT03926130

Medizinisch-fachliche Beratung

- Christoph F. Dietrich, Hirslanden Bern AG, Departement Allgemeine Innere Medizin

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

Beteiligung von Betroffenen

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

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Böhler
- Moritz Felsch
- Stefan Kobza
- Ana Liberman
- Sabine Ostlender
- Anne-Kathrin Petri
- Gunnar Plinke
- Daniela Preukschat
- Dominik Schierbaum

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Mirikizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Mirikizumab ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und 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.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Mirikizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 10.03.2025 übermittelt.

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

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

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

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.8
I 2 Fragestellung.....	I.18
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.20
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.20
I 3.2 Studiencharakteristika (fragestellungsübergreifende Aspekte)	I.20
I 4 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung einer konventionellen Therapie.....	I.30
I 4.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 1).....	I.30
I 4.1.1 Patientencharakteristika	I.30
I 4.1.2 Begleitbehandlungen.....	I.32
I 4.1.3 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	I.33
I 4.1.4 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	I.33
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.34
I 4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.34
I 4.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.43
I 4.2.3 Ergebnisse.....	I.46
I 4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.50
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.50
I 4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.51
I 4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.52
I 5 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung eines Biologikums	I.54
I 5.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 2).....	I.54
I 5.1.1 Patientencharakteristika	I.54
I 5.1.2 Begleitbehandlungen.....	I.56
I 5.1.3 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	I.57
I 5.1.4 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	I.58
I 5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.58

I 5.2.1	Eingeschlossene Endpunkte	I.58
I 5.2.2	Verzerrungspotenzial.....	I.58
I 5.2.3	Ergebnisse.....	I.58
I 5.2.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.63
I 5.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.65
I 5.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.65
I 5.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.69
I 6	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.70
I 7	Literatur.....	I.71
I Anhang A	Suchstrategien.....	I.74
I Anhang B	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.75
I Anhang B.1	Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie.....	I.75
I Anhang B.2	Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums	I.79
I Anhang C	Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Merkmal geografische Region (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums).....	I.82
I Anhang D	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.84

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Mirikizumab	I.8
Tabelle 3: Mirikizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.17
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Mirikizumab	I.18
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. zweckmäßige Vergleichstherapie.....	I.20
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab	I.22
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab.....	I.24
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie)	I.30
Tabelle 9: Angaben zu Begleittherapien mit Kortikosteroiden und / oder Immunsuppressiva – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie).....	I.32
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab	I.33
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab.....	I.35
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab	I.43
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie).....	I.46
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie)	I.51
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie).....	I.53
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)	I.54

Tabelle 17: Angaben zu Begleittherapien mit Kortikosteroiden und / oder Immunsuppressiva – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)	I.57
Tabelle 18: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)	I.59
Tabelle 19: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)	I.64
Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)	I.67
Tabelle 21: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)	I.69
Tabelle 22: Mirikizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.70
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung von konventioneller Therapie)	I.75
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung von konventioneller Therapie)	I.77
Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung von konventioneller Therapie)	I.77
Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung von Biologikum oder JAK-Inhibitor)	I.79
Tabelle 27: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung von Biologikum oder JAK-Inhibitor)	I.80
Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung von Biologikum oder JAK-Inhibitor)	I.81
Tabelle 29: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)	I.82

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6-MP	6-Mercaptopurin
AP	abdominale Schmerzen
AZA	Azathioprin
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCS	psychischer Summenscore
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MTX	Methotrexat
NRI	Non-Responder-Imputation
NRS	Numerical Rating Scale
PCS	körperlicher Summenscore
PRO2	Patient-reported Outcome 2
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease
SF	Stuhlfrequenz
SF-36	Short Form – 36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF	Tumornekrosefaktor
UE	unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
VAS	visuelle Analogskala
WPAI-CD	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Crohn’s Disease

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Mirikizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 10.03.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Mirikizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum (Tumornekrosefaktor[TNF]- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Mirikizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Ustekinumab oder Vedolizumab ^{b, c}
2	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab ^{b, c}

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Neben einem Wechsel der Wirkstoffklasse kann gemäß G-BA auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind.
c. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht gemäß G-BA nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden – sofern zur besseren Lesbarkeit erforderlich – folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung einer konventionellen Therapie
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung eines Biologikums

Der pU bezieht sich in seinem Dossier auf ein Beratungsgespräch am 15.06.2022, ohne dabei eine Auswahl aus den aufgeführten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 25.02.2025 aktualisiert. Von dieser aktualisierten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA weicht der pU für Fragestellung 2 ab, indem er Upadacitinib ausschließt. Dies hat keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung keine Studie zum Vergleich von Mirikizumab gegenüber Upadacitinib identifiziert wurde.

Die Bewertung des Zusatznutzens in der vorliegenden Bewertung erfolgt gegenüber der aktualisierten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Für beide Fragestellungen der Nutzenbewertung wird die Studie VIVID-1 herangezogen. Bei dieser handelt es sich um eine doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Mirikizumab mit Ustekinumab oder Placebo bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie (mit Kortikosteroiden, Azathioprin [AZA], 6-MP [6-Mercaptopurin] oder MTX [Methotrexat]), einen TNF- α -Antagonisten oder einen Integrin-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen. Die Diagnosestellung musste mindestens 3 Monate vor Studieneinschluss erfolgt sein.

Der Schweregrad der Erkrankung bzw. die Krankheitsaktivität wurde anhand folgender Kriterien zu Studienbeginn definiert:

- Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) von ≥ 7 bei Erkrankung des Ileokolons oder SES-CD von ≥ 4 bei isolierter Erkrankung des Ileums sowie
- eine durchschnittliche tägliche Stuhlfrequenz ≥ 4 mit flüssigen oder sehr weichen Stühlen gemäß Bristol-Stuhlformen-Skala Typ 6 oder 7 (erhoben mittels CDAI-SF) und / oder
- ein durchschnittlicher täglicher abdominaler Schmerzwert ≥ 2 (erhoben mittels CDAI-AP; auf einer Skala von 0 = keine, 1 = leichte, 2 = mittelstarke, 3 = starke Schmerzen)

Der Crohn's Disease Activity Index (CDAI)-Gesamtscore zu Studienbeginn war kein Kriterium zur Definition des Schweregrads in der Studie VIVID-1. Die Werte zu Studienbeginn lagen allerdings überwiegend in einem Bereich, der einer mittelschweren bis schweren Krankheitsaktivität entspricht. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird auf Grundlage der verfügbaren Angaben zum CDAI-Gesamtscore sowie weiteren Angaben zur Symptomatik zu Studienbeginn davon ausgegangen, dass bei den meisten Patientinnen und Patienten in der Studie VIVID-1 zu Studienbeginn ein mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn bestand.

Für eine Studienteilnahme mussten die Patientinnen und Patienten auf eine konventionelle Therapie oder einen TNF-Antagonisten (wie Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (wie Vedolizumab) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

Die Nichteignung einer konventionellen Therapie war dabei anhand des Vorliegens von einem oder mehr der folgenden Kriterien definiert:

- aktive Erkrankung nach ≥ 4 Wochen Kortikosteroidbehandlung
- kortikosteroidabhängige Erkrankung (in der Studie angewendete Kriterien entsprechen den Kriterien der aktuellen S3-Leitlinie zu Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn)
- Unverträglichkeit von Kortikosteroiden in der Vorgeschichte
- Anzeichen und / oder Symptome anhaltender Krankheitsaktivität nach ≥ 3 Monaten einer Behandlung mit AZA, 6-MP oder MTX
- Unverträglichkeit von AZA, 6-MP oder MTX

Die Nichteignung eines TNF-Antagonisten oder eines Integrin-Inhibitors war definiert als unzureichendes Ansprechen trotz Induktionstherapie in einer für die Induktion zugelassenen Dosierung, Verlust des Ansprechens oder Unverträglichkeit.

In die Studie wurden insgesamt 1152 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 6:3:2 zufällig einer Behandlung mit Mirikizumab (N = 631), Ustekinumab (N = 309) oder Placebo (N = 212) zugeteilt, wobei der Placeboarm für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant ist und im Folgenden nicht weiter diskutiert wird. Die Studie umfasst relevante Teilpopulationen sowohl für Fragestellung 1 (Nichteignung einer konventionellen Therapie; 331 vs. 164 Patientinnen und Patienten) als auch Fragestellung 2 (Nichteignung eines Biologikums; 300 vs. 145 Patientinnen und Patienten) der vorliegenden Dossierbewertung.

Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen oder bis zu einer Krankheitsverschlechterung, die spezifische, in der Studie nicht erlaubte Medikamente oder eine OP erforderlich macht, bis zu

inakzeptabler Toxizität oder bis zu einem Therapieabbruch nach prüfärztlicher Entscheidung oder auf Patientenwunsch.

Co-primäre Endpunkte der Studie waren klinisches Ansprechen zu Woche 12 mittels PRO2 gefolgt von endoskopischem Ansprechen zu Woche 25 und klinisches Ansprechen zu Woche 12 mittels PRO2 gefolgt von klinischer Remission zu Woche 52 mittels CDAI. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Relevante Limitationen der Studie VIVID-1

Vergleichstherapie nicht vollständig fachinformationskonform verabreicht

In der Studie VIVID-1 wurde Ustekinumab als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Behandlung mit Ustekinumab wurde in der Studie mit einer gewichtsabhängigen intravenösen Einzeldosis gemäß Fachinformation induziert. Ustekinumab wurde 8 Wochen nach der intravenösen Induktionsdosis alle 8 Wochen subkutan in einer Dosierung von 90 mg verabreicht. Gemäß Fachinformation wird hingegen nach der ersten subkutanen Verabreichung von 90 mg Ustekinumab eine Behandlung alle 12 Wochen empfohlen. Patientinnen und Patienten, die bei einer Behandlung alle 12 Wochen ihr Ansprechen verlieren, können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle 8 Wochen profitieren. Basierend auf der klinischen Beurteilung können diese Patientinnen und Patienten anschließend alle 8 oder alle 12 Wochen die nächste Dosis erhalten. In der Studie VIVID-1 wurde Ustekinumab somit nicht vollständig fachinformationskonform verabreicht. Inwieweit diese Abweichung Auswirkungen auf die in der Studie beobachteten Effekte der patientenrelevanten Endpunkte hat, ist unklar. Diese Unsicherheit wird bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Zusammenfassend können daher auf Basis der in der Studie VIVID-1 gezeigten Effekte für alle Endpunkte insgesamt maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung einer konventionellen Therapie

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer dem Endpunkt Abbruch wegen UEs als hoch eingestuft.

Für die Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, für die geeignete Daten vorliegen, liegt das hohe Verzerrungspotenzial in einem hohen Anteil fehlender Werte zu Woche 52 begründet. Möglicherweise wurden dabei fehlende Werte nicht adäquat ersetzt.

Für die Endpunkte SUEs und Infektionen wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial ebenfalls als hoch eingestuft. Grund dafür sind jeweils unvollständige Beobachtungen aus

potenziell informativen Gründen. Für den Endpunkt SUEs ist ein weiterer Grund für das hohe endpunktspezifische Verzerrungspotenzial, dass hohe Anteile potenziell erkrankungsbezogener Ereignisse in die vorgelegten Analysen eingehen.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt, da ein hoher Anteil von Therapieabbrüchen aus anderen Gründen als UEs vorliegt.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Auf Basis der Studie VIVID-1 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Kortikosteroidfreie klinische Remission (PRO2), Darmsymptome (IBDQ), systemische Symptome (IBDQ), Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS), Fatigue (FACIT Fatigue) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte kortikosteroidfreie klinische Remission (erhoben mittels PRO2), Darmsymptome und systemische Symptome (erhoben jeweils mittels IBDQ), Remission des imperativen Stuhldrangs (erhoben mittels Urgency NRS), Fatigue (erhoben mittels FACIT Fatigue) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Extraintestinale Manifestationen, Fisteln und Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)

Für die Endpunkte extraintestinale Manifestationen, Fisteln und Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI-CD Item 6) liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

IBDQ-Gesamtscore, SF-36 körperlicher Summenscore (PCS) und SF-36 psychischer Summenscore (MCS)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels IBDQ und SF-36) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen (UEs)

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen (UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung einer konventionellen Therapie)

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Mirikizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung zeigen sich in der relevanten Teilpopulation weder positive noch negative Effekte von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab. Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung eines Biologikums

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial unterscheidet sich nicht zwischen Fragestellung 1 und Fragestellung 2. Auf Basis der Studie VIVID-1 können dementsprechend auch in der Fragestellung 2 für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Aufgrund der zwischen den Fragestellungen deutlich ungleichen Verteilung von Patientinnen und Patienten, die innerhalb vs. außerhalb von Europa in die Studie eingeschlossen wurden,

wurden im Rahmen der vorliegenden Bewertung die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Merkmal geografische Region ergänzend betrachtet. In diesen zeigen sich für Fragestellung 2 zahlreiche signifikante Effektmodifikationen, welche fast alle zentralen Endpunkte betreffen. Dabei zeigen sich signifikante Vorteile ausschließlich in der Region „andere“, die zu etwa 80 % Patientinnen und Patienten in Asien umfasst. Dies wird bei der Ableitung des Zusatznutzens für Fragestellung 2 berücksichtigt.

Mortalität

Gesamt mortalität

Für den Endpunkt Gesamt mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Kortikosteroidfreie klinische Remission (PRO2), Darmsymptome (IBDQ), Fatigue (FACIT Fatigue), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte kortikosteroidfreie klinische Remission (erhoben mittels PRO2), Darmsymptome (erhoben mittels IBDQ), Fatigue (erhoben mittels FACIT Fatigue) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Extraintestinale Manifestationen, Fisteln und Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)

Für die Endpunkte extraintestinale Manifestationen, Fisteln und Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI-CD Item 6) liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS)

Für den Endpunkt Remission des imperativen Stuhldrangs (erhoben mittels Urgency NRS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Systemische Symptome (IBDQ)

Für den Endpunkt systemische Symptome (erhoben mittels IBDQ) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn < 300 ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten mit CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn ≥ 300 ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen und Patienten mit CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn ≥ 300 nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

IBDQ-Gesamtscore, SF-36 körperlicher Summenscore (PCS) und SF-36 psychischer Summenscore (MCS)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels IBDQ und SF-36) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Mirikizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Infektionen (UEs)

Für den Endpunkt Infektionen (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Mirikizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung eines Biologikums)

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Mirikizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung zeigt sich in der relevanten Teilpopulation ausschließlich 1 positiver Effekt für Patientinnen und Patienten mit CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn < 300. Dieser positive Effekt betrifft den Endpunkt systemische Symptome (IBDQ – Verbesserung) und stellt einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen dar. In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Merkmal geografische Region reicht dieser positive Effekt in einer Subgruppe nicht aus, um in der Gesamtabwägung einen Zusatznutzen von Mirikizumab abzuleiten.

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Mirikizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Mirikizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Ustekinumab oder Vedolizumab ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Neben einem Wechsel der Wirkstoffklasse kann gemäß G-BA auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind.</p> <p>c. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht gemäß G-BA nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>d. In die Studie VIVID-1 wurden keine Patientinnen und Patienten mit Risankizumab in der Vortherapie oder mit unzureichendem Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder Unverträglichkeit gegenüber Ustekinumab in der Vortherapie eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf entsprechende Patientinnen und Patienten übertragen werden können.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Mirikizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum (Tumornekrosefaktor[TNF]- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Mirikizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Ustekinumab oder Vedolizumab ^{b, c}
2	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab ^{b, c}

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Neben einem Wechsel der Wirkstoffklasse kann gemäß G-BA auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind.
 c. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht gemäß G-BA nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden – sofern zur besseren Lesbarkeit erforderlich – folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung einer konventionellen Therapie
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung eines Biologikums

Der pU bezieht sich in seinem Dossier auf ein Beratungsgespräch am 15.06.2022 [2], ohne dabei eine Auswahl aus den aufgeführten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 25.02.2025 aktualisiert. Die

Bewertung des Zusatznutzens in der vorliegenden Bewertung erfolgt gegenüber der in Tabelle 4 dargestellten, aktualisierten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA [3].

Für Fragestellung 1 benennt der pU einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab oder Risankizumab) als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der aktualisierten Festlegung des G-BA für diese Fragestellung.

Für Fragestellung 2 benennt der pU einen Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Ustekinumab oder Risankizumab) als zweckmäßige Vergleichstherapie und weicht damit von der aktualisierten Festlegung des G-BA ab, da er Upadacitinib ausschließt. Dies hat keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung keine Studie zum Vergleich von Mirikizumab gegenüber Upadacitinib identifiziert wurde (siehe Kapitel I 3).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Mirikizumab (Stand zum 18.12.2024)
- bibliografische Recherche zu Mirikizumab (letzte Suche am 18.12.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Mirikizumab (letzte Suche am 18.12.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Mirikizumab (letzte Suche am 10.01.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Mirikizumab (letzte Suche am 27.03.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. zweckmäßige Vergleichstherapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Registereinträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
VIVID-1	ja	ja	nein	ja [4]	ja [5,6]	ja [7]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Für die Nutzenbewertung wird die Studie VIVID-1 zum Vergleich von Mirikizumab mit Ustekinumab herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika (fragestellungsübergreifende Aspekte)

Da die eingeschlossene Studie VIVID-1 für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung relevant ist, werden fragestellungsübergreifende Charakteristika im

Folgenden beschrieben. Fragestellungsspezifische Charakteristika sind für Fragestellung 1 in Abschnitt I 4.1 und für Fragestellung 2 in Abschnitt I 5.1 beschrieben.

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
VIVID-1	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≤ 80 Jahre) mit aktivem mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn ^{b, c} und <ul style="list-style-type: none"> ▪ SES-CD-Gesamtscore^d <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 7 bei Ileokolon-Erkrankung oder ▫ ≥ 4 bei isolierter Ileum- Erkrankung ▪ nachgewiesenem unzureichendem Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder Unverträglichkeit <ul style="list-style-type: none"> ▫ gegenüber konventionellen Therapien (Kortikosteroiden^{e, f} oder Immunsuppressiva^{g, f}) und kein Versagen / keine Unverträglichkeit gegenüber TNF-α-Antagonisten oder Integrin-Inhibitoren oder <ul style="list-style-type: none"> ▫ gegenüber TNF-α- Antagonisten oder Integrin- Inhibitoren^{h, f} 	Mirikizumab (N = 631) Ustekinumab (N = 309) Placebo (N = 212) ⁱ <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teilpopulation A^j Mirikizumab (n = 331) Ustekinumab (n = 164) ▪ Teilpopulation B^k Mirikizumab (n = 300) Ustekinumab (n = 145) 	Screening: bis zu 5 Wochen Behandlung: 52 Wochen oder bis zum Auftreten <ul style="list-style-type: none"> ▪ einer Krankheits- verschlechterung, die spezifische, in der Studie nicht erlaubte Medikamente oder eine OP erforderlich macht, ▪ inakzeptabler Toxizität oder ▪ Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüfärztin / des Prüfarztes oder der Patientin / des Patienten Beobachtung: bis maximal 16 Wochen nach Therapieende	328 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Indien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kroatien, Lettland, Litauen, Mexiko, Niederlande, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Schweiz, Serbien, Slowakei, Spanien, Südkorea, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich, USA 07/2019–08/2023 Datenschnitt: 04.10.2023 ^l	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ klinisches und endoskopisches Ansprechen ▪ klinisches An- sprechen und klinische Remission sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn ist in der Studie VIVID-1 definiert durch eine ungewichtete tagesdurchschnittliche Stuhlfrequenz ≥ 4 (flüssige oder sehr weiche Stühle gemäß der Bristol-Stuhlformen-Skala Typ 6 oder 7) und / oder ungewichtete tagesdurchschnittliche abdominelle Schmerzen ≥ 2 (Skala von 0 = keine bis 3 = schwere) zu Studienbeginn.						

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>c. Die Diagnose muss ≥ 3 Monate vor Studieneinschluss klinisch, endoskopisch und histologisch bestätigt worden sein.</p> <p>d. zentral erhoben ≤ 21 Tage vor Randomisierung</p> <p>e. Kriterien für das Versagen von Kortikosteroiden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ kortikosteroidrefraktäre Erkrankung, definiert als Anzeichen und / oder Symptome eines aktiven Morbus Crohn trotz ≥ 4-wöchiger Gabe von oralem Prednison (oder Äquivalent), ≥ 30 mg/Tag, oder Budesonid, ≥ 9 mg/Tag ▫ kortikosteroidabhängige Erkrankung, definiert als Unfähigkeit, die Kortikosteroid-Dosis unter das Äquivalent von Prednison 10 mg/Tag oder Budesonid unter 3 mg/Tag innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Behandlung zu reduzieren, ohne dass Anzeichen und / oder Symptome eines aktiven Morbus Crohn wieder auftreten, oder Rückfall innerhalb von 3 Monaten nach Beendigung der Kortikosteroid-Behandlung <p>Vorgeschichte einer Unverträglichkeit gegenüber Kortikosteroiden (einschließlich Nebenwirkungen, die so schwerwiegend sind, dass sie eine weitere Behandlung ausschließen, u. a. das Cushing-Syndrom, Osteopenie / Osteoporose, Hyperglykämie oder neuropsychiatrische Nebenwirkungen inkl. Insomnie im Zusammenhang mit der Behandlung mit Kortikosteroiden)</p> <p>f. Ein Abbruch der Behandlung trotz klinischen Nutzens gilt nicht als Versagen oder Unverträglichkeit gegenüber der Therapie.</p> <p>g. Kriterien für das Versagen von Immunsuppressiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anzeichen und / oder Symptome einer anhaltend aktiven Erkrankung trotz einer Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe über ≥ 3 Monate: orales AZA ($\geq 1,5$ mg/kg/Tag) oder 6-MP ($\geq 0,75$ mg/kg/Tag) oder MTX (25 mg/Woche, intramuskulär oder s. c.), oder orales AZA oder 6-MP oder eine Kombination aus einem Thiopurin und Allopurinol innerhalb des therapeutischen Bereichs, bestimmt durch Thioguanin-Metabolit-Testung <p>Vorgeschichte einer Unverträglichkeit gegenüber ≥ 1 Immunsuppressivum (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Übelkeit / Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Pankreatitis, auffällige Leberfunktionstests und Lymphopenie)</p> <p>h. Es sollte 1 der folgenden Kriterien erfüllt sein: unzureichendes Therapieansprechen: Anzeichen und Symptome einer anhaltend aktiven Erkrankung trotz Induktionstherapie in einer für die Induktion zugelassenen Dosierung (gemäß Fachinformation) oder Verlust des Therapieansprechens: Wiederauftreten von Anzeichen und Symptomen der aktiven Erkrankung während der Erhaltungstherapie in der zugelassenen Dosierung nach vorherigem klinischen Ansprechen oder Unverträglichkeit: Vorgeschichte einer Unverträglichkeit gegenüber Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol, Vedolizumab, Natalizumab oder anderen zugelassenen Biologika (einschließlich, aber nicht beschränkt auf ein infusionsbedingtes Ereignis, Demyelinisierung, kongestive Herzinsuffizienz oder jedes anderes arzneimittelbedingte UE, das zu einer Dosisreduzierung oder zum Absetzen des Medikaments führt).</p> <p>i. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>j. Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Therapie nicht geeignet ist</p> <p>k. Patientinnen und Patienten, für die ein Biologikum nicht geeignet ist (beispielsweise TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor; Patientinnen und Patienten mit Nichteignung eines IL-23p19-Inhibitors wie Risankizumab oder eines IL-12/23p40-Inhibitors wie Ustekinumab waren von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>l. präspezifizierte finale Analyse für die primären Endpunkte nach 52 Wochen Behandlung aller Patientinnen und Patienten</p> <p>6-MP: 6-Mercaptopurin; AZA: Azathioprin; MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
VIVID-1	Mirikizumab <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 0–12: 900 mg, i. v., alle 4 Wochen ▪ Woche 12–52: 300 mg, s. c., alle 4 Wochen 	Ustekinumab <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 0–12: 1. Dosis: 6 mg/kg, i. v., nach 8 Wochen: 90 mg, s. c. ▪ Woche 12–52: 90 mg, s. c., alle 8 Wochen
Dosisanpassungen: nicht erlaubt		
Erforderliche Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 der folgenden Therapien (mit den unten angegebenen Einschränkungen) <ul style="list-style-type: none"> ▫ konventionelle Therapien: Kortikosteroide, Immunsuppressiva oder ▫ für Morbus Crohn zugelassene Biologika, z. B. TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor 		
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anti-IL-23p19-Antikörper (z. B. Risankizumab, Brazikumab, Guselkumab oder Tildrakizumab) ▪ B- oder T-Zell-depletierende Substanzen (z. B. Rituximab, Alemtuzumab oder Visilizumab) ≤ 12 Monate vor Studienbeginn^a ▪ Darmresektion ≤ 6 Monate vor Studienbeginn^a oder intraabdominelle Operation ≤ 3 Monate vor Studienbeginn^a ▪ Natalizumab ≤ 12 Monate^b vor der Endoskopie zum Screening ▪ ≤ 8 Wochen vor der Endoskopie zum Screening: <ul style="list-style-type: none"> ▫ biologische Prüfpräparate^{b, c} ▫ Interferon ▪ ≤ 4 Wochen vor der Endoskopie zum Screening: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Immunmodulatoren, einschließlich Cyclosporin (oral und i. v.), Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Thalidomid oder Januskinase-Inhibitoren ▫ TNF-α-Antagonisten (z. B. Infliximab, Adalimumab oder pegyliertes Certolizumab) ▫ andere Integrin-Inhibitoren (z. B. Vedolizumab) ▫ nicht biologische Prüfpräparate^d ▪ ≤ 3 Wochen vor der Endoskopie zum Screening: Leukozytenapherese ▪ ≤ 2 Wochen vor der Endoskopie zum Screening: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kortikosteroide (rektal oder i. v.^e) ▫ 5-ASA (rektal) 		
Erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ orale 5-ASA (z. B. Mesalamin, Balsalazid oder Olsalazin)^f ▪ Immunsuppressiva (z. B. AZA, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat)^g ▪ orale Kortikosteroide (Prednison ≤ 30 mg/Tag oder Äquivalent oder Budesonid 9 mg/Tag)^h ▪ Kortikosteroide zur lokalen Anwendung ▪ Morbus Crohn-spezifische Antibiotika (z. B. Rifaximin und Ciprofloxacin)ⁱ ▪ Antidiarrhoika (z. B. Loperamid oder Diphenoxylat mit Atropin) ▪ Aspirin in niedriger Dosierung (75–162,2 mg) zur täglichen kardiovaskulären Prophylaxe 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Studienbeginn entspricht Visite 2 (= Start der Studienmedikation) b. Diskrepante Angaben innerhalb von Modul 4 A; es wird davon ausgegangen, dass die Angabe gemäß Studienprotokoll zutrifft. c. ≤ 8 Wochen vor der Endoskopie zum Screening oder ≤ 5 Halbwertzeiten, je nachdem welcher Zeitraum länger ist d. ≤ 4 Wochen vor der Endoskopie zum Screening oder ≤ 5 Halbwertzeiten, je nachdem welcher Zeitraum länger ist e. Kortikosteroide i. v. waren während der Studie nur als Prämedikation für eine Infusion oder zur kurzfristigen Behandlung akuter Ereignisse, die nicht mit dem Morbus Crohn zusammenhängen, erlaubt. f. unverändert in einer Dosis, die seit ≥ 2 Wochen vor der Endoskopie zum Screening stabil ist g. unverändert in einer Dosis, die seit ≥ 8 Wochen vor der Endoskopie zum Screening stabil ist h. unverändert bis Woche 12 in einer Dosis, die seit ≥ 2 Wochen vor der Endoskopie zum Screening stabil ist; ab Woche 12 bei allen Patientinnen und Patienten unter Kortikosteroidtherapie, die ein klinisches Ansprechen erreicht haben, Ausschleichen nach dem folgenden Schema: Bei initialer Dosis > 10 mg/Tag Prednisonäquivalent Reduktion der täglichen Dosis um 5 mg/Woche bis 10 mg/Tag erreicht werden, dann Reduktion um 2,5 mg/Woche bis auf 0 mg/Tag; bei initialer Dosis ≤ 10 mg/Tag Prednisonäquivalent Reduktion der täglichen Dosis um 2,5 mg/Woche bis auf 0 mg/Tag; bei Patientinnen und Patienten, die Budesonid erhalten, Reduktion der täglichen Dosis um 3 mg alle 3 Wochen bis auf 0 mg/Tag. Bei Wiederauftreten klinischer Symptome während der Dosisreduktion kann diese unterbrochen und / oder die Dosis wieder bis maximal auf das Niveau zu Studienbeginn erhöht werden. In entsprechenden Fällen soll die Dosisreduktion innerhalb von 2 Wochen fortgesetzt und möglichst bis Woche 40 abgeschlossen werden. i. unverändert in einer Dosis, die seit 4 Wochen vor Studienbeginn stabil ist 5-ASA: 5-Aminosalicylsäure; AZA: Azathioprin; IL-23p19: Interleukin-23, p19-Untereinheit; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor	

Die Studie VIVID-1 ist eine doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Mirikizumab mit Ustekinumab oder Placebo bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie (mit Kortikosteroiden, Azathioprin [AZA], 6-Mercaptopurin [6-MP] oder Methotrexat [MTX]), einen TNF- α -Antagonisten oder einen Integrin-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen. Die initiale Diagnosestellung eines Morbus Crohn musste mindestens 3 Monate vor Studieneinschluss erfolgt sein.

Der Schweregrad der Erkrankung bzw. die Krankheitsaktivität wurde anhand folgender Kriterien zu Studienbeginn definiert:

- Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) von ≥ 7 bei Erkrankung des Ileokolons oder SES-CD von ≥ 4 bei isolierter Erkrankung des Ileums sowie
- eine durchschnittliche tägliche Stuhlfrequenz ≥ 4 mit flüssigen oder sehr weichen Stühlen gemäß Bristol-Stuhlformen-Skala Typ 6 oder 7 (erhoben mittels Skala des Crohn's Disease Activity Index [CDAI] zur Stuhlfrequenz [CDAI-SF]) und / oder

- ein durchschnittlicher täglicher abdominaler Schmerzwert ≥ 2 (erhoben mittels Skala des CDAI zu abdominalen Schmerzen [CDAI-AP]; Skala von 0 = keine, 1 = leichte, 2 = mittelstarke, 3 = starke Schmerzen)

Der Crohn's Disease Activity Index (CDAI)-Score zu Studienbeginn war kein Kriterium zur Definition des Schweregrads in der Studie VIVID-1. Die Werte zu Studienbeginn lagen allerdings überwiegend bei ≥ 220 (Fragestellung 1: 90 % vs. 85 %, Fragestellung 2: 90 % vs. 92 % [eigene Berechnung]; siehe auch Tabelle 8 und Tabelle 16), was einer mittelschweren bis schweren Krankheitsaktivität entspricht [8]. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird auf Grundlage der verfügbaren Angaben zum CDAI-Score sowie weiteren Angaben zur Symptomatik zu Studienbeginn davon ausgegangen, dass bei den meisten Patientinnen und Patienten in der Studie VIVID-1 zu Studienbeginn ein mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn bestand.

Für eine Studienteilnahme mussten die Patientinnen und Patienten auf eine konventionelle Therapie oder einen TNF-Antagonisten (wie Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (wie Vedolizumab) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

Die Nichteignung einer konventionellen Therapie war dabei anhand des Vorliegens von einem oder mehr der folgenden Kriterien definiert:

- aktive Erkrankung nach ≥ 4 Wochen Kortikosteroidbehandlung
- kortikosteroidabhängige Erkrankung (in der Studie angewendete Kriterien entsprechen den Kriterien der aktuellen S3-Leitlinie zu Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn [9])
- Unverträglichkeit von Kortikosteroiden in der Vorgeschichte
- Anzeichen und / oder Symptome anhaltender Krankheitsaktivität nach ≥ 3 Monaten einer Behandlung mit AZA, 6-MP oder MTX
- Unverträglichkeit von AZA, 6-MP oder MTX

Die Nichteignung eines TNF-Antagonisten oder eines Integrin-Inhibitors war definiert als unzureichendes Ansprechen trotz Induktionstherapie in einer für die Induktion zugelassenen Dosierung, Verlust des Ansprechens oder Unverträglichkeit.

Patientinnen und Patienten, die eine Vortherapie mit einem Interleukin(IL)-23p19-Inhibitor (wie Risankizumab) erhalten hatten oder die eine Vortherapie mit einem IL-12/23p40-Inhibitor (wie Ustekinumab) aufgrund von unzureichendem Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder Unverträglichkeit abgebrochen hatten oder mehr als die intravenöse

Induktionsdosis und eine subkutane Dosis erhalten hatten, waren jeweils von der Studie ausgeschlossen.

Patientinnen und Patienten mit akuter Diagnose von Colitis ulcerosa oder einer nicht klassifizierten chronisch entzündlichen Darmerkrankung waren von der Studie ausgeschlossen. Des Weiteren durften keine Manifestationen vorliegen, die innerhalb von 6 Monaten nach Screening eine Operation erfordern hätten können. Patientinnen und Patienten, die bereits seit mindestens 2 Wochen vor der Endoskopie im Rahmen des Screenings mit Kortikosteroiden in einer stabilen Dosis behandelt wurden, durften an der Studie teilnehmen (Details zur Dosierung und zum Schema zur Reduktion der Kortikosteroide nach Randomisierung, siehe Tabelle 7).

In die Studie wurden insgesamt 1152 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 6:3:2 zufällig einer Behandlung mit Mirikizumab (N = 631), Ustekinumab (N = 309) oder Placebo (N = 212) zugeteilt, wobei der Placeboarm für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant ist und im Folgenden nicht weiter diskutiert wird. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vortherapie (Nichteignung eines Biologikums: ja vs. nein), Kortikosteroideinnahme zu Studienbeginn (ja vs. nein), SES-CD-Gesamtscore zu Studienbeginn (< 12 vs. \geq 12), Region (Nordamerika vs. Europa vs. Andere) und entweder CDAI-SF zu Studienbeginn \geq 7 und / oder CDAI-AP zu Studienbeginn \geq 2,5 (ja vs. nein). Der Stratifizierungsfaktor Nichteignung eines Biologikums entspricht der Unterteilung in die relevanten Teilpopulationen für Fragestellung 1 (nein: Nichteignung einer konventionellen Therapie; 331 vs. 164 Patientinnen und Patienten) und Fragestellung 2 (ja: Nichteignung eines Biologikums; 300 vs. 145 Patientinnen und Patienten) der vorliegenden Dossierbewertung.

Die Initiierung einer Kortikosteroidtherapie als Begleitbehandlung war während der Studie grundsätzlich erlaubt (Prednison \leq 30 mg/Tag oder äquivalent oder Budesonid 9 mg/Tag), während eine bereits seit mindestens 2 Wochen vor Studienbeginn in stabiler Dosis bestehende Kortikosteroidtherapie bis Woche 12 in möglichst stabiler Dosis fortgesetzt werden sollte. Ab Woche 12 musste bei Patientinnen und Patienten unter Kortikosteroidtherapie, die ein klinisches Ansprechen erreicht hatten, die Dosis gemäß einem festgelegten Schema reduziert werden (Details siehe Tabelle 7).

Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen oder bis zu einer Krankheitsverschlechterung, die spezifische, in der Studie nicht erlaubte Medikamente oder eine OP erforderlich machte, bis zu einer inakzeptablen Toxizität oder bis zu einem Therapieabbruch nach prüfärztlicher Entscheidung oder auf Patientenwunsch.

Co-primäre Endpunkte der Studie waren klinisches Ansprechen zu Woche 12 mittels Patient-reported Outcome 2 (PRO2) gefolgt von endoskopischem Ansprechen zu Woche 25 und klinisches Ansprechen zu Woche 12 mittels PRO2 gefolgt von klinischer Remission zu

Woche 52 mittels CDAI. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Limitationen der Studie VIVID-1

Die Ergebnisse der Studie VIVID-1 werden zur Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen jedoch Limitationen vor, die im Folgenden beschrieben werden.

Fehlende Vorgabe eines Therapieabbruchs aufgrund fehlender Wirksamkeit

Gemäß Fachinformation von Mirikizumab sollte erwogen werden, die Behandlung bei Patientinnen und Patienten abzusetzen, die bis Woche 24 keine Anzeichen eines therapeutischen Nutzens gezeigt haben [10]. Analog soll gemäß Fachinformation von Ustekinumab bei Patientinnen und Patienten, die bis Woche 16 nach der intravenösen Induktionsdosis oder 16 Wochen nach dem Wechsel auf die Erhaltungsdosierung keinen Hinweis auf einen therapeutischen Nutzen zeigen, erwogen werden, die Behandlung abzusetzen [11,12]. In der RCT VIVID-1 war ein Abbruch der Behandlung mit Mirikizumab oder Ustekinumab aufgrund fehlender Wirksamkeit zwar grundsätzlich möglich. Eine Erhebung des klinischen Nutzens zu einem maßgeblichen Zeitpunkt und damit verbundene Entscheidung über weiteren Therapieverlauf war jedoch nicht vorgesehen. Damit bleibt unklar, ob alle Patientinnen und Patienten in der Studie ihre Therapie gemäß Vorgaben der Fachinformation erhalten haben. Zu Woche 24 hatten in der Gesamtpopulation der Studie VIVID-1 je 17,1 % vs. 17,9 % (eigene Berechnung) der zu diesem Zeitpunkt noch unter Beobachtung stehenden Patientinnen und Patienten kein klinisches Ansprechen (erhoben mittels PRO2) erreicht. Für die bewertungsrelevanten Teilpopulationen entsprechend den Fragestellungen der vorliegenden Dossierbewertung liegen keine Angaben zum klinischen Ansprechen vor, auch nicht zu anderen Zeitpunkten. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne klinisches Ansprechen zu Woche 24 ist in beiden Studienarmen etwa ausgeglichen. In der vorliegenden Datensituation wird nicht davon ausgegangen, dass diese Abweichung von den Vorgaben der Fachinformation sich maßgeblich auf die Ergebnisse auswirkt.

Vergleichstherapie nicht vollständig fachinformationskonform verabreicht

In der Studie VIVID-1 wurde Ustekinumab als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Behandlung mit Ustekinumab wurde in der Studie mit einer gewichtsabhängigen intravenösen Einzeldosis gemäß Fachinformation [13] induziert. Ustekinumab wurde 8 Wochen nach der intravenösen Induktionsdosis alle 8 Wochen subkutan in einer Dosierung von 90 mg verabreicht. Gemäß Fachinformation [11,12] wird hingegen nach der ersten subkutanen Verabreichung von 90 mg Ustekinumab eine Behandlung alle 12 Wochen empfohlen. Patientinnen und Patienten, die bei einer Behandlung alle 12 Wochen ihr Ansprechen verlieren, können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle 8 Wochen profitieren. Basierend auf der klinischen Beurteilung können diese Patientinnen und Patienten anschließend alle 8 oder alle 12 Wochen die nächste Dosis erhalten. In der Studie VIVID-1 wurde Ustekinumab somit nicht vollständig

fachinformationskonform verabreicht. Inwieweit diese Abweichung Auswirkungen auf die in der Studie beobachteten Effekte der patientenrelevanten Endpunkte hat, ist unklar. Diese Unsicherheit wird bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2.2).

Zusammenfassend können daher auf Basis der in der Studie VIVID-1 gezeigten Effekte für alle Endpunkte insgesamt maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ustekinumab bei Nichteignung von Integrin-Inhibitoren nicht zugelassen

In die Studie VIVID-1 konnten auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die auf einen Integrin-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen bzw. eine Unverträglichkeit zeigen. Gemäß Fachinformation ist dies jedoch kein geeignetes Kriterium für den Einsatz von Ustekinumab [11-13]. Bezüglich der Vorbehandlung werden in der Fachinformation lediglich eine konventionelle Therapie und TNF-Antagonisten, jedoch nicht Integrin-Inhibitoren genannt [11-13]. Dies wird jedoch nicht als relevante Einschränkung der Studie betrachtet, da gemäß Modul 4 A bei 96 % der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms der relevanten Teilpopulation ein TNF-Inhibitor nicht geeignet war, womit eine hinreichende Bedingung für den zulassungskonformen Einsatz von Ustekinumab vorlag (siehe Tabelle 16).

Abbruch einer Vortherapie mit einem Biologikum ohne Therapieversagen

In die für Fragestellung 1 relevante Teilpopulation der Studie VIVID-1 wurden auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine Vortherapie mit einem Biologikum erhalten hatten, ohne dass es zu einem Therapieversagen gekommen war. Es ist unklar, warum die Therapie mit dem jeweiligen Biologikum bei diesen Patientinnen und Patienten abgebrochen wurde und ob eine Indikation zum Therapiewechsel vorlag. Da der Anteil entsprechender Patientinnen und Patienten mit 11 % vs. 7 % gering und in beiden Armen ähnlich ist (siehe Tabelle 8), bleibt dies für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

I 4 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung einer konventionellen Therapie

I 4.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 1)

Zu fragestellungsübergreifenden Charakteristika der Studie VIVID-1 siehe Abschnitt I 3.2.

I 4.1.1 Patientencharakteristika

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Mirikizumab N = 331	Ustekinumab N = 164
VIVID-1		
Alter [Jahre], MW (SD)	37 (13)	37 (13)
Geschlecht [w / m], %	46 / 54	49 / 51
Region, n (%)		
Europa	224 (68 ^a)	121 (74 ^a)
Nordamerika	31 (9)	13 (8)
andere	76 (23 ^a)	30 (18 ^a)
Asien	58 (18)	23 (14)
Zentral- oder Südamerika	11 (3)	7 (4)
Australien	7 (2) ^a	0 (0) ^a
Zeit seit Diagnose des Morbus Crohn [Monate], MW (SD)	6,1 (8,0)	5,2 (5,9)
Krankheitslokalisation, n (%)		
Kolon isoliert	135 (41)	73 (45)
Ileum isoliert	41 (12)	24 (15)
Ileokolon	155 (47)	65 (40)
SES-CD-Gesamtscore zu Studienbeginn, MW (SD)	12,0 (6,5)	12,2 (6,5)
CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn		
MW (SD)	314,8 (80,3)	313,4 (88,3)
< 150, n (%)	5 (2 ^a)	6 (4 ^a)
≥ 150 bis < 220, n (%)	27 (8 ^a)	18 (11 ^a)
≥ 220 bis < 450, n (%)	275 (83 ^a)	125 (76 ^a)
≥ 450, n (%)	23 (7 ^a)	15 (9 ^a)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Mirikizumab N = 331	Ustekinumab N = 164
durchschnittliche Stuhlfrequenz (CDAI-SF) zu Studienbeginn, MW (SD)	5,4 (2,5)	5,5 (2,5)
durchschnittliche abdominelle Schmerzen (CDAI-AP) zu Studienbeginn, MW (SD)	2,1 (0,6)	2,1 (0,6)
durchschnittlicher imperativer Stuhldrang (Urgency NRS) zu Studienbeginn, MW (SD)	6,5 (2,1)	6,6 (2,0)
IBDQ-Gesamtscore zu Studienbeginn, MW (SD)	128,0 (33,2)	123,7 (35,2)
IBDQ Darmsymptome zu Studienbeginn, MW (SD)	38,2 (9,7)	37,3 (10,4)
IBDQ systemische Symptome zu Studienbeginn, MW (SD)	18,0 (5,8)	17,4 (5,9)
SF-36 zu Studienbeginn, MW (SD)		
körperlicher Summenscore (PCS)	40,0 (7,3)	40,0 (8,0)
psychischer Summenscore (MCS)	43,4 (10,9)	42,3 (10,8)
Versagen der Vortherapie, n (%)		
von Kortikosteroiden	216 (65)	126 (77)
von Immunsuppressiva	180 (54)	77 (47)
Vortherapie mit einem Biologikum ohne Therapieversagen	36 (11)	12 (7)
Therapieabbruch in der Doppelblindphase, n (%) ^b	47 (14)	21 (13)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a. eigene Berechnung		
b. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Entscheidung der Patientin / des Patienten (4 % vs. 5 %) und UEs (6 % vs. 2 %). Die Therapie der Doppelblindphase wie geplant beendet haben 284 vs. 143 der Patientinnen und Patienten.		
CDAI: Crohn's Disease Activity Index; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MCS: psychischer Summenscore; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF-36: Short Form-36 Health Survey; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn der Studie VIVID-1 sind für die relevante Teilpopulation zwischen den beiden Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 37 Jahre alt, wobei mit 2,7 % vs. 2,4 % nur ein geringer Anteil ≥ 65 Jahre alt war. Etwa 68 % vs. 74 % kamen aus der Region Europa, womit sich die geografische Verteilung dieser Teilpopulation stark von der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation unterscheidet (siehe Abschnitt I 5.1.1). Die tagesdurchschnittliche Stuhlfrequenz (mittels CDAI-SF) lag im Mittel bei knapp über 5 und die abdominalen Schmerzen (mittels CDAI-AP) bei ungefähr einem Wert von 2 (Wertebereich 0 = keine bis 3 = starke Schmerzen). Der CDAI-Gesamtscore lag bei etwa 80 % der Patientinnen und

Patienten im Bereich von ≥ 220 bis < 450 . In der Vortherapie hatte bei 65 % vs. 77 % eine Behandlung mit Kortikosteroiden und bei 54 % vs. 47 % eine Behandlung mit Immunsuppressiva versagt. Wie bereits in Abschnitt I 3.2 beschrieben, hatte ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten eine Vortherapie mit einem Biologikum erhalten, ohne dass es zu einem Therapieversagen gekommen war.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch war mit etwa 14 % in beiden Studienarmen ausgeglichen, wobei die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch Patientenwunsch oder unerwünschte Ereignisse waren. Zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch liegen keine Angaben vor.

I 4.1.2 Begleitbehandlungen

Begleittherapien mit Kortikosteroiden und / oder Immunsuppressiva zu Studienbeginn oder im Studienverlauf sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Angaben zu Begleittherapien mit Kortikosteroiden und / oder Immunsuppressiva – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie)

Studie Zeitpunkt Wirkstoffklasse	Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie, n (%)	
	Mirikizumab N = 331	Ustekinumab N = 164
VIVID-1		
Begleittherapien zu Studienbeginn		
Kortikosteroide ^a	113 (34,1) ^b	56 (34,1) ^b
Immunsuppressiva ^c	102 (30,8) ^b	53 (32,3) ^b
Kortikosteroide ^a und Immunsuppressiva ^c	23 (6,9)	12 (7,3)
weder Kortikosteroide ^a noch Immunsuppressiva ^c	139 (42,0)	67 (40,9)
Begleittherapien während der Studie		
Kortikosteroide ^a	129 (39,0) ^b	65 (39,6) ^b
lokal wirksame Kortikosteroide	54 (16,3)	29 (17,7)
Budesonid	54 (16,3)	28 (17,1)
Prednisolon	0 (0)	1 (0,6)
Immunsuppressiva ^c	103 (31,1) ^b	55 (33,5) ^b
Kortikosteroide ^a und Immunsuppressiva ^c	28 (8,5)	18 (11,0)
weder Kortikosteroide ^a noch Immunsuppressiva ^c	127 (38,4)	62 (37,8)
a. Lokal applizierte Kortikosteroide (z. B. inhalative, intranasale, intraartikuläre oder topische Kortikosteroide), die nicht zur Behandlung des Morbus Crohn eingesetzt wurden, gingen nicht in die Berechnung ein. b. eigene Berechnung c. zum Beispiel Azathioprin (AZA), 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Methotrexat (MTX) n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine Begleittherapie mit Kortikosteroiden und / oder Immunsuppressiva erhielten, ist zwischen den Studienarmen ausgeglichen. Auch im Studienverlauf wurden Begleittherapien in beiden Studienarmen etwa gleich häufig eingesetzt, wobei etwa 39 % der Patientinnen und Patienten beider Arme im Studienverlauf eine Behandlung mit Kortikosteroiden erhielten.

I 4.1.3 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
VIVID-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie VIVID-1 als niedrig eingestuft.

I 4.1.4 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt aus, dass die relevanten Charakteristika der untersuchten Patientenpopulationen in der Studie VIVID-1 mit den allgemeinen Charakteristika von Patientinnen und Patienten vergleichbar seien, die in Deutschland in das Anwendungsgebiet von Mirikizumab fallen. Die Ergebnisse der Studie VIVID-1 ließen sich dementsprechend auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Auch das Dosierungsschema von Ustekinumab und das Schema zur Reduktion der Kortikosteroiddosis in der Studie VIVID-1 seien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch Abschnitt I 5.2.4.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - kortikosteroidfreie klinische Remission, erhoben mittels Patient-reported Outcome 2 (PRO2)
 - Darmsymptome, erhoben mittels Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) Subscore Darmsymptome
 - systemische Symptome, erhoben mittels IBDQ Subscore systemische Symptome
 - Remission des imperativen Stuhldrangs, erhoben mittels Urgency Numerical Rating Scale (NRS)
 - extraintestinale Manifestationen
 - Fisteln
 - Fatigue, erhoben mittels Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Fatigue
 - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
 - Aktivitätsbeeinträchtigung, erhoben mittels Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Crohn’s Disease (WPAI-CD) Item 6
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels IBDQ und Short Form – 36 Health Survey (SF-36)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - Infektionen, operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC], UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab

Studie	Endpunkte														
	Gesamtmortalität ^a	Kortikosteroidfreie klinische Remission (PRO2)	Darmsymptome, systemische Symptome (IBDQ)	Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS)	Extraintestinale Manifestationen	Fisteln	Fatigue (FACIT Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ, SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen ^b	Weitere spezifische UEs	
VIVID-1	ja	ja	ja	ja	nein ^c	nein ^c	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	nein ^d	

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
 b. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)
 c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung
 d. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.

AP: abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; NRS: Numerical Rating Scale; PRO2: Patient-reported Outcome 2 (Abdominal Pain and Stool Frequency); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: Short Form – 36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Crohn's Disease

Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Klinische Remission (PRO2) und kortikosteroidfreie klinische Remission (PRO2)

Im Modul 4 legt der pU 2 Endpunkte zur Remission vor: klinische Remission und kortikosteroidfreie klinische Remission. Beide Endpunkte werden mittels PRO2 operationalisiert. Der PRO2 umfasst die 2 Skalen des CDAI zu Stuhlfrequenz (CDAI-SF) und zu abdominalen Schmerzen (CDAI-AP; auf einer Skala von 0 = keine, 1 = leichte, 2 = mittelstarke, 3 = starke Schmerzen), die jeweils mittels Patiententagebuch erfasst werden. Gemäß Prädefinition bei der Studienplanung gilt als Remission mittels PRO2 eine ungewichtete tagesdurchschnittliche Stuhlfrequenz (CDAI-SF) ≤ 3 und gleichzeitige ungewichtete tagesdurchschnittliche abdominale Schmerzen (CDAI-AP) ≤ 1 (je über einen Zeitraum von 7 Tagen gemittelt) zu Woche 52. Dabei dürfen beide Werte jeweils nicht schlechter sein als zu Studienbeginn. Gemäß Angabe des pU in Modul 4 A wird die Patientenrelevanz dieser prädefinierten Responsekriterien durch psychometrische Untersuchungen bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn gestützt [14]. Die

Operationalisierung einer klinischen Remission anhand dieser Kriterien entspricht einer weitgehenden Symptombefreiung der Patientinnen und Patienten und ist somit augenscheinlich. Die kortikosteroidfreie klinische Remission ist operationalisiert als klinische Remission mittels PRO2 zu Woche 52 bei gleichzeitiger Kortikosteroidfreiheit zwischen Woche 40 und Woche 52.

Es ist anzumerken, dass für Patientinnen und Patienten, für die Daten zu Woche 52 vorliegen, einzelne Werte zur Berechnung des tagesdurchschnittlichen Mittelwertes fehlen können. Aus dem Studienprotokoll der Studie VIVID-1 geht hervor, dass zur Berechnung des tagesdurchschnittlichen Mittelwertes die 7 aktuellsten Werte aus dem Patiententagebuch innerhalb des 12-Tage-Zeitraums vor einer Visite herangezogen wurden. Bei Vorliegen von 4 bis 7 Werten wurden diese herangezogen und eventuell fehlende Werte nicht ersetzt. Beim Vorliegen von weniger als 4 Werten wurde der tagesdurchschnittliche Mittelwert nicht berechnet und als fehlend angegeben. Für wie viele Patientinnen und Patienten Werte für einzelne Tage fehlen, ist unklar. Dies führt zu einer zusätzlichen Unsicherheit für diesen Endpunkt, welche über die im Abschnitt zum Verzerrungspotenzial beschriebene Unsicherheit aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte hinausgeht (siehe Abschnitt I 4.2.2).

Gemäß Studienplanung war der Endpunkt kortikosteroidfreie klinische Remission mittels CDAI prädefiniert. Die Operationalisierung einer Remission mittels CDAI ist jedoch nicht geeignet für die Bewertung: Zu einem gehen in den CDAI neben den in PRO2 enthaltenen patientenrelevanten Komponenten (Stuhlfrequenz und abdominale Schmerzen, siehe unten) auch Parameter ein, die nicht unmittelbar für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderungen darstellen (z. B. Untersuchungen: Hämatokrit, Körpergewicht). Zum anderen macht der pU keine Angaben zur Validität des CDAI in der untersuchten Zielpopulation. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) rät von einer Verwendung des CDAI als Endpunkt in der Indikation Morbus Crohn ab [15]. Vor diesem Hintergrund wird die im Modul 4 vorgelegte Operationalisierung der kortikosteroidfreien klinischen Remission mittels PRO2 als adäquat angesehen. In der vorliegenden Bewertung wird der Endpunkt kortikosteroidfreie klinische Remission mittels PRO2 herangezogen. Dies wird im Folgenden begründet.

Durch die aktuelle S3-Leitlinie wird die kortikosteroidfreie Remission (d. h. ohne Einnahme systemischer Kortikosteroide oder von oralem Budesonid) als ein wichtiges Therapieziel beschrieben [9]. Das Erreichen einer kortikosteroidfreien klinischen Remission wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als patientenrelevant betrachtet. Systemische Kortikosteroide sollen gemäß aktuellen Leitlinien aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen in der Langzeittherapie grundsätzlich nicht zur Remissionserhaltung eingesetzt werden und ihr Einsatz in der klinischen Praxis soll auf ein Minimum reduziert werden [9,16]. Somit stellt auch das Erreichen einer Remission bei gleichzeitiger Freiheit von systemischen Kortikosteroiden vor dem Gesichtspunkt der Vermeidung von erst langfristig auftretenden Nebenwirkungen

einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die kortikosteroidfreie Remission wird darüber hinaus als eine nachhaltigere Definition der Remission betrachtet: In den Endpunkt klinische Remission (PRO2) gehen auch Patientinnen und Patienten als Responder ein, die eine Remission unter Kortikosteroiden erreichen, oder diese zumindest zwischen Woche 40 und Woche 52 erhalten haben. Es wird davon ausgegangen, dass das Erreichen einer klinischen Remission ohne Einsatz von Kortikosteroiden bzw. unter Einhaltung des 3-monatigen Karenzzeitraums einen stabileren Therapieeffekt abbildet. Auf Grundlage des in der Studie VIVID-1 angewandten Dosisreduktionsschemas zum Ausschleichen der Kortikosteroide (siehe Abschnitt I 3.2) wird davon ausgegangen, dass eine kortikosteroidfreie klinische Remission für die meisten Patientinnen und Patienten in der Studie VIVID-1 grundsätzlich erreichbar war. Auch der hohe Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine kortikosteroidfreie klinische Remission zu Woche 52 erreichten (siehe Abschnitte I 4.2.3 und I 5.2.3) deutet darauf hin, dass dies ein im Anwendungsgebiet erreichbarer Endpunkt ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt klinische Remission (PRO2) werden ergänzend dargestellt.

Der prädefinierte 3-monatige Zeitraum einer Kortikosteroidfreiheit als Voraussetzung für eine kortikosteroidfreie Remission wird dabei als adäquat angesehen: tritt innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen von Kortikosteroiden ein Krankheitsschub auf, wird gemäß aktuellen Leitlinien davon ausgegangen, dass es sich um einen kortikosteroidabhängigen Verlauf der Erkrankung handelt [9,16]. Bei der Operationalisierung der Kortikosteroidfreiheit ist zudem zwischen lokal und systemisch wirksamen Kortikosteroiden mit entsprechend ggf. lokalen oder ggf. systemischen Nebenwirkungen zu unterscheiden. In der Studie VIVID-1 erhielt jedoch nur ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten andere lokal wirksame Kortikosteroide als Budesonid (siehe Tabelle 9 und Tabelle 17), das gemäß S3-Leitlinie ebenso wie systemische Kortikosteroide nicht zur Remissionserhaltung eingesetzt werden soll. Zudem ist der Anteil der Patientinnen und Patienten, die Budesonid als Begleittherapie erhielten, zwischen den Studienarmen ausgeglichen.

Stuhlfrequenz (CDAI-SF) und abdominale Schmerzen (CDAI-AP)

Stuhlfrequenz und abdominale Schmerzen, jeweils erhoben mittels CDAI-SF und CDAI-AP, sind die 2 Komponenten des Endpunkts (kortikosteroidfreie) klinische Remission erhoben mittels PRO2. Die Erhebung von CDAI-SF und CDAI-AP war gemäß Studienplanung präspezifiziert als Komponenten des PRO2, jedoch nicht als eigenständige Endpunkte. Gemäß EMA soll ein Instrument zur Erfassung des klinischen Ansprechens wichtige klinische Symptome wie Stuhlfrequenz und abdominale Schmerzen erfassen. Ein klinisches Ansprechen in einem entsprechenden Instrument soll dabei als Ansprechen in mindestens 1 Komponente bei gleichzeitig keiner Verschlechterung in allen anderen Komponenten definiert sein [15]. Dies wird als inhaltlich adäquat erachtet, da so die Symptomatik umfassend abgebildet wird. Ungeachtet dessen entsprechen die in Modul 4 A vorgelegten, post hoc durchgeführten Auswertungen zu CDAI-SF und CDAI-AP nicht den oben beschriebenen, im Rahmen des PRO2

präspezifizierten Responsekriterien. Auswertungen zu den präspezifizierten Responsekriterien liegen hingegen nicht vor. Deshalb werden die Responderanalysen zu Stuhlfrequenz (CDAI-SF) und abdominalen Schmerzen (CDAI-AP) für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen und auch nicht als Komponenten des Endpunkts kortikosteroidfreie klinische Remission ergänzend dargestellt.

Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS)

Die Urgency NRS ist eine patientenberichtete 1-Item-Skala, die den Schweregrad der Dringlichkeit (plötzlicher und oder unmittelbarer Drang) des Stuhlgangs innerhalb der letzten 24 Stunden anhand einer 11-Punkte-Skala erfasst, die von 0 (keine Dringlichkeit) bis 10 (höchstmögliche Dringlichkeit) reicht [17]. Die Frage wird als augenscheinvalide beurteilt.

Der pU legt in Modul 4 A seines Dossiers Auswertungen zu 2 präspezifizierten Responderanalysen für die Urgency NRS zu Woche 52 vor:

- Remission des imperativen Stuhldrangs, operationalisiert als ≤ 2 Punkte
- Abnahme (Verbesserung) um ≥ 3 Punkte gegenüber Studienbeginn

Die Operationalisierung als Remission (≤ 2 Punkte) entspricht einer weitgehenden Symptombefreiheit der Patientinnen und Patienten und wird somit als valide beurteilt. Dieser Wert wird auch in der Literatur als Schwellenwert für eine Remission beschrieben [18]. Die Operationalisierung als Verbesserung um ≥ 3 Punkte gegenüber Studienbeginn wird ebenfalls als valide betrachtet: Dieses Responsekriterium ist prädefiniert und entspricht mindestens 15 % der Skalenspannweite, womit es, wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [19] erläutert, hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet.

Beide Operationalisierungen werden somit als valide beurteilt. Da aus den vorgelegten Ergebnissen jedoch hervorgeht, dass eine Remission in der eingeschlossenen Patientenpopulation grundsätzlich erreichbar ist und da diese eine deutlichere Verbesserung darstellt, wird in der vorliegenden Datensituation die Operationalisierung als Remission herangezogen. Dies liegt auch darin begründet, dass in die entsprechende Auswertung auch Patientinnen und Patienten eingehen, die zu Studienbeginn bereits in Remission waren. Bei der Operationalisierung als Verbesserung um ≥ 3 Punkte gehen dagegen nur Patientinnen und Patienten in die Auswertung ein, für die eine Verbesserung um den entsprechenden Schwellenwert gegenüber Studienbeginn möglich war. Ungeachtet dessen zeigen sich für die Verbesserung um ≥ 3 Punkte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Extraintestinale Manifestationen

Der Endpunkt extraintestinale Manifestationen wird grundsätzlich als patientenrelevant beurteilt. Jedoch ist die vorgelegte Operationalisierung des Endpunkts nicht geeignet für die

Nutzenbewertung. Die in Modul 4 A des Dossiers vorgelegte Operationalisierung umfasst die Manifestationen Arthralgie, Arthritis, Iritis, Uveitis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum und aphthöse Stomatitis. Davon abweichend sollten gemäß Studienplanung noch zahlreiche weitere Manifestationen, die verschiedene Organe betreffen, in den Endpunkt eingehen. Zusätzlich bleibt unklar, mit welcher Rationale die eingehenden Manifestationen vom pU ausgewählt wurden. Die S3-Leitlinie beschreibt eine Vielzahl weiterer extraintestinaler Manifestationen, die weder in die vorliegende noch in die geplante Operationalisierung des Endpunkts eingehen, darunter Anämie, Episkleritis/Skleritis, Hidradenitis suppurativa, Psoriasis, Lebermanifestationen, Osteopenie, Osteoporose und Nierensteine [9].

Davon unabhängig sind auch die vorliegenden Auswertungen zu extraintestinalen Manifestationen nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Der Endpunkt ist operationalisiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit extraintestinalen Manifestationen zu Studienbeginn, bei denen diese zu Woche 52 abgeklungen sind. Dementsprechend gehen nur Patientinnen und Patienten ein, bei denen bereits zu Studienbeginn extraintestinale Manifestationen vorlagen. Die Auswertungen berücksichtigen somit keine Patientinnen und Patienten, bei denen extraintestinale Manifestationen erst im Studienverlauf aufgetreten sind. Dies ist nicht sachgerecht. Vielmehr müssen alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingehen. Aus den Auswertungen im Studienbericht geht hervor, dass im Studienverlauf extraintestinale Manifestationen neu aufgetreten sind, die in die Auswertungen in Modul 4 A somit nicht eingehen. Daher werden die vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt extraintestinale Manifestationen nicht zur Bewertung herangezogen.

Fisteln

Der Endpunkt Fisteln wird als patientenrelevant beurteilt. Die in Modul 4 A des Dossiers vorgelegte Operationalisierung als Anteil der Patientinnen und Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Studienbeginn und Verschluss aller drainierenden Hautfisteln zu Woche 52 ist jedoch nicht für die Nutzenbewertung geeignet. In die vorliegenden Auswertungen gehen nur Patientinnen und Patienten ein, bei denen bereits zu Studienbeginn drainierende Hautfisteln vorlagen. Die Auswertungen berücksichtigen somit keine Patientinnen und Patienten, bei denen drainierende Hautfisteln erst im Studienverlauf aufgetreten sind. Dies ist nicht sachgerecht. Vielmehr müssen alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingehen. Daher werden die vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt Fisteln nicht zur Bewertung herangezogen.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Der pU legt in Modul 4 A seines Dossiers Auswertungen zu Responderanalysen für eine Verbesserung zu Woche 52 um die jeweils präspezifizierten Schwellenwerte ≥ 8 Punkte und

≥ 9 Punkte vor, was jeweils 15,4 % und 17,3 % der Skalenspannweite von 52 Punkten entspricht. Zudem waren auch Verbesserungen um jeweils ≥ 6 oder ≥ 7 Punkte präspezifizierte Responsekriterien, die jedoch unterhalb 15 % der Skalenspannweite liegen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [19] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum FACIT-Fatigue entsprechen somit diesen Vorgaben. In der vorliegenden Situation mit zahlreichen präspezifizierten Responsekriterien wird zur Nutzenbewertung die Verbesserung um ≥ 8 Punkte herangezogen, da dieses Kriterium 15 % der Skalenspannweite am nächsten ist. Anzumerken ist, dass sich in der vorliegenden Datensituation das Ausmaß der Effekte nicht zwischen den Schwellenwerten von ≥ 8 Punkten und ≥ 9 Punkten unterscheidet.

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Frage 6)

Der WPAI-CD ist ein Fragebogen zur Messung der Beeinträchtigung von Arbeitsproduktivität und Aktivitäten außerhalb der Arbeit aufgrund von Morbus Crohn [20,21]. Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen zu der einzelnen Frage 6 des WPAI-CD zur Erhebung der Einschränkungen der täglichen Aktivität aufgrund von Morbus Crohn vor. Diese Frage misst die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten in den letzten 7 Tagen auf einer Skala von 0 bis 10 und ist augenscheinlich invalide.

Die vorliegenden Auswertungen zum WPAI-CD sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet. In die Auswertungen gehen nur Patientinnen und Patienten ein, die zu Studienbeginn berufstätig waren. Dies sind in der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation 61 % vs. 55 % und in der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation 58 % vs. 55 % der Patientinnen und Patienten. Somit wird ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten in den Auswertungen nicht berücksichtigt. Daher werden die vorgelegten Auswertungen zum WPAI-CD nicht herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ-Gesamtscore und SF-36) sowie Darmsymptome und systemische Symptome (IBDQ-Symptomskalen)

Der pU legt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität Auswertungen zu IBDQ-Gesamtscore und SF-36 vor, wobei der IBDQ auch Symptomskalen zu Darmsymptomen und systemischen Symptomen umfasst. Bezogen auf den IBDQ-Gesamtscore gibt der pU in Modul 4 A an, Responderanalysen zum post hoc festgelegten Schwellenwert einer Verbesserung um ≥ 15 % darzustellen, beschreibt jedoch nicht, welche Punktzahl diesem Schwellenwert zugrunde liegt. Da der pU die Skalenspannweite der einzelnen Domänen korrekt angibt, wird anhand der Skalenspannweite des IBDQ-Gesamtscores von 32 bis 224 Punkten davon ausgegangen, dass dem Schwellenwert von 15 % eine Punktzahl von 28,8 Punkten zugrunde liegt. Wie in den

Allgemeinen Methoden des Instituts [19] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum IBDQ entsprechen somit den Vorgaben des Methodenpapiers und werden zur Nutzenbewertung herangezogen.

Die Symptomskalen des IBDQ umfassen 10 Fragen zu Darmsymptomen und 5 Fragen zu systemischen Symptomen, die patientenrelevante Aspekte der Erkrankung abdecken, darunter Inkontinenz, Blähungen, Blutungen, Bauchkrämpfe, Übelkeit, Unwohlsein und Schlafstörungen. Diese Skalen bilden somit mehr Symptome von Morbus Crohn ab als die oben aufgeführten einfachen Symptomskalen CDAI-SF, CDAI-AP und Urgency NRS. Die Symptomskalen des IBDQ bieten somit ein umfassenderes Bild der Symptomatik und werden daher in der vorliegenden Datensituation zusätzlich zum Gesamtscore des IBDQ, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität abbildet, zur Beurteilung der Symptomatik herangezogen.

Allgemeinbefinden (CDAI-GWB)

Der CDAI-GWB ist eine patientenberichtete 1-Item-Skala zur Erfassung des Allgemeinbefindens anhand einer 5-Punkte Skala (0 = insgesamt gut, 1 = etwas unter Durchschnitt, 2 = schlecht, 3 = sehr schlecht, 4 = furchtbar) [22]. Zur Berechnung des tagesdurchschnittlichen Allgemeinbefindens werden die Werte über einen Zeitraum von 7 Tagen gemittelt. In Modul 4 A legt der pU für den CDAI-GWB Auswertungen zu 1 post hoc durchgeführten Responderanalyse für die Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite) zu Woche 52 vor.

Die Erhebung des CDAI-GWB war gemäß Studienplanung präspezifiziert als Komponente des CDAI, jedoch nicht als eigenständiger Endpunkt. Da in der Studie VIVID-1 eine präspezifizierte Erhebung der Endpunkte Gesundheitszustand (mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels IBDQ-Gesamtscore und SF-36, siehe unten) erfolgte, die sich mit dem Konstrukt des Allgemeinbefindens inhaltlich überlappen, werden die post hoc durchgeführten Auswertungen des CDAI-GWB in der vorliegenden Datensituation nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Morbus-Crohn-assoziierte Operationen

In Modul 4 A ist nicht beschrieben, welche Ereignisse in den Endpunkt Morbus-Crohn-assoziierte Operationen eingehen. Der pU verweist in Modul 4 A diesbezüglich auf den Prüfbogen (CRF). Aus diesem geht hervor, dass in die vorliegende Operationalisierung des Endpunkts Eingriffe deutlich unterschiedlicher Schweregrade eingehen: Einerseits fallen darunter schwerwiegende Eingriffe (wie eine Darmresektion), die mit einem schweren

Krankheitsverlauf und potenziell schweren Folgekomplikationen assoziiert sind; andererseits gehören dazu auch weniger schwerwiegende Eingriffe (wie ein operativer Fistelverschluss), die zur Behandlung akuter Symptome erfolgen. Die Zusammenfassung derart unterschiedlicher Ereignisse ist nicht sinnvoll. Daher wird der Endpunkt in der vorgelegten Operationalisierung nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Depressionen

Zur Bewertung von Depressionen, erhoben mittels Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS-SR16), legt der pU Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des QIDS-SR16-Gesamtscores um mindestens 4,05 Punkte (entspricht $\geq 15\%$ der Skalenspannweite von 0 bis 27) zu Woche 52 vor. Diese Auswertungen werden nicht zur Bewertung herangezogen. Bei der Depression handelt es sich um eine Komorbidität der Erkrankung Morbus Crohn [9]. Damit ist die Bewertung von Depression nicht primär der Gegenstand der vorliegenden Bewertung. Die Bewertung psychischer Belastungen durch die Erkrankungen und die Therapie ist jedoch ein relevanter Teil der Bewertung. Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt ein geeignetes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität IBDQ (siehe oben) vor, welches auch Aspekte von psychischer Gesundheit erfasst. Wie oben beschreiben, werden die Auswertungen zum IBDQ-Gesamtscore zur Bewertung herangezogen.

Gesundheitszustand erhoben mittels PGRS und PGIC

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zu den patientenberichteten 1-Item-Skalen Patient Global Rating of Severity (PGRS) und Patient Global Impression of Change (PGIC) vor. Allerdings finden sich in den Studienunterlagen keine Angaben zum Wortlaut der gestellten Frage. Ohne Kenntnis des konkreten Wortlauts der Frage sind jedoch die Beurteilung des erfassten Endpunkts sowie die Bewertung der Validität des Instruments nicht möglich. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse zu PGRS und PGIC nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Dessen ungeachtet zeigen die Ergebnisse der in Modul 4 A vorgelegten, grundsätzlich relevanten Responderanalysen für PGRS und PGIC keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Der pU legt Analysen zu UEs und SUEs jeweils einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse vor. In der vorliegenden Datensituation können die Gesamtraten inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse herangezogen werden, weil nicht davon ausgegangen wird, dass durch den Eingang erkrankungsbezogener Ereignisse relevante Effekte bei Nebenwirkungen überdeckt werden (siehe I Anhang B). Die hohen Anteile potenziell erkrankungsbezogener Ereignisse werden jedoch bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2.2).

Operationalisierung des Endpunkts Infektionen

Der Endpunkt Infektionen war in der Studie VIVID-1 ein präspezifiziertes unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (UESI) und operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC] gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA], UEs). Zur Nutzenbewertung wird die Operationalisierung des Endpunkts als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) herangezogen.

Für die Nutzenbewertung relevante weitere spezifische UEs wurden nicht identifiziert.

I 4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab

Studie	Studienebene	Endpunkte													
		Gesamtmortalität ^a	Kortikosteroidfreie klinische Remission (PRO2)	Darmsymptome, systemische Symptome (IBDQ)	Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS)	Extraintestinale Manifestationen	Fisteln	Fatigue (FACIT Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ, SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen ^b	Weitere spezifische UEs
VIVID-1	N	H ^c	H ^d	H ^d	H ^d	– ^e	– ^e	H ^d	H ^d	– ^e	H ^d	H ^{c, f}	N ^g	H ^c	–

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
 b. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)
 c. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
 d. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten, die möglicherweise nicht adäquat ersetzt wurden
 e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung
 f. In den Endpunkt gehen auch erkrankungsbezogene Ereignisse ein (siehe Abschnitt I 4.2.1).
 g. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe folgenden Fließtext).

AP: abdominale Schmerzen; CDAl: Crohn’s Disease Activity Index; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; H: hoch; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; N: niedrig; NRS: Numerical Rating Scale; PRO2: Patient-reported Outcome 2 (Abdominal Pain and Stool Frequency); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: Short Form – 36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn’s Disease

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer dem Endpunkt Abbruch wegen UEs als hoch eingestuft.

Für die Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, für die geeignete Daten vorliegen, liegt das hohe Verzerrungspotenzial in einem hohen Anteil fehlender Werte zu Woche 52 begründet. Möglicherweise wurden dabei fehlende Werte nicht adäquat ersetzt. In der Teilpopulation der Fragestellung 1 lagen je nach Endpunkt zwischen etwa 13 % und 16 % fehlende Werte vor, die ersetzt wurden. In der Teilpopulation der Fragestellung 2 lagen die Anteile der ersetzten Werte je nach Endpunkt zwischen 16 % und 20 %. Der Großteil der fehlenden Werte entstand in beiden Teilpopulationen aufgrund von Behandlungsabbrüchen, da gemäß Studienplanung nach einem Behandlungsabbruch für diese Endpunkte keine weiteren Erhebungen mehr stattfanden. Der pU adressiert die fehlenden Werte in der Hauptanalyse seiner Auswertungen, wie präspezifiziert, durch Ersetzung mittels Non-Responder-Imputation (NRI). D. h., für Patientinnen und Patienten mit fehlendem Wert zu Woche 52 wird angenommen, dass für den entsprechenden Endpunkt zu Woche 52 kein Ereignis aufgetreten ist.

Die Annahme des pU, dass bei Patientinnen und Patienten ohne Wert zu Woche 52 kein Ereignis eingetreten ist, ist nur teilweise überprüfbar. Angaben zum Ansprechen vor Behandlungsabbruch bei Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten liegen nicht vor. Aus Modul 4 A geht jedoch hervor, dass 13 % vs. 10 % (Fragestellung 1) bzw. 27 % vs. 39 % (Fragestellung 2) der Patientinnen und Patienten, die die Studienbehandlung bis Woche 52 abgebrochen haben, dies aufgrund fehlender Wirksamkeit getan haben. Ein weiterer häufiger Grund für einen Therapieabbruch in beiden Teilpopulationen war Patientenwunsch (30 % vs. 43 % [Fragestellung 1] bzw. 31 % vs. 26 % [Fragestellung 2]). Es ist jedoch unklar, ob sich Patientinnen und Patienten aufgrund unzureichender Wirksamkeit der erhaltenen Therapien für einen Therapieabbruch entscheiden haben. Insgesamt sind die Analysen auf Basis von Ersetzung mittels NRI aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte mit Unsicherheit behaftet.

Zusätzlich legt der pU Sensitivitätsanalysen ohne Ersetzung fehlender Werte vor. Diese Auswertungen werden nicht herangezogen, da die NRI-Analysen prädefiniert waren und sie trotz ihres beschriebenen Mangels ein besseres Verfahren zum Umgang mit fehlenden Werten darstellen als die Sensitivitätsanalysen ohne Ersetzung, da Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten in diese nicht eingehen.

Für die Endpunkte SUEs und Infektionen wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Grund dafür sind jeweils unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen, da diese Endpunkte nach Behandlungsabbruch nicht für die gesamte Studiendauer weiterbeobachtet wurden. Zwar waren 2 Abschlussvisiten je 4 Wochen und 12 bis 16 Wochen nach einem Behandlungsabbruch vorgesehen. Die meisten Behandlungsabbrüche fanden jedoch zu einem frühen Zeitpunkt (vor Woche 40) statt, sodass

die Nachbeobachtung im Rahmen der Abschlussvisiten nicht ausreicht, um den gesamten Studienzeitraum abzudecken. Für den Endpunkt SUEs ist ein weiterer Grund für das hohe endpunktspezifische Verzerrungspotenzial, dass hohe Anteile potenziell erkrankungsbezogener Ereignisse (insbesondere SUEs der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; siehe Tabelle 24 und Tabelle 27) in die vorgelegten Analysen eingehen (siehe Abschnitt I 4.2.1).

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt, da ein hoher Anteil von Therapieabbrüchen aus anderen Gründen als UEs vorliegt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Wie viele UEs dies betrifft, ist nicht abschätzbar.

Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Kortikosteroidtherapie

Gemäß Studienplanung der Studie VIVID-1 sollten Patientinnen und Patienten, bei denen während der Studie eine Einnahme von Kortikosteroiden initiiert wurde oder eine Kortikosteroidtherapie über das individuelle Niveau zu Studienbeginn hinaus erfolgte, in allen Wirksamkeitsendpunkten als Non-Responder gewertet werden. Eine Initiierung einer Kortikosteroidtherapie oder eine Erhöhung der Dosis von Kortikosteroiden können im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch Teil der Therapiestrategie sein und führten in der Studie VIVID-1 auch nicht zwangsläufig zum Abbruch der Studienmedikation. In Modul 4 A seines Dossiers legt der pU abweichend von dieser Präspezifikation Auswertungen vor, in die Patientinnen und Patienten mit Neueinleitung oder Dosiserhöhung von Kortikosteroiden gegenüber Studienbeginn mit den tatsächlich erhobenen Werten und somit ohne Imputation eingehen. Dieses Vorgehen ist adäquat.

Analog sollten gemäß Studienplanung auch Patientinnen und Patienten mit Neueinleitung oder Dosiserhöhung von Immunsuppressiva (6-MP, AZA und /oder MTX) in allen Wirksamkeitsendpunkten als Non-Responder gewertet werden. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Neueinleitung von Immunsuppressiva in der Studie ist jedoch niedrig und in beiden Armen ausgeglichen (siehe Tabelle 9 und Tabelle 17). Ebenso geht aus den Angaben in Modul 4 A hervor, dass der Anteil ersetzter Werte aus anderen Gründen als Behandlungsabbruch in beiden Studienarmen niedrig und weitgehend ausgeglichen ist. Daher wird insgesamt nicht davon ausgegangen, dass sich dies in relevantem Ausmaß auf die Ergebnisse auswirkt.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Auf Basis der Studie VIVID-1 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

I 4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Mirikizumab mit Ustekinumab bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Mirikizumab		Ustekinumab		Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
VIVID-1					
Mortalität (Woche 52)					
Gesamtmortalität ^b	331	0 (0)	164	1 (0,6)	–
Morbidität (Woche 52)					
kortikosteroidfreie klinische Remission (PRO2) ^c	331	151 (45,6)	164	71 (43,3)	1,04 [0,84; 1,29]; 0,691
Stuhlfrequenz (CDAI-SF)				keine geeigneten Daten ^d	
abdominale Schmerzen (CDAI-AP)				keine geeigneten Daten ^d	
<i>klinische Remission (PRO-2)^c (ergänzend dargestellt)</i>	331	182 (55,0)	164	83 (50,6)	1,08 [0,90; 1,29]; 0,411
Darmsymptome (IBDQ – Verbesserung ^f)	331	225 (68,0)	164	108 (65,9)	1,02 [0,89; 1,16]; 0,774
systemische Symptome (IBDQ – Verbesserung ^g)	331	196 (59,2)	164	98 (59,8)	0,98 [0,84; 1,14]; 0,769
Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS) ^h	331	132 (39,9)	164	61 (37,2)	1,06 [0,83; 1,35]; 0,629
extraintestinale Manifestationen				keine geeigneten Daten ^d	
Fisteln				keine geeigneten Daten ^d	
Fatigue (FACIT-Fatigue – Verbesserung ⁱ)	331	139 (42,0)	164	73 (44,5)	0,93 [0,75; 1,14]; 0,490
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung ^j)	331	171 (51,7)	164	89 (54,3)	0,94 [0,79; 1,12]; 0,499
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI- CD Item 6)				keine geeigneten Daten ^d	

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Mirikizumab		Ustekinumab		Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Woche 52)					
IBDQ-Gesamtscore (Verbesserung ^k)	331	207 (62,5)	164	98 (59,8)	1,03 [0,89; 1,20]; 0,659
Darmsymptome ^f	331	225 (68,0)	164	108 (65,9)	1,02 [0,89; 1,16]; –
systemische Symptome ^g	331	196 (59,2)	164	98 (59,8)	0,98 [0,84; 1,14]; –
emotionale Funktion ^k	331	184 (55,6)	164	89 (54,3)	1,01 [0,85; 1,20]; –
soziale Funktion ^k	331	203 (61,3)	164	104 (63,4)	0,96 [0,83; 1,10]; –
SF-36 – Verbesserung ^l					
körperlicher Summenscore (PCS)	331	152 (45,9)	164	71 (43,3)	1,05 [0,85; 1,29]; 0,656
psychischer Summenscore (MCS)	331	96 (29,0)	164	51 (31,1)	0,92 [0,70; 1,22]; 0,581
Nebenwirkungen (Woche 52)					
UEs (ergänzend dargestellt)	331	245 (74,0)	164	118 (72,0)	–
SUEs	331	22 (6,6)	164	14 (8,5)	0,78 [0,41; 1,48]; 0,465 ^m
Abbruch wegen UEs	331	20 (6,0)	164	4 (2,4)	2,48 [0,86; 7,13]; 0,117 ^m
Infektionen ⁿ	331	131 (39,6)	164	51 (31,1)	1,27 [0,98; 1,66]; 0,075 ^m

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Mirikizumab		Ustekinumab		Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. RR stratifiziert nach SES-CD Gesamtscore zu Studienbeginn (< 12 Punkte vs. ≥ 12 Punkte) und entweder CDAI-SF ≥ 7 Punkte und / oder CDAI-AP ≥ 2,5 Punkte zu Studienbeginn (ja vs. nein / unbekannt) mit zugehörigem 95 %-KI nach Mantel-Haenszel-Sato-Methode und p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests</p> <p>b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>c. prädefiniert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit ungewichteter tagesdurchschnittlicher SF ≤ 3 und ungewichteten tagesdurchschnittlichen AP ≤ 1 zu Woche 52. Gleichzeitig galt, dass beide Werte zu Woche 52 nicht schlechter sein durften als zu Studienbeginn. Für die kortikosteroidfreie klinische Remission galt zusätzlich, dass die Patientinnen und Patienten zwischen Woche 40 und 52 nicht mit Kortikosteroiden behandelt worden sein durften.</p> <p>d. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>e. definiert als CDAI-AP-Score = 0</p> <p>f. Eine Zunahme des Scores um ≥ 9 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 10 bis 70).</p> <p>g. Eine Zunahme des Scores um ≥ 4,5 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 5 bis 35).</p> <p>h. definiert als Urgency NRS-Score ≤ 2</p> <p>i. Eine Zunahme des Scores um ≥ 8 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 52).</p> <p>j. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>k. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skalen: 32 bis 224 [Gesamtscore] bzw. 12 bis 84 [emotionale Funktion] bzw. 5 bis 35 [soziale Funktion]).</p> <p>l. Eine Zunahme des PCS um ≥ 9,4 Punkte bzw. des MCS um ≥ 9,6 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 7,3 bis 70,1 für PCS und 5,8 bis 69,9 für MCS; ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009 [23]).</p> <p>m. RR ohne Berücksichtigung von Stratifizierungsfaktoren, 95 %-KI nach Wald und p-Wert des exakten Tests nach Fisher</p> <p>n. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)</p> <p>AP: abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MCS: psychischer Summenscore; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; PCS: körperlicher Summenscore; PRO2: Patient-reported Outcome 2 (Abdominal Pain and Stool Frequency); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.2).

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Kortikosteroidfreie klinische Remission (PRO2), Darmsymptome (IBDQ), systemische Symptome (IBDQ), Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS), Fatigue (FACIT Fatigue) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte kortikosteroidfreie klinische Remission (erhoben mittels PRO2), Darmsymptome und systemische Symptome (erhoben jeweils mittels IBDQ), Remission des imperativen Stuhldrangs (erhoben mittels Urgency NRS), Fatigue (erhoben mittels FACIT Fatigue) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Extraintestinale Manifestationen, Fisteln und Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)

Für die Endpunkte extraintestinale Manifestationen, Fisteln und Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI-CD Item 6) liegen jeweils keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

IBDQ-Gesamtscore, SF-36 körperlicher Summenscore (PCS) und SF-36 psychischer Summenscore (MCS)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels IBDQ und SF-36) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen (UEs)

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen (UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

I 4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (<40 vs. ≥40 Jahre); der vom pU ebenfalls vorgelegte Trennpunkt < 65 vs. ≥ 65 Jahre ist grundsätzlich ebenfalls geeignet, jedoch wird in der vorliegenden Datensituation der Trennpunkt < 40 vs. ≥ 40 Jahre herangezogen, da die relevante Teilpopulation nur wenige Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren umfasst (siehe Abschnitt I 4.1.1)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn (< 300 / ≥ 300)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die Endpunkte, für die geeignete Daten vorliegen, wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation identifiziert.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [19].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 4.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Mirikizumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 vs. 0,6 RR: n. b.; p = n. b.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
kortikosteroidfreie klinische Remission (PRO2)	45,6 vs. 43,3 RR: 1,04 [0,84; 1,29]; p = 0,691	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Darmsymptome (IBDQ – Verbesserung)	68,0 vs. 65,9 RR: 1,02 [0,89; 1,16]; p = 0,774	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
systemische Symptome (IBDQ – Verbesserung)	59,2 vs. 59,8 RR: 0,98 [0,84; 1,14]; p = 0,769	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS)	39,9 vs. 37,2 RR: 1,06 [0,83; 1,35]; p = 0,629	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
extraintestinale Manifestationen	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fisteln	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FACIT Fatigue – Verbesserung)	42,0 vs. 44,5 RR: 0,93 [0,75; 1,14]; p = 0,490	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung)	51,7 vs. 54,3 RR: 0,94 [0,79; 1,12]; p = 0,499	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Mirikizumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
IBDQ-Gesamtscore (Verbesserung)	62,5 vs. 59,8 RR: 1,03 [0,89; 1,20]; p = 0,659	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SF-36 körperlicher Summenscore (PCS – Verbesserung)	45,9 vs. 43,3 RR: 1,05 [0,85; 1,29]; p = 0,656	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SF-36 psychischer Summenscore (MCS – Verbesserung)	29,0 vs. 31,1 RR: 0,92 [0,70; 1,22]; p = 0,581	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	6,6 vs. 8,5 RR: 0,78 [0,41; 1,48]; p = 0,465	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	6,0 vs. 2,4 RR: 2,48 [0,86; 7,13]; p = 0,117	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen (UEs)	39,6 vs. 31,1 RR: 1,27 [0,98; 1,66]; p = 0,075	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o) c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung AP: abdominale Schmerzen; CDAl: Crohn's Disease Activity Index; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; MCS: psychischer Summenscore; NRS: Numerical Rating Scale; PCS: körperlicher Summenscore; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RR: relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease		

I 4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Für die Endpunkte extraintestinale Manifestationen, Fisteln und Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6) liegen keine geeigneten Daten vor.	
WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease	

Für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung zeigen sich in der relevanten Teilpopulation weder positive noch negative Effekte von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab. Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU, der für diese Fragestellung ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

I 5 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Nichteignung eines Biologikums

I 5.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 2)

Zu fragestellungsübergreifenden Charakteristika der Studie VIVID-1 siehe Abschnitt I 3.2.

I 5.1.1 Patientencharakteristika

Tabelle 16 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Mirikizumab N = 300	Ustekinumab N = 145
VIVID-1		
Alter [Jahre], MW (SD)	36 (13)	36 (12)
Geschlecht [w / m], %	40 / 60	55 / 45
Region, n (%)		
Europa	114 (38 ^a)	50 (34 ^a)
Nordamerika	54 (18)	26 (18)
andere	132 (44 ^a)	69 (48 ^a)
Asien	105 (35)	56 (39)
Zentral- oder Südamerika	24 (8)	13 (9)
Australien	3 (1) ^a	0 (0) ^a
Zeit seit Diagnose des Morbus Crohn [Monate], MW (SD)	9,3 (9,1)	9,3 (8,5)
Krankheitslokalisation, n (%)		
Kolon isoliert	120 (40)	59 (41)
Ileum isoliert	32 (11)	6 (4)
Ileokolon	148 (49)	80 (55)
SES-CD-Gesamtscore zu Studienbeginn, MW (SD)	13,8 (6,9)	14,5 (6,8)
CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn		
MW (SD)	327,8 (88,9)	326,7 (95,8)
< 220, n (%)	29 (10 ^a)	12 (8 ^a)
≥ 220 bis < 450, n (%)	244 (83 ^a)	119 (83 ^a)
≥ 450, n (%)	20 (7 ^a)	12 (8 ^a)
durchschnittliche Stuhlfrequenz (CDAI-SF) zu Studienbeginn, MW (SD)	6,0 (3,4)	6,0 (3,2)
durchschnittliche abdominelle Schmerzen (CDAI-AP) zu Studienbeginn, MW (SD)	2,1 (0,6)	2,0 (0,7)
durchschnittlicher imperativer Stuhldrang (Urgency NRS) zu Studienbeginn, MW (SD)	6,7 (2,2)	6,5 (2,2)

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Mirikizumab N = 300	Ustekinumab N = 145
IBDQ-Gesamtscore zu Studienbeginn, MW (SD)	127,5 (32,7)	126,5 (34,9)
IBDQ Darmsymptome zu Studienbeginn, MW (SD)	37,8 (9,5)	37,3 (9,9)
IBDQ systemische Symptome zu Studienbeginn, MW (SD)	17,6 (5,6)	17,7 (5,8)
SF-36 zu Studienbeginn, MW (SD)		
körperlicher Summenscore (PCS)	39,2 (8,0)	38,8 (7,9)
psychischer Summenscore (MCS)	44,4 (10,7)	45,0 (10,5)
Versagen der Vortherapie, n (%)		
von Kortikosteroiden	73 (24)	37 (26)
von Immunsuppressiva	130 (43)	53 (37)
von TNF- α -Antagonisten	282 (94)	139 (96)
von Integrin-Inhibitoren	71 (24)	31 (21)
Anzahl der Biologika-Therapien, die versagt haben, n (%)		
1	192 (64)	97 (67)
2	83 (28)	42 (29)
> 2	25 (8)	6 (4)
Therapieabbruch in der Doppelblindphase, n (%) ^b	48 (16)	23 (16)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a. eigene Berechnung b. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Entscheidung der Patientin / des Patienten (5 % vs. 4 %), fehlende Wirksamkeit (4 % vs. 6 %) und UEs (4 % vs. 3 %). Die Therapie der Doppelblindphase wie geplant beendet haben 252 vs. 122 der Patientinnen und Patienten. CDAI: Crohn's Disease Activity Index; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MCS: psychischer Summenscore; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PCS: körperlicher Summenscore; SD: Standardabweichung; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF-36: Short Form-36 Health Survey; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn der Studie VIVID-1 sind für die relevante Teilpopulation zwischen den beiden Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 36 Jahre alt, wobei mit 4,3 % vs. 2,8 % nur ein geringer Anteil \geq 65 Jahre alt war. Auffällig ist, dass in der Teilpopulation der Fragestellung 2 wesentlich weniger Patientinnen und Patienten aus der Region Europa kamen als in der Fragestellung 1: lediglich etwa 38 % vs. 34 %, während es in der Fragestellung 1 etwa 68 % vs. 74 % waren (siehe Abschnitt I 4.1.1). Der pU diskutiert diese Unterschiede zwischen den Teilpopulationen nicht, die Gründe sind somit unklar. In diesem Zusammenhang ist ebenfalls

auffällig, dass sich in der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation für viele Endpunkte gleichgerichtete Subgruppeneffekte abhängig von dem Merkmal geografische Region zeigen. Ähnlich verhält es sich für das Merkmal Abstammung / ethnische Zugehörigkeit. Dies wird weiter im Abschnitt I 5.2.4 diskutiert.

Die tagesdurchschnittliche Stuhlfrequenz lag im Mittel bei etwa 6 und die abdominalen Schmerzen bei ungefähr einem Wert von 2 (Wertebereich 0 = keine bis 3 = starke Schmerzen). Der CDAI-Gesamtscore lag bei etwa 83 % der Patientinnen und Patienten im Bereich von ≥ 220 bis < 450 . In der Vortherapie hatte bei 94 % vs. 96 % eine Behandlung mit TNF- α -Antagonisten und bei 24 % vs. 21 % eine Behandlung mit Integrin-Inhibitoren versagt, wobei bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten bislang nur 1 Biologika-Therapien versagt hatte.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch war mit etwa 16 % in beiden Studienarmen ausgeglichen, wobei die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch Patientenwunsch, fehlende Wirksamkeit oder unerwünschte Ereignisse waren. Zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch liegen keine Angaben vor.

I 5.1.2 Begleitbehandlungen

Der pU stellt in seinem Dossier dar, bei welchem Anteil der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation der Studie VIVID-1 eine Begleittherapie mit Kortikosteroiden und / oder Immunsuppressiva zu Studienbeginn oder im Studienverlauf eingesetzt wurde (Tabelle 17).

Tabelle 17: Angaben zu Begleittherapien mit Kortikosteroiden und / oder Immunsuppressiva – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)

Studie Zeitpunkt Wirkstoffklasse	Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie, n (%)	
	Mirikizumab N = 300	Ustekinumab N = 145
VIVID-1		
Begleittherapien zu Studienbeginn		
Kortikosteroide ^a	76 (25,3) ^b	39 (26,9) ^b
Immunsuppressiva ^c	66 (22,0) ^b	39 (26,9) ^b
Kortikosteroide ^a und Immunsuppressiva ^b	14 (4,7)	7 (4,8)
weder Kortikosteroide ^a noch Immunsuppressiva ^c	172 (57,3)	74 (51,0)
Begleittherapien während der Studie		
Kortikosteroide ^a	100 (33,3) ^b	49 (33,8) ^b
lokal wirksame Kortikosteroide	21 (7,0)	10 (6,9)
Budesonid	21 (7,0)	10 (6,9)
Beclometason	1 (0,3)	0 (0)
Immunsuppressiva ^c	67 (22,3) ^b	40 (27,6) ^b
Kortikosteroide ^a und Immunsuppressiva ^c	22 (7,3)	12 (8,3)
weder Kortikosteroide ^a noch Immunsuppressiva ^c	155 (51,7)	68 (46,9)
a. Lokal applizierte Kortikosteroide (z. B. inhalative, intranasale, intraartikuläre oder topische Kortikosteroide), die nicht zur Behandlung des Morbus Crohn eingesetzt wurden, gingen nicht in die Berechnung ein.		
b. eigene Berechnung		
c. zum Beispiel Azathioprin (AZA), 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Methotrexat (MTX)		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine Begleittherapie mit Kortikosteroiden und / oder Immunsuppressiva erhielten, ist zwischen den Studienarmen ausgeglichen. Auch im Studienverlauf wurden Begleittherapien in beiden Studienarmen etwa gleich häufig eingesetzt, wobei etwa 34 % der Patientinnen und Patienten beider Arme im Studienverlauf eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden erhielten.

I 5.1.3 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) für die Studie VIVID-1 ist in Tabelle 10 in Abschnitt I 4.1.3 beschrieben und wird als niedrig eingestuft.

I 5.1.4 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Einschätzung des pU zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt I 4.1.4 wiedergegeben.

I 5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

Die patientenrelevanten Endpunkte, die in die Bewertung eingehen sollten, sind für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 identisch und sind Abschnitt I 4.2.1 zu entnehmen. Die in diesem Abschnitt dargestellte Matrix der Endpunkte (Tabelle 11) zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

I 5.2.2 Verzerrungspotenzial

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial unterscheidet sich nicht zwischen Fragestellung 1 und Fragestellung 2 und ist daher Abschnitt I 4.2.2 zu entnehmen. Auf Basis der Studie VIVID-1 können auch in der Fragestellung 2 für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

I 5.2.3 Ergebnisse

Tabelle 18 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Mirikizumab mit Ustekinumab bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 18: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Mirikizumab		Ustekinumab		Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
VIVID-1					
Mortalität (Woche 52)					
Gesamtmortalität ^b	300	0 (0)	145	0 (0)	–
Morbidität (Woche 52)					
kortikosteroidfreie klinische Remission (PRO2) ^c	300	118 (39,3)	145	51 (35,2)	1,12 [0,87; 1,46]; 0,367
Stuhlfrequenz (CDAI-SF)				keine geeigneten Daten ^d	
abdominale Schmerzen (CDAI-AP)				keine geeigneten Daten ^d	
<i>klinische Remission (PRO-2)^c (ergänzend dargestellt)</i>	300	152 (50,7)	145	67 (46,2)	1,10 [0,90; 1,36]; 0,341
Darmsymptome (IBDQ – Verbesserung ^f)	300	197 (65,7)	145	90 (62,1)	1,06 [0,91; 1,23]; 0,431
systemische Symptome (IBDQ – Verbesserung ^g)	300	165 (55,0)	145	67 (46,2)	1,20 [0,98; 1,47]; 0,073
Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS) ^h	300	119 (39,7)	145	42 (29,0)	1,38 [1,03; 1,85]; 0,024
extraintestinale Manifestationen				keine geeigneten Daten ^d	
Fisteln				keine geeigneten Daten ^d	
Fatigue (FACIT-Fatigue – Verbesserung ⁱ)	300	109 (36,3)	145	44 (30,3)	1,22 [0,91; 1,62]; 0,170
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung ^j)	300	157 (52,3)	145	64 (44,1)	1,20 [0,97; 1,48]; 0,086
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI- CD Item 6)				keine geeigneten Daten ^d	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Woche 52)					
IBDQ-Gesamtscore (Verbesserung ^k)	300	167 (55,7)	145	75 (51,7)	1,08 [0,90; 1,31]; 0,390
Darmsymptome ^f	300	197 (65,7)	145	90 (62,1)	1,06 [0,91; 1,23]; –
systemische Symptome ^g	300	165 (55,0)	145	67 (46,2)	1,20 [0,98; 1,47]; –
emotionale Funktion ^k	300	142 (47,3)	145	66 (45,5)	1,05 [0,85; 1,30]; –
soziale Funktion ^k	300	161 (53,7)	145	76 (52,4)	1,03 [0,86; 1,24]; –
SF-36 – Verbesserung ^l					
körperlicher Summenscore (PCS)	300	129 (43,0)	145	60 (41,4)	1,05 [0,83; 1,33]; 0,669
psychischer Summenscore (MCS)	300	76 (25,3)	145	36 (24,8)	1,02 [0,72; 1,45]; 0,901

Tabelle 18: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Mirikizumab		Ustekinumab		Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen (Woche 52)					
UEs (ergänzend dargestellt)	299	250 (83,6)	145	121 (83,4)	–
SUEs	299	43 (14,4)	145	19 (13,1)	1,10 [0,66; 1,81]; 0,772 ^m
Abbruch wegen UEs	299	12 (4,0)	145	4 (2,8)	1,45 [0,48; 4,43]; 0,597 ^m
Infektionen ⁿ	299	130 (43,5)	145	79 (54,5)	0,80 [0,66; 0,97]; 0,033 ^m

a. RR stratifiziert nach SES-CD Gesamtscore zu Studienbeginn (< 12 Punkte vs. ≥ 12 Punkte) und entweder CDAI-SF ≥ 7 Punkte und / oder CDAI-AP ≥ 2,5 Punkte zu Studienbeginn (ja vs. nein / unbekannt) mit zugehörigem 95 %-KI nach Mantel-Haenszel-Sato-Methode und p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests

b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.

c. prädefiniert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit ungewichteter tagesdurchschnittlicher SF ≤ 3 und ungewichteten tagesdurchschnittlichen AP ≤ 1 zu Woche 52. Gleichzeitig galt, dass beide Werte zu Woche 52 nicht schlechter sein durften als zu Studienbeginn. Für die kortikosteroidfreie klinische Remission galt zusätzlich, dass die Patientinnen und Patienten zwischen Woche 40 und 52 nicht mit Kortikosteroiden behandelt worden sein durften.

d. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung

e. definiert als CDAI-AP-Score = 0

f. Eine Zunahme des Scores um ≥ 9 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 10 bis 70).

g. Eine Zunahme des Scores um ≥ 4,5 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 5 bis 35).

h. definiert als Urgency NRS-Score ≤ 2

i. Eine Zunahme des Scores um ≥ 8 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 52).

j. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

k. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skalen: 32 bis 224 [Gesamtscore] bzw. 12 bis 84 [emotionale Funktion] bzw. 5 bis 35 [soziale Funktion]).

l. Eine Zunahme des PCS um ≥ 9,4 Punkte bzw. des MCS um ≥ 9,6 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 7,3 bis 70,1 für PCS und 5,8 bis 69,9 für MCS; ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009 [23]).

m. RR ohne Berücksichtigung von Stratifizierungsfaktoren, 95 %-KI nach Wald und p-Wert des exakten Tests nach Fisher

n. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)

Tabelle 18: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Mirikizumab		Ustekinumab		Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
AP: abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MCS: psychischer Summenscore; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; NRS: Numerical Rating Scale; PCS: körperlicher Summenscore; PRO2: Patient-reported Outcome 2 (Abdominal Pain and Stool Frequency); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.2).

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Kortikosteroidfreie klinische Remission (PRO2), Darmsymptome (IBDQ), Fatigue (FACIT Fatigue) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte kortikosteroidfreie klinische Remission (erhoben mittels PRO2), Darmsymptome (erhoben mittels IBDQ), Fatigue (erhoben mittels FACIT Fatigue) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Extraintestinale Manifestationen, Fisteln und Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)

Für die Endpunkte extraintestinale Manifestationen, Fisteln und Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI-CD Item 6) liegen jeweils keine geeigneten Daten vor (zur Begründung

siehe Abschnitt I 4.2.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS)

Für den Endpunkt Remission des imperativen Stuhldrangs (erhoben mittels Urgency NRS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt I 5.3.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Systemische Symptome (IBDQ)

Für den Endpunkt systemische Symptome (erhoben mittels IBDQ) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn vor (siehe Abschnitt I 5.2.4). Für Patientinnen und Patienten mit CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn < 300 ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab. Für Patientinnen und Patienten mit CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn ≥ 300 ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen und Patienten mit CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn ≥ 300 nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

IBDQ-Gesamtscore, SF-36 körperlicher Summenscore (PCS) und SF-36 psychischer Summenscore (MCS)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels IBDQ und SF-36) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Infektionen (UEs)

Für den Endpunkt Infektionen (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings

für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt I 5.3.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

I 5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (<40 vs. ≥40 Jahre); der vom pU ebenfalls vorgelegte Trennpunkt < 65 vs. ≥ 65 Jahre ist grundsätzlich ebenfalls geeignet, jedoch wird in der vorliegenden Datensituation der Trennpunkt < 40 vs. ≥ 40 Jahre herangezogen, da die relevante Teilpopulation nur wenige Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren umfasst (siehe Abschnitt I 5.1.1)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn (< 300 / ≥ 300)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Mirikizumab		Ustekinumab		Mirikizumab vs. Ustekinumab	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
VIVID-1						
systemische Symptome (IBDQ – Verbesserung^b)						
CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn						
< 300	109	57 (52,3)	59	18 (30,5)	1,71 [1,12; 2,62]	0,009
≥ 300	184	106 (57,6)	84	49 (58,3)	0,99 [0,79; 1,23]	1,000
					Interaktion:	0,038 ^c
a. RR ohne Berücksichtigung von Stratifizierungsfaktoren, 95 %-KI nach Wald und p-Wert des exakten Tests nach Fisher b. Eine Zunahme des Scores um ≥ 4,5 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 5 bis 35). c. p-Wert der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenfaktor aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, Subgruppenfaktor, Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenfaktor, SES-CD Gesamtscore zu Studienbeginn (< 12 Punkte vs. ≥ 12 Punkte) und entweder CDAI-SF ≥ 7 Punkte und / oder CDAI-AP ≥ 2,5 Punkte zu Studienbeginn (ja vs. nein / unbekannt) AP: abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz						

Morbidity

Systemische Symptome (IBDQ)

Für den Endpunkt systemische Symptome (erhoben mittels IBDQ) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn < 300 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab für diese Patientengruppe.

Für Patientinnen und Patienten mit CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn ≥ 300 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zur Ustekinumab für diese Patientengruppe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Merkmal geografische Region

Die Verteilung der Patientinnen und Patienten, die innerhalb vs. außerhalb von Europa in die Studie eingeschlossen wurden, unterscheidet sich deutlich zwischen den Fragestellungen (siehe auch Abschnitte I 4.1.1 und I 5.1.1). Eine plausible Erklärung, weshalb in der Fragestellung 2 wesentlich weniger Patientinnen und Patienten in Europa eingeschlossen wurden als in der Fragestellung 1, liegt nicht vor. Aufgrund dieser deutlich ungleichen Verteilung wurden im Rahmen der vorliegenden Bewertung die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Merkmal geografische Region ergänzend betrachtet. In diesen zeigen sich zahlreiche signifikante Effektmodifikationen, welche fast alle zentralen Endpunkte betreffen. Dabei zeigen sich signifikante Vorteile ausschließlich in der Region „andere“, die zu etwa 80 % Patientinnen und Patienten in Asien umfasst (siehe Tabelle 16). Deshalb werden die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen zur Information in I Anhang C dargestellt. Sehr ähnlich wie beim Merkmal geografische Region verhält es sich mit dem Merkmal Abstammung / ethnische Zugehörigkeit (die entsprechenden Analysen werden nicht zusätzlich dargestellt; siehe Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.3.2.3.2). Es ist unklar, ob diese Subgruppeneffekte auf Unterschiede in der medizinischen Versorgung oder andere bspw. biologische Aspekte zurückzuführen sind. In der Fragestellung 1 liegen keine relevanten Effektmodifikationen durch das Merkmal geografische Region oder Abstammung / ethnische Zugehörigkeit vor.

I 5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [19].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 5.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 20).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Systemische Symptome (IBDQ)

Für systemische Symptome (IBDQ) lagen die Mittelwerte zu Studienbeginn im mittleren Bereich der Skalenspannweite (siehe Tabelle 16; Skalenspannweite: 5 bis 35). Der pU legt keine Informationen dazu vor, ab welchem Schwellenwert eine Einstufung als schwer / schwerwiegend besteht. Daher wird der Endpunkt Darmsymptome (IBDQ) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS)

Für imperativen Stuhldrang (Urgency NRS) lagen die Mittelwerte zu Studienbeginn im mittleren Bereich der Skalenspannweite (siehe Tabelle 16; Skalenspannweite: 0 bis 10). In der Literatur wird beschrieben, dass Patientinnen und Patienten überwiegend Werte von ≥ 8 Punkten als schwer bewerten [17]. Der pU legt keine Informationen dazu vor, ab welchem Schwellenwert eine Einstufung als schwer / schwerwiegend besteht. Daher wird der Endpunkt Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Mirikizumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 vs. 0 RR: n. b.; p = n. b.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
kortikosteroidfreie klinische Remission (PRO2)	39,3 vs. 35,2 RR: 1,12 [0,87; 1,46]; p = 0,367	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Darmsymptome (IBDQ – Verbesserung)	65,7 vs. 62,1 RR: 1,06 [0,91; 1,23]; p = 0,431	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
systemische Symptome (IBDQ – Verbesserung) CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn < 300	52,3 vs. 30,5 RR: 1,71 [1,12; 2,62]; RR: 0,58 [0,38; 0,89] ^d ; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
≥ 300	57,6 vs. 58,3 RR: 0,99 [0,79; 1,23]; p = 1,000	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS)	39,7 vs. 29,0 RR: 1,38 [1,03; 1,85]; RR: 0,72 [0,54; 0,97] ^d ; p = 0,024	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
extraintestinale Manifestationen	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fisteln	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FACIT Fatigue – Verbesserung)	36,3 vs. 30,3 RR: 1,22 [0,91; 1,62]; p = 0,170	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung)	52,3 vs. 44,1 RR: 1,20 [0,97; 1,48]; p = 0,086	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Mirikizumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
IBDQ-Gesamtscore (Verbesserung)	55,7 vs. 51,7 RR: 1,08 [0,90; 1,31]; p = 0,390	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SF-36 körperlicher Summenscore (PCS – Verbesserung)	43,0 vs. 41,4 RR: 1,05 [0,83; 1,33]; p = 0,669	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SF-36 psychischer Summenscore (MCS – Verbesserung)	25,3 vs. 24,8 RR: 1,02 [0,72; 1,45]; p = 0,901	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	14,4 vs. 13,1 RR: 1,10 [0,66; 1,81]; p = 0,772	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	4,0 vs. 2,8 RR: 1,45 [0,48; 4,43]; p = 0,597	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen (UEs)	43,5 vs. 54,5 RR: 0,80 [0,66; 0,97]; 0,033	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^e
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>AP: abdominale Schmerzen; CDAl: Crohn's Disease Activity Index; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MCS: psychischer Summenscore; NRS: Numerical Rating Scale; PCS: körperlicher Summenscore; PRO: patientenberichteter Endpunkt; RR: relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease</p>		

I 5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 21 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 21: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Symptome (IBDQ – Verbesserung) <ul style="list-style-type: none"> ▫ CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn (< 300) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
Für die Endpunkte extraintestinale Manifestationen, Fisteln und Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-CD Item 6) liegen keine geeigneten Daten vor.	
CDAI: Crohn’s Disease Activity Index; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn’s Disease	

Für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung zeigt sich in der relevanten Teilpopulation ausschließlich 1 positiver Effekt von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab für Patientinnen und Patienten mit CDAI-Gesamtscore zu Studienbeginn < 300. Dieser positive Effekt betrifft den Endpunkt systemische Symptome (IBDQ – Verbesserung) und stellt einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen dar. In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Merkmal geografische Region (siehe Abschnitt I 5.2.4) reicht dieser positive Effekt in einer Subgruppe nicht aus, um in der Gesamtabwägung einen Zusatznutzen von Mirikizumab abzuleiten.

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für diese Fragestellung einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

I 6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 22 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Mirikizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 22: Mirikizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Ustekinumab oder Vedolizumab ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Neben einem Wechsel der Wirkstoffklasse kann gemäß G-BA auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind. c. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht gemäß G-BA nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. d. In die Studie VIVID-1 wurden keine Patientinnen und Patienten mit Risankizumab in der Vortherapie oder mit unzureichendem Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder Unverträglichkeit gegenüber Ustekinumab in der Vortherapie eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf entsprechende Patientinnen und Patienten übertragen werden können.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

17 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Am-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-070 [unveröffentlicht]. 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mirikizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt); zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1194/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].
4. Lilly Research Laboratories, Eli Lilly. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active- Controlled, Treat-Through Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease; study I6T-MC-AMAM; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
5. Eli Lilly. A Study of Mirikizumab (LY3074828) in Participants With Crohn's Disease (VIVID-1) [online]. 2025 [Zugriff: 02.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03926130>.
6. Eli Lilly. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Treat-Through Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease [online]. [Zugriff: 02.04.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004614-18.
7. Ferrante M, D'Haens G, Jairath V et al. Efficacy and safety of mirikizumab in patients with moderately-to-severely active Crohn's disease: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, treat-through study. Lancet 2024; 404(10470): 2423-2436. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01762-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01762-8).
8. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. Am J Gastroenterol 2018; 113(4): 481-517. <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.27>.
9. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D 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 [online]. 2024. URL: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2024/03/Leitlinien_LL-MC_final_18.03.24.pdf.

10. Lilly Deutschland. Fachinformation Omvoh 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Omvoh 100/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen [unveröffentlicht]. 2025.
11. Janssen-Cilag International. Fachinformation STELARA 45 mg/-90 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [online]. 09.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024130>.
12. Janssen-Cilag International. Fachinformation STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. 06.2024. URL: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Germany/SMPC/DE-PL-0026.pdf>.
13. Johnson&Johnson. STELARA 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 09.2024 [Zugriff: 14.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Eli Lilly. 1. Clinical Outcome Assessment Evidence Dossier for the Patient-Reported Outcome (Stool Frequency and Abdominal Pain From Crohn's Disease Activity Index) in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. Omvoh, Mirikizumab (LY3074828) Crohn's Disease [unveröffentlicht]. 2024.
15. European Medicines Agency. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease; CPMP/EWP/2284/99 Rev. 2 [online]. 2018 [Zugriff: 18.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-crohns-disease-revision-2_en.pdf.
16. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis 2024; 18(10): 1531-1555. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/ijae091>.
17. Dubinsky MC, Delbecque L, Hunter T et al. Validation of the bowel urgency numeric rating scale in patients with Crohn's disease: results from a mixed methods study. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 2023; 32(12): 3403-3415. <https://doi.org/10.1007/s11136-023-03494-y>.
18. Dubinsky MC, Shan M, Delbecque L et al. Psychometric evaluation of the Urgency NRS as a new patient-reported outcome measure for patients with ulcerative colitis. J Patient Rep Outcomes 2022; 6(1): 114. <https://doi.org/10.1186/s41687-022-00522-2>.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
20. Reilly MC, Gerlier L, Brown M. Discriminant validity of the work productivity and activity impairment questionnaire in patients with Crohn's disease. Value Health 2006; 9(6): A246-A247. [https://doi.org/10.1016/S1098-3015\(10\)63342-6](https://doi.org/10.1016/S1098-3015(10)63342-6).

21. Reilly MC, Gerlier L, Brabant Y et al. Validity, reliability, and responsiveness of the work productivity and activity impairment questionnaire in Crohn's disease. Clin Ther 2008; 30(2): 393-404. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.02.016>.
22. Best WR, Bectel JM, Singleton JW et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology 1976; 70(3): 439-444.
23. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey. Lincoln: QualityMetric; 2011.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
mirikizumab OR LY-3074828 [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

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

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
mirikizumab, LY-3074828, LY3074828 [Contain any of these terms]

I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

I Anhang B.1 Fragestellung 1: Nichteignung einer konventionellen Therapie

Tabelle 23: Häufige UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung von konventioneller Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mirikizumab N = 331	Ustekinumab N = 164
VIVID-1		
Gesamtrate UEs^d	245 (74,0)	118 (72,0)
Infections and infestations	131 (39,6)	51 (31,1)
COVID-19	51 (15,4)	15 (9,1)
Nasopharyngitis	18 (5,4)	6 (3,7)
Upper respiratory tract infection	16 (4,8)	11 (6,7)
Gastrointestinal disorders	98 (29,6)	40 (24,4)
Diarrhoea	15 (4,5)	2 (1,2)
Crohn's disease	14 (4,2)	9 (5,5)
Abdominal pain	13 (3,9)	4 (2,4)
Vomiting	10 (3,0)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	49 (14,8)	21 (12,8)
Fatigue	11 (3,3)	3 (1,8)
Injection site pain	10 (3,0)	3 (1,8)
Investigations	45 (13,6)	21 (12,8)
Alanine aminotransferase increased	11 (3,3)	1 (0,6)
Weight increased	10 (3,0)	3 (1,8)

Tabelle 23: Häufige UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung von konventioneller Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mirikizumab N = 331	Ustekinumab N = 164
Skin and subcutaneous tissue disorders	44 (13,3)	15 (9,1)
Muskuloskeletal and connective tissue disorders	40 (12,1)	11 (6,7)
Arthralgia	18 (5,4)	1 (0,6)
Nervous system disorders	37 (11,2)	14 (8,5)
Headache	22 (6,6)	9 (5,5)
Blood and lymphatic system disorders	36 (10,9)	15 (9,1)
Anaemia	21 (6,3)	7 (4,3)
Vascular disorders	20 (6,0)	4 (2,4)
Hypertension	14 (4,2)	1 (0,6)
Injury, poisoning and procedural complications	17 (5,1)	7 (4,3)
Metabolism and nutrition disorders	16 (4,8)	10 (6,1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	15 (4,5)	8 (4,9)
Surgical and medical procedures	14 (4,2)	2 (1,2)
Hepatobiliary disorders	11 (3,3)	5 (3,0)
Immune system disorders	10 (3,0)	4 (2,4)
Renal and urinary disorders	7 (2,1)	10 (6,1)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
 b. In die Analyse wurden UEs eingeschlossen, die nach Behandlungsstart während der Behandlungsphase (Woche 0 bis 52) auftraten, und UEs, die zwar bereits vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase verschlechterten.
 c. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4, Anhang 4-G übernommen
 d. einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 24: Häufige SUEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab
 (Fragestellung 1: Nichteignung von konventioneller Therapie)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mirikizumab N = 331	Ustekinumab N = 164
SOC^c		
VIVID-1		
Gesamtrate SUEs^d	22 (6,6)	14 (8,5)
Gastrointestinal disorders	13 (3,9)	6 (3,7)
a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Kontrollarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. In die Analyse wurden SUEs eingeschlossen, die nach Behandlungsstart während der Behandlungsphase (Woche 0 bis 52) auftraten, und SUEs, die zwar bereits vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase verschlechterten. c. MedDRA-Version 26.0; SOC- Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4, Anhang 4-G übernommen d. einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab
 (Fragestellung 1: Nichteignung von konventioneller Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mirikizumab N = 331	Ustekinumab N = 164
SOC^b		
PT^b		
VIVID-1		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^c	20 (6,0)	4 (2,4)
Gastrointestinal disorders	6 (1,8)	2 (1,2)
Crohn's disease	3 (0,9)	2 (1,2)
Small intestinal obstruction	2 (0,6)	0 (0)
Large intestine polyp	1 (0,3)	0 (0)
Immune system disorders	4 (1,2)	0 (0)
Infusion related hypersensitivity reaction	3 (0,9)	0 (0)
Hypersensitivity	1 (0,3)	0 (0)
Infections and infestations	2 (0,6)	1 (0,6)
Abdominal abscess	1 (0,3)	0 (0)
Urosepsis	1 (0,3)	0 (0)
Sepsis	0 (0)	1 (0,6)
Surgical and medical procedures	2 (0,6)	0 (0)
Colectomy	1 (0,3)	0 (0)
Ileectomy	1 (0,3)	0 (0)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 1: Nichteignung von konventioneller Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mirikizumab N = 331	Ustekinumab N = 164
General disorders and administration site conditions	1 (0,3)	0 (0)
Injection site pain	1 (0,3)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	1 (0,3)	0 (0)
Non-alcoholic fatty liver	1 (0,3)	0 (0)
Nervous system disorders	1 (0,3)	0 (0)
Headache	1 (0,3)	0 (0)
Psychiatric disorders	1 (0,3)	0 (0)
Depression	1 (0,3)	0 (0)
Renal and urinary disorders	1 (0,3)	0 (0)
Haematuria	1 (0,3)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0,3)	0 (0)
Urticaria	1 (0,3)	0 (0)
Cardiac disorders	0 (0)	1 (0,6)
Angina pectoris	0 (0)	1 (0,6)

a. In die Analyse wurden UEs eingeschlossen, die nach Behandlungsstart während der Behandlungsphase (Woche 0 bis 52) auftraten, und UEs, die zwar bereits vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase verschlechterten.
 b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4, Anhang 4-G übernommen
 c. einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

I Anhang B.2 Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums

Tabelle 26: Häufige UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab
 (Fragestellung 2: Nichteignung von Biologikum oder JAK-Inhibitor) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mirikizumab N = 299	Ustekinumab N = 145
VIVID-1		
Gesamtrate UEs^d	250 (83,6)	121 (83,4)
Infections and infestations	130 (43,5)	79 (54,5)
COVID-19	53 (17,7)	32 (22,1)
Upper respiratory tract infection	22 (7,4)	11 (7,6)
Nasopharyngitis	18 (6,0)	13 (9,0)
Gastroenteritis	10 (3,3)	4 (2,8)
Gastrointestinal disorders	105 (35,1)	55 (37,9)
Diarrhoea	20 (6,7)	10 (6,9)
Abdominal pain	15 (5,0)	6 (4,1)
Vomiting	13 (4,3)	6 (4,1)
Crohn's disease	12 (4,0)	10 (6,9)
General disorders and administration site conditions	75 (25,1)	24 (16,6)
Injection site reaction	18 (6,0)	1 (0,7)
Pyrexia	16 (5,4)	7 (4,8)
Fatigue	12 (4,0)	4 (2,8)
Injection site pain	10 (3,3)	8 (5,5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	58 (19,4)	18 (12,4)
Arthralgia	23 (7,7)	7 (4,8)
Back pain	12 (4,0)	1 (0,7)
Investigations	54 (18,1)	21 (14,5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	53 (17,7)	20 (13,8)
Rash	12 (4,0)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorders	40 (13,4)	19 (13,1)
Anaemia	21 (7,0)	8 (5,5)
Nervous system disorders	34 (11,4)	14 (9,7)
Headache	19 (6,4)	6 (4,1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	32 (10,7)	11 (7,6)
Injury, poisoning and procedural complications	25 (8,4)	11 (7,6)
Metabolism and nutrition disorders	24 (8,0)	13 (9,0)
Reproductive system and breast disorders	14 (4,7)	8 (5,5)
Psychiatric disorders	13 (4,3)	4 (2,8)
Renal and urinary disorders	13 (4,3)	5 (3,4)
Surgical and medical procedures	10 (3,3)	3 (2,1)

Tabelle 26: Häufige UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung von Biologikum oder JAK-Inhibitor) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mirikizumab N = 299	Ustekinumab N = 145
SOC ^c PT ^c		
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. In die Analyse wurden UEs eingeschlossen, die nach Behandlungsstart während der Behandlungsphase (Woche 0 bis 52) auftraten, und UEs, die zwar bereits vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase verschlechterten. c. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4, Anhang 4-G übernommen d. einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; JAK: Januskinase; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Häufige SUEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung von Biologikum oder JAK-Inhibitor)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mirikizumab N = 229	Ustekinumab N = 145
VIVID-1		
Gesamtrate SUEs	43 (14,4)	19 (13,1)
Gastrointestinal disorders	21 (7,0)	10 (6,9)
a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Kontrollarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. In die Analyse wurden SUEs eingeschlossen, die nach Behandlungsstart während der Behandlungsphase (Woche 0 bis 52) auftraten, und SUEs, die zwar bereits vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase verschlechterten. c. MedDRA-Version 26.0; SOC- Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4, Anhang 4-G übernommen d. einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse JAK: Januskinase; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung von Biologikum oder JAK-Inhibitor)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mirikizumab N = 299	Ustekinumab N = 145
VIVID-1		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^c	12 (4,0)	4 (2,8)
Gastrointestinal disorders	4 (1,3)	2 (1,4)
Crohn's disease	2 (0,7)	1 (0,7)
Abdominal pain	1 (0,3)	0 (0)
Large intestine perforation	1 (0,3)	0 (0)
Anorectal disorder	0 (0)	1 (0,7)
Infections and infestations	2 (0,7)	0 (0)
Abdominal abscess	1 (0,3)	0 (0)
Herpes zoster	1 (0,3)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	1 (0,3)	0 (0)
Fatigue	1 (0,3)	0 (0)
Immune system disorders	1 (0,3)	0 (0)
Anaphylactic reaction	1 (0,3)	0 (0)
Investigations	1 (0,3)	1 (0,7)
Hepatitis B DNA assay positive	1 (0,3)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	0 (0)	1 (0,7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0,3)	0 (0)
Arthralgia	1 (0,3)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0,3)	0 (0)
Breast cancer	1 (0,3)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0,3)	1 (0,7)
Dyspnoea	1 (0,3)	0 (0)
Interstitial lung disease	0 (0)	1 (0,7)
<p>a. In die Analyse wurden UEs eingeschlossen, die nach Behandlungsstart während der Behandlungsphase (Woche 0 bis 52) auftraten, und UEs, die zwar bereits vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase verschlechterten.</p> <p>b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4, Anhang 4-G übernommen</p> <p>c. einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>DNA: Desoxyribonukleinsäure; JAK: Januskinase; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I Anhang C Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Merkmal geografische Region (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums)

Tabelle 29: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Mirikizumab		Ustekinumab		Mirikizumab vs. Ustekinumab	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
VIVID-1						
Klinische Remission (PRO2)^b						
geografische Region						
Europa	114	56 (49,1)	50	28 (56,0)	0,88 [0,64; 1,19]	0,498
Nordamerika	54	20 (37,0)	26	13 (50,0)	0,74 [0,44; 1,24]	0,335
andere	132	76 (57,6)	69	26 (37,7)	1,53 [1,09; 2,14]	0,008
					Interaktion:	0,015 ^c
Kortikosteroidfreie klinische Remission (PRO2)^b						
geografische Region						
Europa	114	43 (37,7)	50	22 (44,0)	0,86 [0,58; 1,27]	0,490
Nordamerika	54	13 (24,1)	26	9 (34,6)	0,70 [0,34; 1,41]	0,423
andere	132	62 (47,0)	69	20 (29,0)	1,62 [1,07; 2,45]	0,016
					Interaktion:	0,028 ^c
Remission abdominaler Schmerzen (CDAI-AP)^d						
geografische Region						
Europa	114	20 (17,5)	50	6 (12,0)	1,46 [0,63; 3,42]	0,488
Nordamerika	54	10 (18,5)	26	9 (34,6)	0,53 [0,25; 1,15]	0,160
andere	132	46 (34,8)	69	8 (11,6)	3,01 [1,50; 6,00]	< 0,001
					Interaktion:	0,006 ^c
Darmsymptome (IBDQ – Verbesserung^e)						
geografische Region						
Europa	114	72 (63,2)	50	34 (68,0)	0,93 [0,73; 1,18]	0,598
Nordamerika	54	33 (61,1)	26	21 (80,8)	0,76 [0,57; 1,00]	0,125
andere	132	92 (69,7)	69	35 (50,7)	1,37 [1,06; 1,78]	0,009
					Interaktion:	0,010 ^c
Remission des imperativen Stuhldrangs (Urgency NRS)^f						
geografische Region						
Europa	114	39 (34,2)	50	16 (32,0)	1,07 [0,66; 1,72]	0,858
Nordamerika	54	14 (25,9)	26	8 (30,8)	0,84 [0,41; 1,75]	0,790
andere	132	66 (50,0)	69	18 (26,1)	1,92 [1,24; 2,95]	0,001
					Interaktion:	0,046 ^c

Tabelle 29: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Mirikizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung 2: Nichteignung eines Biologikums) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Mirikizumab		Ustekinumab		Mirikizumab vs. Ustekinumab	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
IBDQ-Gesamtscore (Verbesserung^g)						
geografische Region						
Europa	114	55 (48,2)	50	32 (64,0)	0,75 [0,57; 1,00]	0,089
Nordamerika	54	31 (57,4)	26	16 (61,5)	0,93 [0,64; 1,37]	0,811
andere	132	81 (61,4)	69	27 (39,1)	1,57 [1,13; 2,17]	0,003
					Interaktion:	0,003 ^c
<p>a. RR ohne Berücksichtigung von Stratifizierungsfaktoren, 95 %-KI nach Wald und p-Wert des exakten Tests nach Fisher</p> <p>b. prädefiniert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit ungewichteter tagesdurchschnittlicher SF ≤ 3 und ungewichteten tagesdurchschnittlichen AP ≤ 1 zu Woche 52. Gleichzeitig galt, dass beide Werte zu Woche 52 nicht schlechter sein durften als zu Studienbeginn. Für die kortikosteroidfreie klinische Remission galt zusätzlich, dass die Patientinnen und Patienten zwischen Woche 40 und 52 nicht mit Kortikosteroiden behandelt worden sein durften.</p> <p>c. p-Wert der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenfaktor aus einem logistischen Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, Subgruppenfaktor, Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenfaktor, SES-CD Gesamtscore zu Studienbeginn (< 12 Punkte vs. ≥ 12 Punkte) und entweder CDAI-SF ≥ 7 Punkte und / oder CDAI-AP $\geq 2,5$ Punkte zu Studienbeginn (ja vs. nein / unbekannt)</p> <p>d. definiert als CDAI-AP-Score = 0</p> <p>e. Eine Zunahme des Scores um ≥ 9 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 10 bis 70).</p> <p>f. definiert als Urgency NRS-Score ≤ 2</p> <p>g. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 32 bis 224).</p> <p>AP: abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; PRO2: Patient-reported Outcome 2 (Abdominal Pain and Stool Frequency); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz</p>						

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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.

Omvo 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.

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 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.“

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.13
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.13
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.14
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.15	II.15
II 2.1 Behandlungsdauer	II.15
II 2.2 Verbrauch.....	II.16
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.16
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.16
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.17
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.19
II 2.7 Versorgungsanteile	II.21
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.22
II 4 Literatur	II.23

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.14
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.19

II Abbildungsverzeichnis

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

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	anatomisch-therapeutisch-chemisch
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
i. v.	intravenös
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
s. c.	subkutan
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
WiG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Morbus Crohn stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Mirikizumab [1]. Demnach ist Mirikizumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Patientenpopulationen:

- Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (Tumornekrosefaktor-alpha[TNF- α]-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 2)

Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um Patientinnen und Patienten, die noch kein unzureichendes Ansprechen und noch keine Unverträglichkeit auf ein Biologikum gehabt haben.

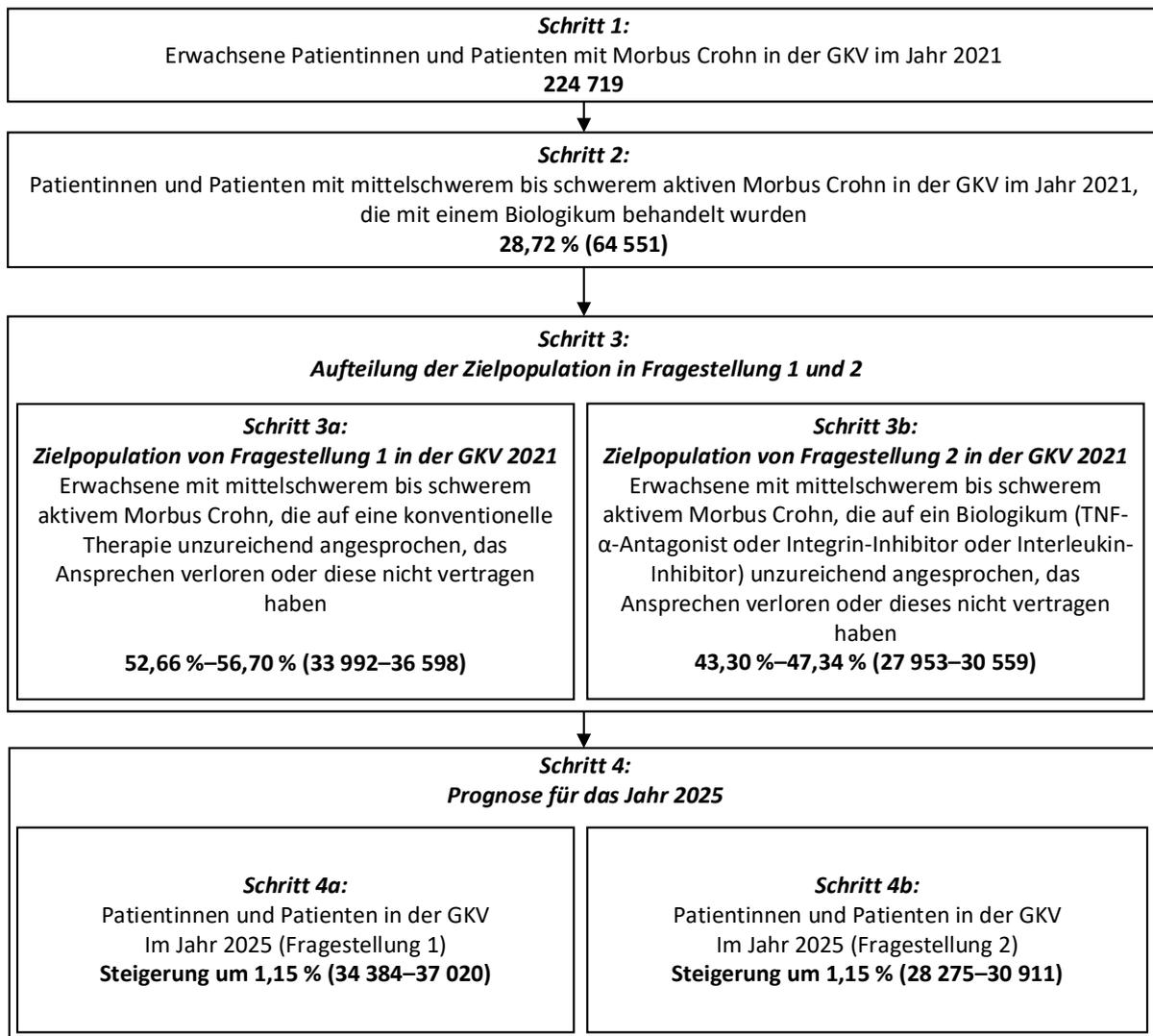
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass es trotz bereits bestehender Behandlungsmöglichkeiten einen weiterhin hohen Bedarf an therapeutischen Alternativen gibt, um eine anhaltende Remission zu erreichen. Es könne im Versorgungsalltag bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn oftmals ein Nichtansprechen oder ein Wirkverlust der Therapie beobachtet werden.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Grundlage für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bildet eine in Modul 3 A dargestellte Analyse von GKV-Routinedaten des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2). Laut pU enthält die WIG2-Datenbank anonymisierte Gesundheitsdaten von ca. 4

Millionen gesetzlich Versicherten in Deutschland, die hinsichtlich Alter, Geschlecht und Morbidität adjustiert und repräsentativ für die deutsche GKV-Bevölkerung sind. Die einzelnen Schritte werden im Folgenden dargestellt.

Schritt 1: Prävalenz von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn in der GKV im Jahr 2021

Als Analysejahre der Routinedatenanalyse wurden die Kalenderjahre 2017 bis 2021 gewählt (jeweils mit einem Vorbeobachtungszeitraum von 3 Jahren und 1-jähriger Follow-up-Periode). Für die Analysejahre 2017 bis 2021 wurden jeweils alle Personen ab 18 Jahren herangezogen, die im gleichen Kalenderjahr durchgehend versichert waren oder verstorben sind und davor mindestens 3 Jahre durchgehend versichert waren. Die Erkrankung Morbus Crohn (dokumentiert über den Code K50.- gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation [ICD-10-GM]) galt dabei als sicher diagnostiziert, wenn innerhalb des betreffenden Analysejahres mindestens 1 der beiden folgenden Kriterien erfüllt war:

- mindestens 2 gesicherte ambulante oder 2 stationäre Nebendiagnosen in 2 verschiedenen Quartalen
- mindestens 1 stationäre Morbus-Crohn-Hauptdiagnose

Patientinnen und Patienten, bei denen im jeweiligen Analysejahr oder während der 3 vorherigen Jahre Colitis ulcerosa (ICD-10-GM-Code K51.-) diagnostiziert wurde, wurden von der Prävalenzbestimmung ausgeschlossen. Dies galt nicht für jene Patientinnen und Patienten, deren Diagnose Colitis ulcerosa in einem Quartal vor der Erstdiagnose Morbus Crohn erfolgte.

Die Ergebnisse aus dieser Routinedatenanalyse wurden für diesen und die nachfolgenden Schritte nach Alter und Geschlecht stratifiziert und auf Basis der KM6-Statistik des jeweiligen Beobachtungsjahres auf die Anzahl der GKV-Versicherten in Deutschland für die Jahre 2017 bis 2021 [2] hochgerechnet.

Laut pU ergibt sich für das Jahr 2021 eine Prävalenzrate von 0,36 % für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn in der GKV, woraus er eine Fallzahl von 224 719 Patientinnen und Patienten in der GKV ermittelt.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn in der GKV im Jahr 2021, die mit einem Biologikum behandelt wurden

Für die Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem und schwerem aktiven Morbus Crohn zieht der pU ebenfalls die Ergebnisse der Routinedatenanalyse heran. Da der Schweregrad des Morbus Crohn in den Routinedaten nicht ausreichend dokumentiert ist, wurde folgendes Kriterium angewendet:

- mindestens 1 Verordnung eines Biologikums (Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab oder Vedolizumab) im 3-jährigen Vorbeobachtungszeitraum oder im jeweiligen Analysejahr in Kombination mit einer Morbus-Crohn-Diagnose im selben Quartal

Diese Biologika waren im Analysezeitraum (2017 bis 2021) als Therapie eines mittelschweren und schweren Morbus Crohn zugelassen und standen in einer für diese Indikation geeigneten Dosierung zur Verfügung. Die entsprechenden Wirkstoffe wurden jeweils über den entsprechenden Code der anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC) Klassifikation und, sofern verfügbar, über den Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) identifiziert.

Der pU ermittelt zunächst die Anzahl von 64 551 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2021, die die oben genannten Kriterien erfüllten. Dies entspricht einem Anteilswert von 28,72 % bezogen auf alle Patientinnen und Patientinnen mit Morbus Crohn in der GKV (siehe Schritt 1).

Schritt 3: Aufteilung der Zielpopulation in Fragestellung 1 und 2

Für die Aufteilung der Zielpopulation in die Patientenpopulationen je Fragestellung stützt sich der pU zum einen erneut auf die WIG2-Routinedatenanalyse. Zum anderen zieht er die Verteilung der Teilpopulationen je Fragestellung in der Zulassungsstudie VIVID-1 heran, da diese ebenfalls die Versorgungssituation abbildete.

Schritt 3a: Zielpopulation von Fragestellung 1 in der GKV im Jahr 2021

Für die Patientenpopulation der Fragestellung 1 berücksichtigt der pU Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Verordnung eines einzigen Biologikums (Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab oder Vedolizumab) im Zeitraum 2017 bis 2021.

Der pU ermittelt anhand der Routinedatenanalyse zunächst die Anzahl von 36 598 Patientinnen und Patienten (obere Grenze) in der GKV im Jahr 2021 für die Fragestellung 1. Dies entspricht einem Anteilswert von 56,70 % bezogen auf die im Schritt 2 ermittelte Patientenzahl.

Laut pU bildet zudem die Verteilung der Teilpopulationen in der Zulassungsstudie VIVID-1 [3] für die jeweiligen Fragestellungen ebenfalls die Versorgungssituation ab, sodass anhand des Verhältnisses der darin untersuchten Teilpopulationen (Anteil von 52,66 % [= 495 / 940] für Fragestellung 1, siehe Modul 4 A) eine untere Grenze von 33 992 Patientinnen und Patienten ermittelt wurde.

Schritt 3b: Zielpopulation von Fragestellung 2 in der GKV im Jahr 2021

Für die Fragestellung 2 wurden Patientinnen und Patienten in der Routinedatenanalyse betrachtet, die

- mindestens 2 verschiedene Biologika (Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab oder Vedolizumab) erhalten haben oder
- eine Therapie mit einem Biologikum abgebrochen haben, jedoch weiterhin eine dokumentierte Morbus Crohn Diagnose nach der letztmaligen Verordnung aufwiesen. Der Abbruch einer Therapie war laut pU als Absetzen des Arzneimittels mit einem anschließenden mindestens 6-monatigen Zeitraum ohne weitere Einnahme definiert.

Der pU ermittelt zunächst die Anzahl von 27 953 Patientinnen und Patienten (untere Grenze) in der GKV im Jahr 2021 für die Fragestellung 2. Dies entspricht einem Anteilswert von 43,3 % bezogen auf die im Schritt 2 ermittelte Patientenzahl.

Analog zu Schritt 3a zieht der pU den Anteil der Teilpopulation der VIVID-1 Studie heran (47,34 % [= 445 / 940] für Fragestellung 2) [3] und ermittelt eine obere Grenze von 30 559 Patientinnen und Patienten.

Schritt 4: Prognose der Zielpopulation im Jahr 2025

Der pU stützt sich auf die prognostizierte Bevölkerungsentwicklung gemäß den Angaben der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes und geht dabei von einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung aus (Variante G2-L2-W2) [4]. Vom Jahr 2021 bis 2025 berechnet er eine Steigerungsrate von insgesamt 1,15 %, die er auf die Ergebnisse aus den Schritten 3a und 3b überträgt.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 1), ergibt sich laut pU in der GKV eine Anzahl von 34 384 bis 37 020 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2025.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 2), ergibt sich laut pU in der GKV eine Anzahl von 28 275 bis 30 911 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2025.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt sind die Angaben des pU mit Unsicherheit behaftet. Im Folgenden werden die maßgeblichen kritischen Aspekte im Rahmen der Herleitung erläutert.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn in der GKV

Der pU operationalisiert Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn als solche, die mindestens 1 Verordnung eines Biologikums (Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab oder Vedolizumab) im 3-jährigen Vorbeobachtungszeitraum oder im jeweiligen Analysejahr in Kombination mit einer Morbus-Crohn-Diagnose im selben Quartal erhalten haben.

Dadurch können auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden sein, denen ausschließlich im Vorbeobachtungszeitraum ein entsprechendes Biologikum verordnet wurde. Es ist unklar, wie viele dieser Patientinnen und Patienten im Analysejahr weiterhin einen mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn aufweisen.

Es ist außerdem unklar, wie viele Patientinnen und Patienten zusätzlich berücksichtigt werden müssten, die ausschließlich auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, aber (noch) kein Biologikum erhalten.

Zu Schritt 3a und 3b: Zielpopulation der Fragestellung 1 und 2 in der GKV im Jahr 2021

Es ist fraglich, inwieweit Patientinnen und Patienten, die keinen Wechsel des Biologikums bzw. keinen Wechsel von konventioneller Therapie auf ein Biologikum im letzten Analysejahr vornahmen, zur GKV-Zielpopulation zu zählen sind. So ließe sich bei keinem dokumentierten Wechsel im letzten Analysejahr davon ausgehen, dass ein hoher Anteil dieser Patientinnen und Patienten im letzten Analysejahr „gut eingestellt“ ist. Diese Patientinnen und Patienten würden ggf. nicht in die GKV-Zielpopulation fallen, da bei ihnen aktuell keine Indikation zu einem Therapiewechsel vorliegt.

Darüber hinaus ist unklar, inwieweit neue Therapieoptionen (z. B. Risankizumab ab dem Jahr 2022) zu einer Änderung des Anteils von Patientinnen und Patienten in den einzelnen Fragestellungen geführt haben.

Zu Schritt 4: Prognose der Zielpopulation im Jahr 2025

Der pU zieht für die Prognose ausschließlich die Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes heran. Dieses Vorgehen ist mit Unsicherheit behaftet, da die herangezogene Steigerungsrate von 1,15 % für den Zeitraum 2021 bis 2025 auf Basis der allgemeinen Bevölkerungsvorausberechnung ermittelt wurde. Beispielsweise zeigt sich jedoch auf Basis der in der Routinedatenanalyse ermittelten Steigerungsrate der Prävalenz des ebenfalls 5-jährigen Analysezeitraums von 2017 bis 2021 eine abweichende Zunahme von 12,5 %. Eine explizite Begründung für sein Vorgehen bei der Prognose für das Jahr 2025 liefert der pU nicht.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

In den vorangegangenen Verfahren zu Upadacitinib (siehe Dossierbewertung A23-38) und Risankizumab (siehe Dossierbewertung A22-133) in der gleichen Indikation erfolgte jeweils eine nahezu identische Herleitung der Patientenzahlen [5-8]. Je Fragestellung unterschieden sich die angegebenen Patientenzahlen in diesen beiden Verfahren nur gering aufgrund abweichender GKV-Anteile.

Im letzten Verfahren im Anwendungsgebiet wurden insgesamt 18 900 bis 35 350 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2023 ausgewiesen; davon 11 400 bis 21 350 in der Fragestellung 1 (Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben) und 7500 bis 14 000 in der Fragestellung 2 (Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben).

Im vorliegenden Dossier liegen die vom pU angegebenen Patientenzahlen für das Jahr 2025 im Vergleich deutlich höher (Fragestellung 1: 34 384 bis 37 020; Fragestellung 2: 28 275 bis 30 911).

Diese deutliche Diskrepanz beruht insbesondere auf den jeweiligen Anteilswerten für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn (siehe jeweils Schritt 2), die in den Verfahren jeweils über die Verordnung von Biologika operationalisiert wurden (Dossier zu Upadacitinib: 9,4 % bis 17,6 %; Dossier zu Mirikizumab: 28,72 %).

In den vorherigen Verfahren wurde unter anderem für diesen Schritt eine Untersuchung von Holstiege [9] herangezogen, in der Biologika-Verordnungen zwischen 2012 und 2018 analysiert wurden. Datenbasis waren die ambulanten Abrechnungs- und Arzneiverordnungsdaten (§§ 295 und 300 Abs. 2 SGB V) aller gesetzlich Versicherten. In der vorliegenden Bewertung greift der pU auf eine Routinedatenanalyse zurück, die zwar weniger Versicherte umfasst, jedoch auf einem aktuelleren Analysezeitraum basiert (2017 bis 2021) und darüber hinaus für jedes Analysejahr einen Vorbeobachtungszeitraum von 3 Jahren umfasst.

Die stetige Zunahme des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Biologikum-Verschreibung, über die der Anteil der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem und schwerem aktivem Morbus Crohn operationalisiert wurde, erscheint in der Gesamtschau jedoch nachvollziehbar, da sich dieser Trend bereits in der Untersuchung von Holstiege [9] im Zeitraum von 2012 (etwa 9 %) bis 2018 (17,6 %) beobachten ließ und sich letztlich auch im

Verlauf der Analysejahre 2017 (18,7 %) bis 2021 (28,72 %) in der Routinedatenanalyse des pU fortsetzt.

Insgesamt sind die Patientenzahlen der GKV-Zielpopulation insgesamt und je Fragestellung aufgrund der Entwicklung der Biologika-Verordnungen eher im Bereich der im aktuellen Verfahren vorgelegten Patientenzahlen zu erwarten und könnten abhängig von der tatsächlichen Entwicklung seit 2021 auch höher liegen.

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

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den nächsten Jahren leicht zunimmt. Mittels der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts (Variante G2-L2-W2) prognostiziert der pU, analog zu Abschnitt II 1.3.1, dort Schritt 4, die Patientenzahlen der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2030 (Steigerungsrate von 2025 bis 2030: 0,173 %).

Für das Jahr 2030 ergeben sich laut pU 34 444 bis 37 084 Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1 und 28 324 bis 30 965 Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 2.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Mirikizumab	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, davon:	65 295	Insgesamt sind die Angaben des pU mit Unsicherheit behaftet. Sie stellen jedoch insbesondere aufgrund der Berücksichtigung aktuellerer Daten zur Entwicklung der Biologika-Verordnungen eine bessere Schätzung dar als die zuletzt in den Beschlüssen [10,11] herangezogenen Patientenzahlen. Dabei könnten die Patientenzahlen abhängig von der tatsächlichen Entwicklung seit 2021 auch höher liegen.
	Erwachsene, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen ^b (Fragestellung 1)	34 384–37 020	
	Erwachsene, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 2)	28 275–30 911	
<p>a. Angaben des pU b. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um Patientinnen und Patienten, die noch kein unzureichendes Ansprechen und noch keine Unverträglichkeit auf ein Biologikum gehabt haben.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha</p>			

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

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

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

- Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 1)
 - Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Ustekinumab oder Vedolizumab
- Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Fragestellung 2)
 - Adalimumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Upadacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab

Für das zu bewertende Arzneimittel Mirikizumab macht der pU zwar Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch, jedoch gibt er keine Kosten an.

Entsprechende Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten von Upadacitinib fehlen.

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten der übrigen Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht der pU jeweils ausschließlich Angaben für die Erhaltungstherapie. Dies ist nachvollziehbar, da den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen ist und somit rechnerisch von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen wird. Der pU berücksichtigt gemäß den Fachinformationen für Adalimumab, Infliximab (i. v.), Ustekinumab und Vedolizumab (i. v.) jeweils sowohl die niedrige als auch die höhere Behandlungsfrequenz bzw. Dosierung in der Erhaltungsphase bei unzureichendem Ansprechen. Laut pU erhalten je nach Wirkstoff zwischen 51,75 % und 88,14 % der Patientinnen und Patienten die höhere Behandlungsfrequenz bzw. Dosierung in der Erhaltungsphase.

Für Infliximab und Vedolizumab macht der pU jeweils Angaben für die subkutane (s. c.) sowie für die intravenöse (i. v.) Darreichungsform.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,12-19].

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Anwendung von Mirikizumab und den zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen den Fachinformationen [1,12-19].

Für Adalimumab (niedrige Dosis), Infliximab s. c., Ustekinumab und Vedolizumab s. c. rundet der pU bei der Berechnung der benötigten Packungen pro Jahr auf 1 Nachkommastelle.

Der Verbrauch von Infliximab i. v. richtet sich gemäß Fachinformation [15] nach dem Körpergewicht der Patientinnen und Patienten. Zur Berechnung des Verbrauchs legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes [20] aus dem Jahr 2021 zugrunde (Frauen: 69,2 kg; Männer: 85,8 kg).

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt an, dass für Mirikizumab zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers die für die Indikation notwendige Darreichungsformen als s. c.-Injektion [1] noch nicht im Handel erhältlich ist und somit keine Kosten abgebildet werden können. Gemäß Lauer-Taxe befindet sich Mirikizumab in der für die Indikation notwendigen Darreichungsform (100 mg + 200 mg) seit dem 15.05.2025 im Handel.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2025 wieder. Dabei ergeben sich für Infliximab i. v. bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nur teilweise auf Basis der Fachinformationen nachvollziehbar.

Der pU berücksichtigt für Adalimumab und Infliximab Kosten für jeweils eine Bestimmung einer möglichen Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus. Es ist unklar, ob die Leistung auch während der Erhaltungstherapie anfällt.

Für Adalimumab, Infliximab (s. c und i. v.) und Ustekinumab müssen Patientinnen und Patienten gemäß den Fachinformationen [12-15,17] zum Beispiel hinsichtlich Tuberkulose engmaschig während der Behandlung überwacht werden. Hierfür berücksichtigt der pU keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Bei den i. v.-Gaben von Infliximab und Vedolizumab ist gemäß Fachinformationen [15,19] jeweils eine teils mehrstündige ambulante Betreuung notwendig, um die Patientinnen und Patienten hinsichtlich infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten. Hierfür berücksichtigt der pU keine Kosten.

Für Infliximab (i. v.) und Vedolizumab (i. v.) setzt der pU Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je applikationsfertiger Einheit an. Dies ist zum aktuellen Sachstand plausibel [21]. Bei der separaten Berechnung der Kosten gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU 6,5 (Infliximab) bzw. 6,5 bis 13 Behandlungstage (Vedolizumab) und die entsprechende Anzahl der Zubereitungen (Modul 3 A, Abschnitt 3.3.5). Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt der pU jedoch jeweils nur Kosten für 1 Zubereitung pro Jahr (Modul 3 A, Abschnitt 3.3.6).

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Für Mirikizumab berechnet der pU keine Jahrestherapiekosten, da das Präparat zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht in der Lauer-Taxe mit der für die Indikation notwendigen Darreichungsform gelistet ist. Seit dem 15.05.2025 befindet sich Mirikizumab in der für die Indikation notwendigen Darreichungsform im Handel (siehe Abschnitt II 2.3). Unter Berücksichtigung der Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch ergeben sich pro Patientin bzw. Patient Arzneimittelkosten in Höhe von 11 720,58 € pro Jahr.

Für Adalimumab beinhalten die Jahrestherapiekosten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Untergrenze der Arzneimittelkosten ist trotz der Rundung auf 1 Nachkommastelle bei der Berechnung der benötigten Packungen pro Jahr (siehe Abschnitt II 2.2) in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenze der Arzneimittelkosten ist plausibel. Einerseits vernachlässigt der pU Kosten für die engmaschige Überwachung auf mögliche Infektionen während der Behandlung. Andererseits veranschlagt er Kosten für die Bestimmung einer möglichen Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus, bei der jedoch unklar ist, ob die Leistung auch während der Erhaltungstherapie anfällt.

Für Infliximab i. v. beinhalten die Jahrestherapiekosten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind aufgrund des nicht veranschlagten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags überschätzt. Einerseits vernachlässigt der pU Kosten für die engmaschige Überwachung auf mögliche Infektionen während der Behandlung sowie die Kosten für die ambulante Betreuung. Andererseits veranschlagt er Kosten für die Bestimmung einer möglichen Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus, bei der jedoch unklar ist, ob die Leistung auch während der Erhaltungstherapie anfällt. Insgesamt sind die Kosten gemäß Hilfstaxe unterschätzt, da der pU – abweichend zu seinem Vorgehen in Modul 3 A, Abschnitt 3.3.5 – nur Kosten für 1 Zubereitung pro Jahr ansetzt.

Für Infliximab s. c. beinhalten die Jahrestherapiekosten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind trotz der Rundung auf 1 Nachkommastelle bei der Berechnung der benötigten Packungen pro Jahr (siehe Abschnitt II 2.2) in der Größenordnung plausibel. Einerseits vernachlässigt der pU Kosten für die engmaschige Überwachung auf mögliche Infektionen während der Behandlung. Andererseits veranschlagt er Kosten für die Bestimmung einer möglichen Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus, bei der jedoch unklar ist, ob die Leistung auch während der Erhaltungstherapie anfällt.

Für Risankizumab beinhalten die Jahrestherapiekosten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Für Ustekinumab beinhalten die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Unterschätzung dar, da der pU bei der Berechnung der benötigten Packungen pro Jahr auf 1 Nachkommastelle rundet (siehe Abschnitt II 2.2). Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Für Vedolizumab s. c. beinhalten die Jahrestherapiekosten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind trotz der Rundung auf 1 Nachkommastelle bei der Berechnung der benötigten Packungen pro Jahr (siehe Abschnitt II 2.2) in der Größenordnung plausibel.

Für Vedolizumab i. v. beinhalten die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Insgesamt sind die Kosten gemäß Hilfstaxe unterschätzt, da der pU – abweichend zu seinem Vorgehen in Modul 3 A, Abschnitt 3.3.5 – nur Kosten für 1 Zubereitung pro Jahr ansetzt.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Mirikizumab	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie (Fragestellung 1) oder ein Biologikum (Fragestellung 2) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	keine Angabe	0	0	keine Angabe	Der pU berechnet keine Jahrestherapiekosten, da das Präparat zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht in der Lauer-Taxe mit der für die Indikation notwendigen Darreichungsform (s. c.) gelistet ist. Seit dem 15.05.2025 befindet sich Mirikizumab in der für die Indikation notwendigen Darreichungsform im Handel. Unter Berücksichtigung der Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch ergeben sich pro Patientin bzw. Patient Arzneimittelkosten in Höhe von 11 720,58 € pro Jahr.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Adalimumab	Fragestellung 1 / 2	12 333,07– 24 385,84	97,89	0	12 430,96– 24 483,73	Die Arzneimittelkosten sind für die Untergrenze in der Größenordnung plausibel und für die Obergrenze plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.
Infliximab i. v.	Fragestellung 1 / 2	Frauen: 18 140,56– 31 745,99 Männer: 22 675,71– 40 816,27	97,89	100,00	Frauen: 18 238,45– 31 843,88 Männer: 22 773,60– 40 914,16	Die Arzneimittelkosten sind aufgrund des nicht veranschlagten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags überschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind unterschätzt.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Infliximab s. c.	Fragestellung 1 / 2	17 091,98	97,89	0	17 189,87	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.
Risankizumab	Fragestellung 1 / 2	19 114,94	0	0	19 114,94	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Ustekinumab	Fragestellung 1 / 2	14 311,77– 21 467,66	0	0	14 311,77– 21 467,66	Arzneimittelkosten stellen Unterschätzungen dar, da der pU bei der Berechnung der jeweils benötigten Packungen pro Jahr auf 1 Nachkommastelle rundet. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Vedolizumab i. v.	Fragestellung 1 / 2	14 967,36– 29 934,71	0	100,00	14 967,36– 29 934,71	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind unterschätzt.
Vedolizumab s. c.	Fragestellung 1 / 2	15 075,24	0	0	15 075,24	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Upadacitinib	Fragestellung 2	keine Angabe				–
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; pU: pharmazeutischer Unternehmer; s. c.: subkutan						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass mangels belastbarer Daten keine verlässliche Aussage zu den Versorgungsanteilen erfolgen kann. Der pU geht davon aus, dass die Therapie mit Mirikizumab überwiegend ambulant erfolgt.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

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

1. Lilly Deutschland. Fachinformation Omvoh 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Omvoh 100/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen [unveröffentlicht]. 2025.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand [online]. 2024. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte>.
3. Eli Lilly. A Study of Mirikizumab (LY3074828) in Participants With Crohn's Disease (VIVID-1) [online]. 2025 [Zugriff: 02.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03926130>.
4. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2024 [Zugriff: 30.11.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/table/12421-0002/search/s/YmV2JUMzJUI2bGtIcnVuZ3N2b3JhdXNiZXJlY2hudW5n>.
5. AbbVie Deutschland. Risankizumab (Skyrizi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 22.05.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/914/#dossier>.
6. AbbVie Deutschland. Upadacitinib (RINVOQ); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 22.05.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/954/#dossier>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Risankizumab (Morbus Crohn); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-133_risankizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Upadacitinib (Morbus Crohn); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 01.08.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-38_upadacitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
9. Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK et al. Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018 [online]. 2021. URL: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/117/VA_21-03_Bericht_Biologika_V2-2021-05-12.pdf.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt) [online]. 2023 [Zugriff: 23.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6231/2023-10-19_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-926_BAnz.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt) [online]. 2023 [Zugriff: 23.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6041/2023-06-15_AM-RL-XII_Risankizumab_D-892_BAnz.pdf.
12. AbbVie Deutschland. Fachinformation Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze / Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen [online]. 07.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/020795/humira-r-40-mg-0-4-ml-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze-humira-r-40-mg-0-4-ml-injektionsloesung-im-fertigpen?query=humira>.
13. AbbVie Deutschland. Fachinformation Humira 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Humira 80 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 07.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021706/humira-r-80-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze-humira-r-80-mg-injektionsloesung-im-fertigpen?query=humira>.
14. Celltrion Healthcare Hungary. Fachinformation Remsima 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Remsima 120 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 07.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022911/remsimar-120-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze-remsima-r-120-mg-injektionsloesung-im-fertigpen>.
15. Europe P. Fachinformation Inflectra 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 04.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/015975/inflectratm-100-mg-pulver-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
16. AbbVie Deutschland. Fachinformation Skyrizi 360 mg/Skyrizi 180 mg Injektionslösung in einer Patrone / Skyrizi 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 07.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023910/skyrizer-360-mg-180-mg-injektionsloesung-in-einer-patrone-skyrizer-90-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze>.
17. Janssen-Cilag International. Fachinformation STELARA 45 mg/-90 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [online]. 09.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024130>.
18. Takeda Pharma. Fachinformation Entyvio 108 mg Injektionslösung [online]. 03.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022991/entyvio-108-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze-fertigpen>.

19. Takeda Pharma. Fachinformation ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/020200/entyvio-r-300-mg-pulver-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.

20. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 21.05.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.

21. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 19.05.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-03-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_36_EV.pdf.