



(21658,21670) OMVOH, Eli Lilly Suisse SA

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. August 2024

1 Zulassung Swissmedic

OMVOH wurde von Swissmedic per 30. November 2023 mit folgender Indikation zugelassen:

„OMVOH ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa indiziert, bei denen konventionelle Therapien oder die Behandlung mit einem Biologikum ungenügend angesprochen haben, nicht mehr ansprechen, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen, jedoch aufgrund der fehlenden Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit befristet wirksam:

Wirkmechanismus¹

„[...] Mirikizumab ist ein humanisierter, monoklonaler, gegen Interleukin 23 (anti-IL-23) IgG4 Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an die p19 Untereinheit des humanen IL-23 Zytokins bindet und dessen Interaktion mit dem IL-23 Rezeptor hemmt. Eine Kreuzreaktivität mit anderen Mitgliedern der IL-12 Zytokin-Familie (diese sind IL-12, IL-27 und IL-35b) wurde nicht beobachtet. IL-23 ist ein wichtiger Treiber der mukosalen Entzündung bei Colitis ulcerosa und hat Einfluss auf die Differenzierung, Expansion und das Überleben von T-Zell-Subtypen sowie Subtypen der angeborenen Immunzellen, die einen Ursprung für pro-inflammatorische Zytokine darstellen.[...]“

Standard of Care²

Die Colitis ulcerosa ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung. Sie ist durch den kontinuierlichen und systematischen Befall der Kolonschleimhaut von distal nach proximal gekennzeichnet. Im Gegensatz zum Morbus Crohn, bei dem die gesamte Darmwand betroffen ist, ist bei der Colitis ulcerosa ausschliesslich der Dickdarm betroffen. Die Therapie ist abhängig von der Intensität der Symptome, vom endoskopischen Befallsmuster (Proktitis, Linksseitencolitis, Pancolitis), von der Krankheitsdauer, der extraintestinale Manifestationen wie auch von den Begleiterkrankungen und Patientenpräferenzen. Das primäre Therapieziel der Colitis Ulcerosa ist das rasche Erreichen einer klinischen Remission und die Bewahrung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission.

Zu den konventionellen Therapien der Colitis Ulcerosa gehören (nicht abschliessend):

- 5-Aminosalicylate (5-ASA) (rektal/oral): Mesalazin (ASACOL, SALOFALK, etc.)

¹ Fachinformation OMVOH, Stand November 2023

² AWMF S3-Leitlinie Colitis Ulcerosa (Version 6.2)

- Kortikosteroide (rektal/oral) kurzfristig zur Kontrolle eines Schubes
- Immunmodulatoren wie beispielsweise Azathioprin (AZAFALK)

In der Schweiz werden zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Colitis Ulcerosa, nach der konventionellen Therapie folgende Therapien eingesetzt und vergütet:

- TNF α -Inhibitoren: Adalimumab (HUMIRA und Biologika; parenteral), Golimumab (SIMPONI; parenteral), Infliximab (REMICADE und Biologika; parenteral)
- Integrin-Antagonist: Vedolizumab (ENTYVIO; parenteral)
- IL-12/IL-23-Antagonist: Ustekinumab (STELARA; parenteral)
- IL-23-Antagonist: Mirikizumab (OMVOH; parenteral)
- JAK Inhibitor: Tofacitinib (XELJANZ, oral)
- Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator: Ozanimod (ZEPOSIA, oral)

Definitionen der wichtigsten in den Studien verwendeten Parameter [Tabelle 1]:

Tabelle 1: Definitionen

Modifizierter Mayo-Score (MMS)	Der Mayo-Score kombiniert vier klinische und endoskopische Variablen zur Beurteilung der Krankheitsaktivität: Stuhlfrequenz (SF) pro Tag, rektale Blutung (RB), endoskopischer Befund und Gesamtbeurteilung durch den Arzt. Der modifizierte Mayo-Score verzichtet auf die Gesamtbeurteilung durch den Arzt. Insgesamt können beim MMS 9 Punkte erreicht werden (Score 4-6 entspricht einer mittelschweren Erkrankung, Score 7-9 entspricht einer schweren Erkrankung).
Klinische Remission auf Basis des MMS	Stuhlfrequenz (SF) Subscore = 0 oder 1 mit Abnahme ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert und einem Subscore für rektale Blutung (RB)= 0 und einem endoskopischen Subscore (ES) = 0 oder 1 (ausgenommen Friabilität).
Klinisches Ansprechen auf Basis des MMS	Eine Abnahme des MMS um ≥ 2 Punkte und eine Abnahme $\geq 30\%$ gegenüber dem Ausgangswert und eine Abnahme ≥ 1 Punkt im RB-Subscore gegenüber dem Ausgangswert oder ein RB-Score von 0 oder 1.
Endoskopisches Ansprechen	ES = 0 oder 1 (ausgenommen Friabilität).
Symptomatische Remission	SF = 0 oder SF = 1 mit einer Abnahme ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert und RB = 0
Histo-endoskopische mukosale Verbesserung	Histologische Verbesserung, definiert als Erreichen von beidem: 1. Histologische Verbesserung, definiert unter Anwendung des Geboes Bewertungssystems mit Neutrophileninfiltration bei $< 5\%$ der Krypten, ohne Kryptendestruktion und ohne Erosion, Ulceration oder Granulationsgewebe. 2. Endoskopische Verbesserung definiert als ES = 0 oder 1 (ausgenommen Friabilität).
Kortikosteroid-freie Remission	Klinische Remission in Woche 40 und symptomatische Remission in Woche 28 ohne Kortikosteroid- Anwendung seit ≥ 12 Wochen vor Woche 40.

Studienlage

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab wurde bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa in zwei randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten, multizentrischen Studien untersucht (LUCENT-1 (Induktionsstudie über 12 Wochen), LUCENT-2 Erhaltungsstudie über 40 Wochen)³. Weiter liegen dem BAG 52-Wochen-Daten (total 104 Wochen) der LUCENT-3 Langzeiterhaltungsstudie über 160 Wochen vor.

Studie 1 (LUCENT-1 Induktionsstudie; NCT03518086)

Geert D'Haens et al. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2023;388:2444-2455. DOI: 10.1056/NEJMoa2207940

Design:

Randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, multizentrische Phase III Induktionsstudie über 12 Wochen.

Intervention:

1162 Patienten (mITT) mit mittelschwerer bis schwerer Colitis Ulcerosa wurden wie folgt randomisiert (1:3):

- Placebo i.v (n=294): alle 4 Wochen (Woche 0, 4 und 8)
- 300 mg Mirikizumab i.v (n=868): alle 4 Wochen (Woche 0, 4 und 8)

87.8% im Placebo-Arm und 96.2% im Mirikizumab beendeten die 12-wöchige Induktionsstudie.

³ Geert D'Haens et al. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2023;388:2444-2455. DOI: 10.1056/NEJMoa2207940

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorherigem Therapieversagen auf Biologika oder Tofacitinib (ja/nein), Glukokortikoidgebrauch zum Ausgangszeitpunkt (ja/nein), Krankheitsaktivität zum Ausgangszeitpunkt (modifizierter Mayo Score 4-6 oder 7-9) und geografischer Region.

Baseline-Charakteristika:

Das mittlere Alter bei Studienbeginn betrug 42.5 Jahre, bei 53.2% bestand eine schwere, aktive Erkrankung mit einem modifizierten Mayo-Score von 7 bis 9.

Zu Beginn der Studie erhielten 39.9% orale Kortikosteroide, 24.1% Immunmodulatoren (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, MTX) und 74.3% Aminosalicylate. Bei 57.9% der Patienten hatte eine konventionelle Therapie versagt, jedoch kein Biologikum (57.1% waren Biologika- und Tofacitinib-naiv). Bei 41.2% der Patienten hatten Biologika oder Tofacitinib versagt.

Wichtigste Ein- und Ausschlusskriterien:

- Alter ≥ 18 und ≤ 80 Jahre,
- Bestätigte Diagnose einer Colitis Ulcerosa seit mindestens 3 Monaten,
- Mittelschwere bis schwere Colitis Ulcerosa definiert als ein modifizierter Mayo-Score von 4 bis 9, einschliesslich eines Mayo-Endoskopie-Subscore ≥ 2 ,
- Patienten mussten ein Versagen (definiert als Verlust des Ansprechens, unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit) gegenüber Kortikosteroiden oder Immunmodulatoren (6-Mercaptopurin, Azathioprin) oder mindestens einem Biologikum (einem TNF α -Antagonisten und/oder Vedolizumab) oder Tofacitinib aufweisen,
- Patienten, die auf 3 oder mehr Biologika nicht angesprochen hatten, waren von den Studien ausgeschlossen,
- Keine vorherige Therapie mit IL-12 und/oder IL-23 Antikörper (Ustekinumab oder Risankizumab).

Die statistische Testung für den primären Endpunkt und die anschliessenden sekundären Endpunkte erfolgte nach einem vordefinierten hierarchischen Testprozedere.

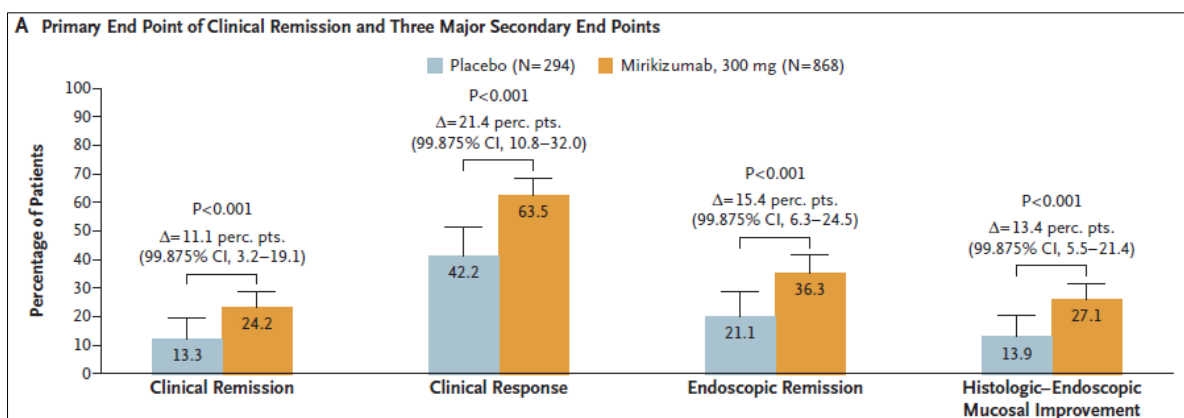
Primärer Endpunkt:

Der primäre Endpunkt wurde definiert als der Anteil der Patienten in klinischer Remission⁴ in Woche 12.

In Woche 12 befanden sich in der Mirikizumab-Gruppe ein signifikant grösserer Anteil an Patienten in klinischer Remission im Vergleich zu Placebo (24.2% vs. 13.3%; $p < 0.001$).

Sekundäre Endpunkte:

Die mit Mirikizumab behandelten Patienten zeigten in Woche 12 in den wichtigsten vordefinierten sekundären Endpunkten klinisches Ansprechen, endoskopische Remission, symptomatische Remission, klinisches Ansprechen in der Population mit Versagen auf Biologika, histo-endoskopische mukosale Verbesserung sowie Verbesserung des imperativen Stuhldrangs (Bowel urgency) einen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber Placebo ($p < 0.001$) (für multiples Testen kontrolliert). [Abbildung 1]



⁴ klinische Remission: modifizierter Mayo-Score (MMS) = Subscore für Stuhlfrequenz (SF)=0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert und einem Subscore für die rektale Blutung (RB)=0 und einem endoskopischen Subscore (ES)=0 oder 1

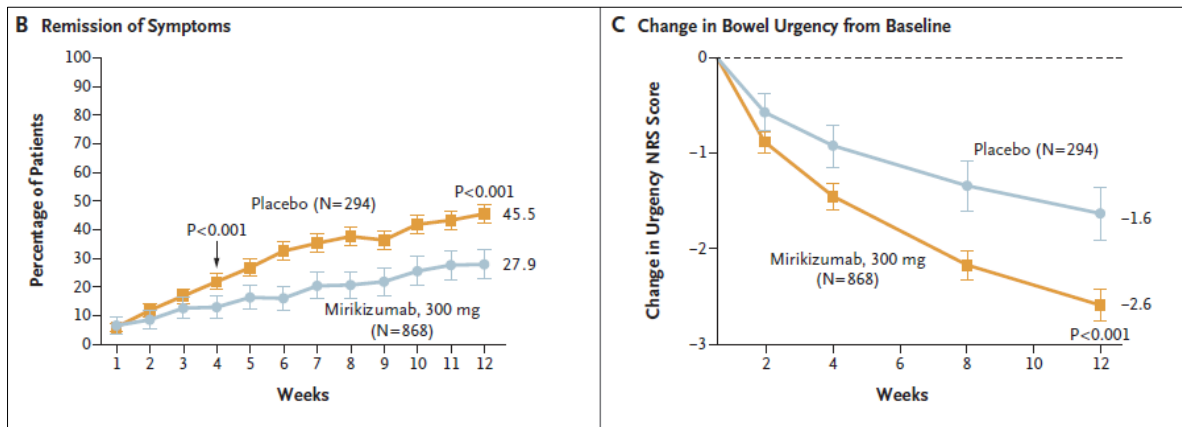


Abbildung 1: Primärer und sekundäre Endpunkte LUCENT-1 [Geert D'Haens et al, 2023]

Die Subgruppenanalyse von Biologika/Tofacitinib-naiven Patienten zeigt höhere Ansprechraten unter Mirikizumab gegenüber Biologika/Tofacitinib-erfahrenen Patienten (nicht für multiples Testen kontrolliert).

Studie 2 (LUCENT-2 Erhaltungsstudie; NCT03524092)

Geert D'Haens et al. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2023;388:2444-2455. DOI: 10.1056/NEJMoa2207940

Design:

Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III Erhaltungsstudie über 40 Wochen.)

Intervention:

Nachfolgend wird auf die Patientengruppe eingegangen, welche nach der 12-wöchigen Induktionstherapie mit Mirikizumab in die Erhaltungstherapie übergangen (Mirikizumab Responder und Non-Responder). (Patienten welche unter Placebo in der Induktionsstudie (LUCENT-1) ein klinisches Ansprechen zeigten, erhielten in der Erhaltungsstudie (LUCENT-2) weiterhin Placebo. Diese Daten liegen dem BAG nicht vor).

816 (94.0%) von den ursprünglich 868 auf Mirikizumab randomisierten Patienten, gingen in die Erhaltungsstudie über. Davon zeigten 544 Patienten (66.67%) nach der 12-wöchigen Induktionsstudie mit Mirikizumab ein klinisches Ansprechen (= Responder)⁵ und wurden für die Erhaltungsstudie erneut randomisiert (2:1):

- Placebo s.c (n=179): alle 4 Wochen bis Woche 40. 16.8% brachen die Studie ab (häufigster Grund waren unerwünschte Ereignisse) und 22.3% verloren das Ansprechen und erhielten in einer OL Mirikizumab 300 mg i.v als Rescue Therapie.
- 200 mg Mirikizumab s.c (n=365): alle 4 Wochen bis Woche 40. 6.0% brachen die Studie ab und 5.2% verloren das Ansprechen und erhielten in einer OL Mirikizumab 300 mg i.v als Rescue Therapie.

Die Randomisierung wurde wie folgt stratifiziert: Therapieversagen auf Biologika oder Tofacitinib (ja/nein), klinische Remission in Woche 12 (ja/nein), Glukokortikoidgebrauch (ja/nein), geografische Region.

Die statistische Testung für den primären Endpunkt und die anschließenden sekundären Endpunkte erfolgte nach einem vordefinierten hierarchischen Testprozedere.

Primärer Endpunkt:

Der primäre Endpunkt wurde definiert als der Anteil der Patienten in klinischer Remission⁶ in Woche 40 (insgesamt Woche 52).

⁵ klinisches Ansprechen: Eine Abnahme des MMS um ≥ 2 Punkte und eine Abnahme $\geq 30\%$ gegenüber dem Ausgangswert und eine Abnahme ≥ 1 Punkt im RB-Subscore gegenüber dem Ausgangswert oder ein RB-Score von 0 oder 1

⁶ klinische Remission: modifizierter Mayo-Score (MMS) = Subscore für Stuhlfrequenz (SF)=0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert und einem Subscore für die rektale Blutung (RB)=0 und einem endoskopischen Subscore (ES)=0 oder 1

In Woche 40 (insgesamt Woche 52) befanden sich in der Mirikizumab-Gruppe ein signifikant grösserer Anteil an Patienten in klinischer Remission im Vergleich zu Placebo. (49.9% vs. 25.1%; $p < 0.001$).

Verlängerte Induktionsphase

272 von den 816 Patienten (33.33%), welche in der Induktionsstudie mit Mirikizumab behandelt wurden, erreichten in Woche 12 kein klinisches Ansprechen (=Non-Responder). Diese Patienten erhielten in einer verlängerten Induktionsphase über weitere 12 Wochen (insgesamt Woche 24) 300 mg Mirikizumab i.v (Q4W). 53.7% erreichten in Woche 24 ein klinisches Ansprechen und 11.4% eine klinische Remission. 144 Patienten erreichten ein klinisches Ansprechen nach der erweiterten 12-wöchigen Behandlung und erhielten anschliessend 200 mg Mirikizumab s.c (Q4W), davon erreichten in Woche 40 (insgesamt Woche 52) 72.2% ein klinisches Ansprechen und 36.1% eine klinische Remission.

➔ Ausgangscharakteristika der Non-Responders: 54.0% vs.35.1% (Mirikizumab-Responder-Gruppe) mit Biologika oder Tofacitinib Versagen, 43.4% vs. 37.0% (Mirikizumab Responder) Steroidgebrauch.

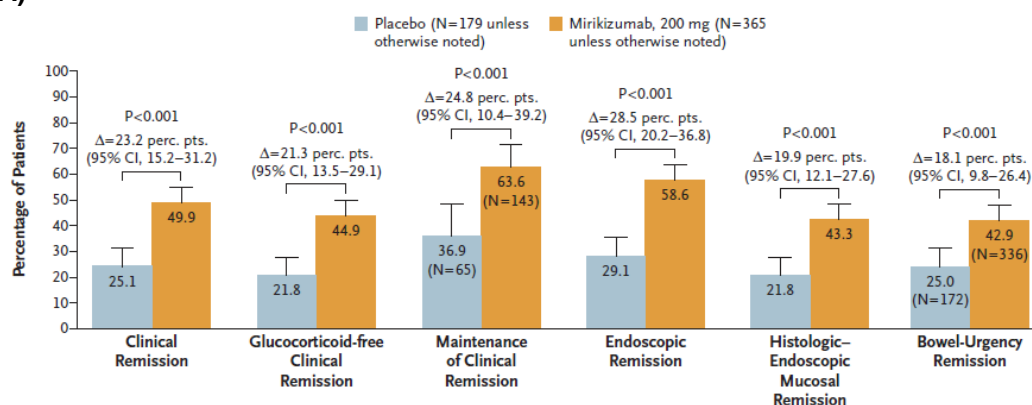
Subgruppenanalyse «loss of Response»:

19 von den 365 mit Mirikizumab 200 mg behandelten Personen (5.2%) verloren während der Erhaltungsphase das klinische Ansprechen und bekamen erneut eine Induktionstherapie mit Mirikizumab 300 mg i.v über 3 Dosen (Q4W). 15 Patienten beendeten diese «Rescue-Periode». 2 Patienten brachen die Behandlung aufgrund von fehlender Wirksamkeit ab (1 Rückzug aus der Studie, 1 Person Schwangerschaft). 4 Patienten wurden nicht in die Zwischenanalyse eingeschlossen aufgrund von Verzögerung bei der Protokollanpassung. Die verbleibenden 11 Patienten wurden mit Mirikizumab 200 mg s.c weiterbehandelt, da der Prüfarzt der Meinung war, dass die Patienten von der Behandlung profitieren, auch wenn die Studiendefinition des klinischen Ansprechens nicht erfüllt war. Davon erreichten in Woche 104, 54.5% (6/11 Patienten) ein klinisches Ansprechen und symptomatische Remission. 18.2% (2/11) erreichten eine endoskopische Remission und 36.4% (4/11) erreichten eine Verbesserung des Stuhldrangs.⁷

Sekundäre Endpunkte:

Die mit Mirikizumab behandelten Patienten zeigten in Woche 40 (insgesamt Woche 52) in den wichtigsten vordefinierten sekundären Endpunkten Aufrechterhaltung der klinischen Remission, Kortikosteroid-freie Remission, endoskopische Verbesserung, histo-endoskopische mukosale Verbesserung sowie Verbesserung des imperativen Stuhldrangs (Bowel urgency) einen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber Placebo ($p < 0.001$) (für multiples Testen kontrolliert). [Abbildung 2]

A)



⁷ Bruce E.Sands et al. Two-Year Efficacy and Safety of Mirikizumab Following 104 Weeks of Continuous Treatment for Ulcerative Colitis: Results From the LUCENT-3 Open-Label Extension Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2024 Jun 3;30(6):1044-1045. doi: 10.1093/ibd/izae096.

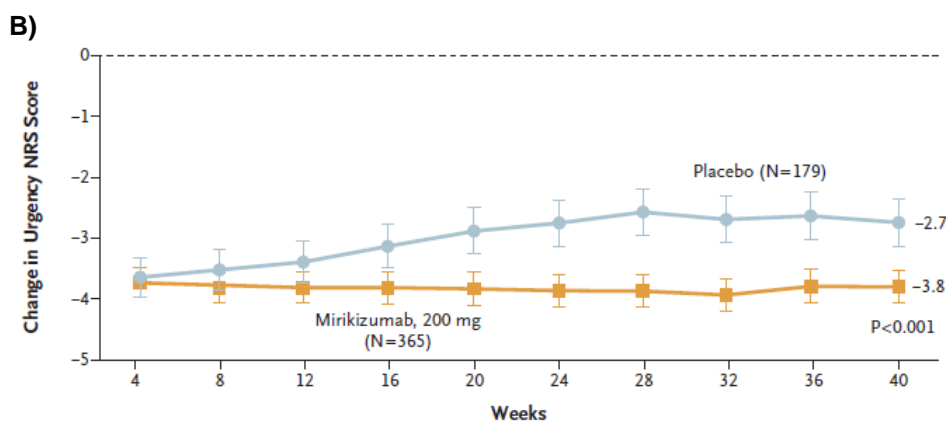


Abbildung 2: Primäre und sekundäre Endpunkte LUCENT-2 [Geert D'Haens et al, 2023]

Die Subgruppenanalyse von Biologika/Tofacitinib-naiven Patienten zeigt höhere Ansprechraten unter Mirikizumab gegenüber Biologika/Tofacitinib-erfahrenen Patienten (nicht für multiples Testen kontrolliert).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Fragebögen Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) beurteilt. In den der LUCENT-1 Studie zeigen Patienten unter Mirikizumab eine grössere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Placebo (IBDQ-Remission⁸ und IBDQ-Ansprechen⁹). Die Verbesserung konnte bis Woche 40 aufrechterhalten bleiben.

Studie 3 LUCENT-3 (NCT03519945)

Bruce E.Sands et al. Two-Year Efficacy and Safety of Mirikizumab Following 104 Weeks of Continuous Treatment for Ulcerative Colitis: Results From the LUCENT-3 Open-Label Extension Study. Inflamm Bowel Dis. 2024 Jun 3;30(6):1044-1045. doi: 10.1093/ibd/izae096.

Design:

Multizentrischen, offenen, einarmigen Phase 3 Verlängerungsstudie über 160 Wochen, welche Patienten der LUCENT-1 und 2 Studien einschloss.

Intervention:

Alle Patienten erhielten in der open-label Verlängerungsstudie 200 mg Mirikizumab subkutan Q4W. Die vorliegende Zwischenanalyse (Woche 104) wurde bei den Patienten der LUCENT-2-Studie durchgeführt, die in der Induktionsphase auf Mirikizumab Ansprachen (=Induction Responders) und in der anschliessenden Erhaltungsphase Mirikizumab 200 mg subkutan erhielten und die Studie bis Woche 52 respektive Woche 40 beendeten). Die Zwischenanalyse in Woche 104 wurde bei 239 Patienten durchgeführt.

Ausgangskarakteristika:

Das Durchschnittsalter betrug 43.4 Jahre. 49.2% hatten einen MMS-Wert von 4-6 und, 50.8% einen MMS-Wert von 7-9 (schwere aktive Erkrankung). Der durchschnittliche MMS-Wert betrug 8.8. 33.1% waren zum Ausgangszeitpunkt unter Kortikosteroid-Behandlung und 21.8% brauchten einen Immunmodulator. 32.0% (85 Patienten) waren Biologika/oder Tofacitinib-erfahrene Patienten.

Die Ergebnisse dieser Zwischenanalyse sind deskriptiv, da keine Berechnung der Stichprobengrösse vorgenommen wurde. Gemäss dem ursprünglichen statistischen Analyseplan für LUCENT-3 war der primäre Analyseansatz a priori die Nonresponder-Imputation (NRI). Es war auch ein Ansatz mit beobachteten Fällen geplant (OC;observed case) der jedoch nur Patienten ohne fehlende Daten einschließt und tendenziell hohe Remissions-/Response-Raten aufweist, da er Patienten mit Behandlungsabbrüchen ausschließt, die im Allgemeinen als Non-Response eingestuft würden. Ein dritter Analyseansatz, die modifizierte Nonresponder-Imputation, wurde als Ausgleich zwischen den beiden

⁸ IBDQ-Remission war definiert als ein Score von mindestens 170.

⁹ IBDQ-Ansprechen war definiert als eine Verbesserung des IBDQ-Scores um mindestens 16 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.

Extremen der Nonresponder-Imputation und der auf beobachteten Fällen basierenden Analysen verwendet. Die Hinzufügung der modifizierten Nonresponder-Imputationsanalysen (mNRI) wurde vorgenommen, weil bei den LUCENT-3-Zwischenanalysen etwa 25% der Patienten bei Woche 104 fehlen, wobei etwa 10% aufgrund von Abbrüchen fehlen und die anderen 15% sporadisch fehlen (zufällig fehlen).

Primärer Endpunkt:

In Woche 104 (respektive 52) befanden sich 54.0% [95%KI: 47.6;60.2] der Patienten in klinischer Remission (NRI) respektive 62.8% [95% KI: 56.4;69.1], mNRI.

Die Subgruppenanalyse von Biologika/Tofacitinib-naiven Patienten zeigt höhere Ansprechraten unter Mirikizumab gegenüber Biologika/Tofacitinib-erfahrenen Patienten (56.0% [95% KI: 48.4;63.4] respektive 49.3% [95% KI: 38.2;60.5] (NRI)).

Sekundäre Endpunkte:

Die wichtigsten sekundären Endpunkte sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Sekundäre Endpunkte Zwischenanalyse Woche 104 [Bruce E.Sands et al. 2024]

Endpunkt Woche 104	N = 239 [95% KI] NRI	N=239 [95% KI] mNRI
Klinisches Ansprechen	74.4 [68.6,79.6]	87.2 [82.8,91.6]
Kortikosteroidfreie Remission	67.0 [60.6,72.8]	61.4 [55.0,67.7]
Symptomatische Remission	50.2 [43.9,56.5]	79.2 [73.8,84.7]
Endoskopische Remission	54.0 [47.6,60.2]	66.8 [60.8,72.9]
histo-endoskopische mukosale Verbesserung	52.7 [46.4,59.0]	51.6 [45.1,58.1]
Bowel urgency Remission	53.1 [46.8,59.4]	58.6 [51.7,65.4]

Die Ergebnisse zur Aufrechterhaltung der Wirksamkeit, wurde nur bei Patienten durchgeführt, welche in Woche 52 den Endpunkt erreichten. 74.5% der Patienten, welche in Woche 52 klinisches Ansprechen erreichten, konnten diese bis Woche 104 aufrechterhalten und 65.6% konnten klinische Remission aufrechterhalten. 70.6% zeigten bis Woche 104 ein anhaltendes symptomatisches Ansprechen.

Sicherheit / Verträglichkeit

Über den Behandlungszeitraum von 52 Wochen waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse Nasopharyngitis, Arthralgien, Reaktionen an der Injektionsstelle bei subkutaner Verabreichung, Kopfschmerzen und Hautauschlag. [Abbildung 3]

	Induction Trial		Maintenance Trial	
	Placebo (N=321)	Mirikizumab (N=958)	Placebo (N=192)	Mirikizumab (N=389)
<i>number (percent)</i>				
Common adverse events‡				
Nasopharyngitis	10 (3.1)	39 (4.1)	11 (5.7)	28 (7.2)
Arthralgia	4 (1.2)	20 (2.1)	8 (4.2)	26 (6.7)
Ulcerative colitis	24 (7.5)	17 (1.8)	40 (20.8)	26 (6.7)
Injection-site pain	—	—	6 (3.1)	17 (4.4)
Headache	9 (2.8)	32 (3.3)	2 (1.0)	16 (4.1)
Rash	2 (0.6)	5 (0.5)	0	14 (3.6)
Pyrexia	3 (0.9)	14 (1.5)	5 (2.6)	13 (3.3)
Anemia	19 (5.9)	32 (3.3)	9 (4.7)	8 (2.1)

Abbildung 3: Unerwünschte Ereignisse LUCENT-1 und LUCENT 2 [Geert D'Haens et al. 2023]

Opportunistische Infektionen wurden bei 15 Patienten, welche mit Mirikizumab behandelt wurden registriert (6 Herpes Zoster, 4 Candida-Infektion, 4 Cytomegalovirus, 1 intestinale Tuberkulose) unter Placebo trat 1 Herpes Zoster Fall auf. Bei 8 Patienten, welche in den 52 Wochen mit Mirikizumab behandelt wurden, wurde Krebs diagnostiziert (0 in der Placebogruppe). Bei 4 Personen unter Mirikizumab (0 unter Placebo) wurde über Depressionen berichtet.

Aus den Daten der Zwischenanalyse (Studie 3) sind keine neuen Sicherheitssignale erkennbar [Abbildung 4]. (Analyse wurde nicht bei der gesamten LUCENT-3 Studienpopulation durchgeführt).

Outcome	200 mg mirikizumab Q4W SC (n = 289) ^a
TEAEs ^b	184 (63.7)
Mild	99 (34.3)
Moderate	72 (24.9)
Severe	13 (4.5)
SAEs	15 (5.2)
Most common TEAEs^c	
COVID-19	35 (12.1)
Colitis ulcerative	22 (7.6)
Arthralgia	18 (6.2)
Headache	18 (6.2)
Nasopharyngitis	17 (5.9)
Pyrexia	13 (4.5)
Diarrhea	10 (3.5)
Injection site pain	10 (3.5)
Abdominal pain	9 (3.1)
Gastroenteritis	9 (3.1)
AEs of special interest	
Infections: all	87 (30.1)
Infections: serious	3 (1.0)
Infections: opportunistic ^d	5 (1.7)
Cerebrocardiovascular events ^e	2 (0.7)
Malignancies	0 (0)
Depression	1 (0.3)
Suicide/self-injury ^f	1 (0.3)
Hepatic	6 (2.1)
Immediate hypersensitivity reactions ^g	4 (1.4)
Injection site reactions ^h	16 (5.5)
Death	0 (0)
Discontinuation due to AE ⁱ	8 (2.8)

Abbildung 4: Sicherheitssignale LUCENT-3 Studie [Bruce E.Sands et al. 2024]

Aus der Fachinformation von OMVOH:

- Vor Beginn der Therapie sind die Patienten auf eine Tuberkulose-Infektion zu untersuchen.
- Erhöhungen der Aminotransferasen wurden bei Patienten unter Mirikizumab berichtet.
- Das Risiko für maligne Tumorerkrankungen ist bei Patienten mit Colitis ulcerosa erhöht. Immunmodulatorische Arzneimittel können das Risiko für maligne Tumorerkrankungen erhöhen.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils gem. Fachinformation [Auszug]:

„[...] Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen über den Behandlungszeitraum von 52 Wochen waren Infektionen der oberen Atemwege (am häufigsten Nasopharyngitis), Arthralgien, Reaktionen an der Injektionsstelle bei subkutaner Verabreichung in der Erhaltungsstudie, Infektionen der oberen Atemwege (am häufigsten Nasopharyngitis), Kopfschmerzen und Hautausschlag.[...]“

Medizinische Leitlinien

ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment (Journal of Crohn's and colitis, 2022)

Zur Induktion der Remission mittelschwerer bis schwerer Colitis Ulcerosa werden orale Steroide empfohlen (maximal 3 Monate). Daneben werden TNF α - Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab, and Golimumab), Vedolizumab, Ustekinumab und Tofacitinib bei unzureichendem Ansprechen oder Intole-

ranz auf konventionelle Therapien (5-Aminosalicylaten, Kortikosteroide, Thiopurine, Immunmodulatoren) empfohlen. Die ECCO-Leitlinie erwähnt weiter, dass Patienten die auf die jeweilige Behandlung angesprochen haben zum Beibehalten der Remission die jeweilige Therapie fortsetzen sollen.

→ Mirikizumab wird im Behandlungsschema noch nicht erwähnt.

AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis (American Gastroenterological Association 2020)

„[...] There are a number of different drug classes for longterm management of moderate to severe UC, including TNF- α antagonists, anti-integrin agent (vedolizumab), Janus kinase inhibitor (tofacitinib), interleukin 12/23 antagonist (ustekinumab), and immunomodulators (thiopurines, methotrexate). In general, most drugs that are initiated for induction of remission are continued as maintenance therapy, if they are effective. This clinical practice is considered standard of care in this guideline and it is assumed that if a drug (excluding corticosteroids and cyclosporine) is started for and is effective for induction of remission or response, it will be continued for maintenance of remission.[...].“

→ Mirikizumab wird im Behandlungsschema noch nicht erwähnt.

S3-Leitlinie (AWMF-Registriernummer 021.009, Dezember 2023 - Konsultationsfassung)

Mirikizumab wird in der S3-Leitlinie vom Dezember 2023 neu im Behandlungsschema berücksichtigt (Konsultationsfassung).

Bei der konventionellen Therapie der **unkomplizierten Colitis Ulcerosa** orientiert sich die Wahl der Therapie am Befallsmuster sowie an der klinischen Krankheitsaktivität. Mesalazin (5-Aminosalicylat) (topisch und/oder oral) gehört zur Erstlinientherapie der unkomplizierten Colitis Ulcerosa. Bei fehlender Remissionsinduktion oder bei einem ausgedehnten Befall sollte Mesalazin mit topischen oder gegebenenfalls systemischen Steroiden kombiniert werden. Aufgrund des Nebenwirkungsprofil sollten (systemische) Steroide nur kurzfristig angewendet werden und nicht zur Remissionserhaltung. Bei einem erneuten Schub sollte eine Dosisescalation mit einer oral/rektal Kombination aus Aminosalicylaten erfolgen. Kommt es nicht zu einer Ansprecher sollte eine Therapie JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), **Mirikizumab** (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Thiopurinen (Azathioprin, Mercaptopurin) (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) eingeleitet werden.

Für **komplizierte Verlaufsformen** der Colitis ulcerosa stehen Thiopurine sowie Biologika, JAK-Inhibitoren und Calcineurin-Inhibitoren zur Verfügung:

Ein akuter Schub wird mit systemischen Steroiden behandelt. Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen (**steroidrefraktäre CU**) bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, können mit Calcineurininhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), **Mirikizumab** (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab vorzugsweise kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden sollten.

Patienten mit einer **steroidabhängigen Colitis ulcerosa**¹⁰ sollten mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), **Mirikizumab** (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), Thiopurinen (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.

Bei Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), **Mirikizumab** (Evidenzgrad 2), Ozanimod (Evidenzgrad 2), TNF α -Antikörpern (Ada-

¹⁰ Steroidabhängige CU= Steroide können im Rahmen einer Remissionsinduktion innerhalb von 3 Monaten nicht unter 10 mg/Tag dosiert werden, ohne dass ein Rezidiv auftritt.

limumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Falle von Infliximab ggf. in Kombination mit Azathioprin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) ansprechen, sollte eine remissionserhaltende Therapie mit den jeweiligen Substanzen fortgesetzt werden.

Die S3-Leitlinie kann aufgrund der fehlenden Vergleichsstudien keine klare Empfehlung bezüglich der Priorisierung der Substanzen abgeben.

Uptodate (Topic last updated 26. Januar 2024)

„[...] *Anti-interleukin antibody-based therapy (eg, ustekinumab, mirikizumab) is used to induce remission in patients with moderate to severe UC (...):*

Mirikizumab (a monoclonal antibody that targets the p19 subunit of interleukin-23) was approved by the FDA for patients with moderate to severe UC who are naïve to biologics or have not responded to other immunosuppressants. We typically use mirikizumab as monotherapy, although we may use it in combination with an immunomodulator for some patients (eg, those who have not responded to other biologic therapy). Pretreatment screening is similar to testing that is performed prior to initiating anti-TNF therapy (eg, hepatitis B surface antigen, screening for latent tuberculosis). These issues and drug dosing are discussed separately. (See "Overview of dosing and monitoring of biologic agents and small molecules for treating ulcerative colitis in adults", section on 'Anti-interleukin antibodies'.) Mirikizumab was effective for inducing remission in patients with moderate to severe UC. In a trial including 1281 patients with moderate to severe UC who did not respond to prior therapy, mirikizumab (300 mg, administered intravenously at weeks 0, 4, and 8) resulted in higher rates of clinical remission at week 12 compared with placebo (24.2 versus 13.3 percent; absolute difference 11.1 percentage points, 99.9% CI 3.2-19.1). Rates of serious adverse events were numerically similar in both groups.[...]"

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Mirikizumab wurde in den Zulassungsstudien (LUCENT-1, LUCENT-2) gegenüber Placebo untersucht. Direkt vergleichende Studien gegenüber den Therapiealternativen wie beispielsweise TNF α -Inhibitoren, Integrin-Inhibitor (ENTYVIO), IL-12/IL23-Inhibitor (STELARA), JAK-Inhibitor (XELJANZ) oder den Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor Modulator (ZEPOSIA) liegen dem BAG nicht vor.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Mirikizumab zeigt in der Induktionsstudie über 12 Wochen (LUCENT-1) sowie in der Erhaltungsstudie (LUCENT-2) über 40 Wochen einen statistisch signifikanten Unterschied zu Placebo im primären Endpunkt klinische Remission sowie in den wichtigsten sekundären Endpunkten ($p < 0.001$). Es liegen 52-Wochen Daten der LUCENT-3 Verlängerungsstudie vor. Die Zwischenanalyse wurde nur bei Patienten der LUCENT-2 Studie durchgeführt, die in der Induktionsphase auf Mirikizumab Ansprachen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass diese Patienten von einer kontinuierlichen Mirikizumab-Therapie profitieren (deskriptiv).

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse waren Infektionen der oberen Atemwege (Nasopharyngitis), Arthralgien, Reaktionen an der Injektionsstelle bei subkutaner Verabreichung, Kopfschmerzen und Hautauschlag. Bei 8 Patienten, welche in den 52 Wochen mit Mirikizumab behandelt wurden, wurde Krebs diagnostiziert (0 in der Placebogruppe). In der Verlängerungsphase über weitere 52 Wochen (total Woche 104) sind keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten. Die Analyse wurde jedoch nur bei einer Teilpopulation der LUCENT-3 Studie vorgenommen ($n = 289$).

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

OMVOH wird in zwei Darreichungsformen angeboten:

- Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 300 mg/Durchstechflasche 1 Stk. zur Therapieeinleitung als intravenöse Infusion in Woche 0, 4 und 8.

- Injektionslösung im Fertigpen, 100 mg/ Fertigpen, 2 Stk. Zur Erhaltungstherapie als subkutane Injektion à 200 mg (2 Fertigpen) alle 4 Wochen mit Beginn in Woche 12, nach Abschluss der Induktionsdosierung.

Gemäss Fachinformation können Patienten, welche in Woche 12 kein angemessenes Ansprechen zeigen, eine Fortsetzung der Dosierung mit 300 mg Mirikizumab i.v in Woche 12, 16 und 20 in Erwägung ziehen (verlängerte Therapieeinleitung). Wenn mit der zusätzlichen intravenösen Therapie ein therapeutischer Nutzen erzielt wird, können die Patienten ab Woche 24 mit einer subkutanen Erhaltungsdosis von Mirikizumab (200 mg) alle 4 Wochen beginnen. Mirikizumab ist bei Patienten, die keinen Hinweis auf einen therapeutischen Nutzen nach einer erweiterten Induktionstherapie in Woche 24 zeigen, zu beenden. Patienten mit Verlust des therapeutischen Ansprechens während der Erhaltungstherapie können 300 mg Mirikizumab als intravenöse Infusion alle 4 Wochen für insgesamt 3 Dosen erhalten. Wird mit dieser zusätzlichen intravenösen Therapie ein klinischer Nutzen erreicht, kann die Behandlung wieder mit Mirikizumab subkutan alle 4 Wochen fortgesetzt werden, falls nicht, ist die Therapie mit Mirikizumab abubrechen.

Bemerkung BAG:

Die zur Aufnahme in die SL beantragten Packungen sind zur Initial- oder Erhaltungstherapie geeignet. Wobei das BAG ein Nachteil der 100 mg/Fertigpen Dosisstärke sieht, da dieser zweimal verabreicht werden muss um die gewünschte Dosierung von 200 mg zu erhalten.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA

3.3 Uncertainties and limitations about favorable effects

„[...] The inclusion criteria enrolled patients with a modified Mayo score (MMS) of 4 to 9 with an endoscopic subscore (ES) ≥ 2 , therefore patients beyond this were not included. [...]“

„[...] For the maintenance phase study, 19 patients who were in remission lost response when they were treated with 200 mg sc Q4W, it is unclear whether patients at risk of loss of response can be identified. Also, as the duration of the follow up in the maintenance phase was 44 weeks or shorter in case of a second induction course additional patients may lose response over a longer duration and require rescue treatment with 300 mg iv. [...]“

3.5 Uncertainties and limitations about unfavorable effects

„[...] Cardiovascular safety-Although a causal relationship of MACE with mirikizumab treatment was not determined based on the data presented so far, taking into consideration small imbalances of MACEs in psoriasis studies these cases will be monitored post-marketing including in the observational secondary database study planned by the applicant. Further, in line with other IL-23 inhibitors major adverse cardiovascular events (MACE) was included as an important potential risk to the RMP. [...]“

„[...] Malignancy- There is no clear evidence of an increased risk for developing malignancies following treatment with mirikizumab based on results of the clinical trials presented so far in this application. As there is an established increased risk for cancer development in UC and there is a theoretical possibility of decreased immune surveillance against malignancies with alteration of immune pathways with mirikizumab treatment, malignancy was added Important Potential Risk in the RMP. [...]“

3.7.1 Importance of favourable and unfavourable effects

„[...] Overall, the treatment effect is considered to be clinically relevant and in line with other approved products with the same indication, although it is acknowledged that a formal comparison between products is not possible. [...]“

„[...] Other conditions and requirements of the marketing authorisation:

- Periodic Safety Update Reports [...]“

FDA: Assessment Report nicht vorhanden.

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG (Projekt: A23-73, Version 1.0, Stand 09. Oktober 2023)

Nach Einschätzung des IQWiG ist der Zusatznutzen von Mirikizumab bei Erwachsenen mit einer vorbehandelten mittelschweren bis schwerer Colitis Ulcerosa nicht belegt.

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

G-BA (18. Januar 2024)

a) *Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:

- *Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod*

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) *Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:

- *Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)*

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

NICE (25. Oktober 2023)

„[...] Mirikizumab is recommended as an option for treating moderately to severely active ulcerative colitis in adults when conventional or biological treatment cannot be tolerated, or the condition has not responded well enough or lost response to treatment, only if:

- a tumour necrosis factor (TNF)-alpha inhibitor has not worked (that is the condition has not responded well enough or has lost response to treatment) or
- a TNF-alpha inhibitor cannot be tolerated or is not suitable and
- the company provides it according to the commercial arrangement

TNF-alpha inhibitors are the most used biological treatments for moderately to severely active ulcerative colitis. When TNF-alpha inhibitors have not worked, or are not tolerated, usually people are offered vedolizumab or ustekinumab. Mirikizumab is another biological treatment that would be offered to the same population as these 2 treatments. (...) But there are no clinical trials directly comparing mirikizumab with vedolizumab or ustekinumab. An indirect comparison Mirikizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis suggests that all 3 treatments are similarly effective. [...]"

NCPE (24. August 2023)

„[...] Mirikizumab (OMVOH®) is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic treatment.

A full HTA is not recommended. The NCPE recommends that mirikizumab not be considered for reimbursement at the submitted price.[...]"*

CADTH (16. November 2023)

„[...] Mirikizumab be reimbursed for the treatment of adult patients with moderately to severely active UC who have had an inadequate response, loss of response, or were intolerant to conventional therapy, a biologic treatment, or a JAK inhibitor only if the conditions listed are met:

- *Eligibility for reimbursement of mirikizumab should be based on the criteria used by each of the public drug plans for the reimbursement of other advanced drugs for the treatment of moderately to severely active UC (i.e., biologics)*
- *The patient must have achieved clinical response to induction therapy after 24 weeks of treatment initiation to continue to maintenance therapy.*
- *Assessment for renewal after the first assessment of treatment response should be performed every year.*
- *Mirikizumab should only be prescribed by a physician experienced in the diagnosis and management of UC.*
- *Mirikizumab should not be reimbursed when used in combination with biologic therapies or JAK inhibitors for UC.*
- *The cost of mirikizumab should be negotiated so that it does not exceed the drug program cost of treatment with the least costly relevant comparator (i.e., biologic) reimbursed for the treatment of ulcerative colitis.*
- *The feasibility of adoption of mirikizumab must be addressed.[...]"*

TGA (11. Oktober 2023)

„[...] OMVOH is indicated for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis (UC) in adult patients who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to conventional therapy or a biological medicine, or have medical contraindications to such therapies.[...]"

HAS (31. Januar 2024)

„[...] Globalement, le profil de tolérance du mirikizumab est bon dans les études disponibles, avec l'absence de signal de sur-risque infectieux ou tumoral. Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents ont été des infections des voies respiratoires supérieures (7,9 %, le plus souvent des rhinopharyngites), des céphalées (3,3 %), des rashes (1,1 %) et des réactions au site d'injection (8,7 %, période d'entretien). Selon le plan de gestion des risques, il n'y a pas de risques importants identifiés à ce jour. Les risques importants potentiels sont les infections graves, des atteintes hépatiques graves, les tumeurs malignes et les événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE). Le profil de tolérance du mirikizumab chez la femme enceinte et allaitante reste à établir. [...]"

„[...] La portée des résultats du mirikizumab (OMVOH) dans la RCH est limitée par les points suivants :

- l'évaluation du mirikizumab a été faite en comparaison au placebo en 2ème ligne (échec aux seuls traitements conventionnels) et en 3ème ligne de traitement (échec aux traitements conventionnels, anti-TNFα et au védolizumab). La comparaison au placebo est discutable et regrettable pour les patients ayant reçu un traitement prolongé en entretien et naïfs d'anti-TNFα notamment, puisque des comparateurs cliniquement pertinents dans ces deux lignes existent. La place du mirikizumab (OMVOH) dans la stratégie thérapeutique de la RCH ne peut être précisée par rapport aux alternatives disponibles de 2ème et de 3ème ligne.
- L'analyse principale de l'efficacité dans ces études cliniques a été faite dans une population de patients en échec à un traitement conventionnel regroupant patients naïfs et non naïfs de tout traitement biologique, notamment d'anti-TNFα. La taille d'effet en comparaison au placebo apparaît au mieux modérée, sur la rémission clinique, en induction comme en entretien, et elle est moindre dans le sous-groupe des patients en échec à au moins un traitement biologique.
- L'effet du mirikizumab (OMVOH) sur la qualité de vie et la morbi-mortalité reste à établir.
- Le bon profil de tolérance du mirikizumab versus placebo dans les études disponibles reste à confirmer par des données à plus long terme et portant sur une population élargie de patients.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de OMVOH (mirikizumab) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie.[...]"

SMC (08. März 2024)

„[...] For the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic treatment. Mirikizumab offers an additional treatment choice in the therapeutic class of interleukin inhibitors. This advice applies only in the context of approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangements delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or PAS/ list prices that are equivalent or lower.[...]"

Expertengutachten

Es wurde ein Expertengutachten eingereicht, welches die Notwendigkeit von neuen Therapieoptionen bei Colitis Ulcerosa hervorhebt.

Medizinischer Bedarf

Colitis ulcerosa ist eine lebenslange und chronische Erkrankung. Die Wahl der Behandlung hängt von vielen Faktoren ab wie vom Krankheitsgrad, von der Aktivität des Entzündungsgeschehens, von Risikofaktoren und von der Wirkung von bisherigen Behandlungen. Das Ziel der Behandlung einer Colitis ulcerosa ist die Induktion und der Erhalt der Remission und dabei die Verringerung von Langzeitkomplikationen. Trotz den besseren Behandlungsmöglichkeiten, die seit der Zulassung und Vergütung von diversen TNFα-Inhibitoren, einem gegen Integrin gerichteten Antikörper, einem IL-12/IL-23 Inhibitor, einem JAK-Inhibitor sowie einem Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor Modulator zur Behandlung eines mittelschwereren bis schweren Behandlungsbildes zur Verfügung stehen, kommt es vor, dass der Therapieerfolg mit diesen Therapien durch deren Verträglichkeit oder deren Wirksamkeit limitiert ist. Mirikizumab ist im Vergleich zu Ustekinumab (STELARA) ein selektiver IL-23 Inhibitor. Die S3-Leitlinie erwähnt keine Priorisierung der Präparate.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Gemäss den S3-Leitlinien stellt Mirikizumab in der Indikation Colitis Ulcersa eine Behandlungsalternative zu den bisherigen Therapieoptionen dar. In den ECCO sowie in den AGA Leitlinien wird Mirikizumab noch nicht im Behandlungsschema berücksichtigt.

Die erforderlichen Dosisstärken zur Initial- und Erhaltungstherapie sind vorhanden. Wobei das BAG ein Nachteil der 100 mg/Fertipen Dosisstärke sieht, da dieser zweimal verabreicht werden muss um die gewünschte Dosierung von 200 mg zu erhalten.

Für das BAG besteht aufgrund der aktuellen Datenlage eine Unsicherheit bezüglich der Wirksamkeit bei Patienten, welche in der Erhaltungsphase das klinische Ansprechen verlieren und eine erneute Induktionsbehandlung benötigen. Weiter wird Mirikizumab bisher einzig in der S3-Leitlinie erwähnt, somit sieht das BAG den Platz in der Therapie als nicht abschliessend geklärt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Befristung der Aufnahme der beantragten Indikation für 2 Jahre,
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für OMVOH, 300 mg/15 ml, 1 Durchstechflasche respektive 100 mg/ml, 2 Fertigpen à 1 ml:

Arzneimittel (Wirkstoff)	Dosisstärke / Packung [mg]	Anzahl Dosen pro Packung	FAP [Fr.] (SL Stand 01.07.2024)	Dosis/Gabe [mg]	Anzahl Packungen über 5 Jahre auf Basis 1825 Tage	Gesamtdosis [mg] für 5 Jahre	5-Jahres-Kosten [Fr.]
STELARA (Ustakinumab)	130	1	3074.64	390	3.00	390.00	73974.37
STELARA (Ustakinumab)	90	1	3074.64	90	21.06	1895.36	
ENTYVIO (Vedolizumab)	300	1	2177.01	300	2.00	600.00	
ENTYVIO (Vedolizumab)	108	1	544.26	108	127.36	13754.57	73669.42
SIMPONI (Golimumabum)	50	1	978.15	50	69.68	68156.09	68156.09
OMVOH (Mirikizumab)	300	1	1103.63	300	3.00	900.00	
OMVOH (Mirikizumab)	100	2	1103.63	200	62.18	12435.71	71933.30
TQV-Niveau							71933.30
TQV-Preis							1103.63

Ausführungen zur Berechnung:

Arzneimittel	Dosierung	Anzahl Packungen zu Behandlungsbeginn [Stk.]	Therapiedauer Behandlungsbeginn [Anzahl Tage]	Therapiedauer Erhaltungstherapie bis zu 5 Jahre [Anzahl Tage]	Anzahl Packungen/Gaben über 5 Jahre nach Anfangsdosen [Stk.]	Anzahl Packungen über 5 Jahre gesamt [Stk.]
Stelara	initial 390 mg i.v (130mg/Packung), nach 8 Wochen 90mg s.c, danach alle 12 Wochen 90 s.c		3	56	1769	21.05952381
Entyvio	300 mg i.v Woche 0 und 2, 108 mg s.c Woche 6, dann alle 2 Wochen		2	42	1783	127.3571429
Simponi	initial 200 mg, nach 2 Wochen 100 mg, dann 50-100 mg alle 4 Wochen		6	42	1783	63.67857143
OMVOH	300 i.v Woche 0,4,8, danach 200 mg s.c in Woche 12, dann alle 4 Wochen		3	84	1741	62.17857143

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 11. Juli 2024, Preisen aus 8 Referenzländern (A, B, D, DK, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.96/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1287/DKK und Fr. 0.0834/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Konzentrat, 300 mg/15 ml, 1 Durchstechflasche à 15 ml	Fr. 1306.40
Injektionslösung, 100 mg/ml, 2 Fertigpen à 1 ml	Fr. 1532.68

- zu einer Preisparität zu ENTYVIO und STELARA,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Konzentrat, 300 mg/15 ml, 1 Durchstechflasche à 15 ml	Fr. 1132.61	Fr. 1248.20
Injektionslösung, 100 mg/ml, 2 Fertigpen à 1 ml	Fr. 1132.61	Fr. 1248.20

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 31. Juli 2026

„OMVOH Inf Konz 300 mg/ 15 ml Durchstechflasche:

Die Verschreibung kann nur durch Fachärzte der Gastroenterologie oder gastroenterologische Universitätskliniken/Polikliniken erfolgen.

Zur Therapieeinleitung zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa OMVOH, bei denen konventionelle Therapien oder die Behandlung mit einem Biologikum ungenügend angesprochen haben, nicht mehr ansprechen, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.

Es wird maximal eine Dosis von 300 mg pro Verabreichung alle vier Wochen vergütet. Falls nach Woche 24 (respektive 6 Dosen zu 300 mg) kein klinisches Ansprechen eingetreten ist, soll die Behandlung abgebrochen werden.

Eine erneute Induktionsphase bestehend aus maximal 3 intravenösen Dosen zu 300 mg alle vier Wochen, kann bei Patienten mit Verlust des therapeutischen Ansprechens während der Erhaltungsphase erneut verabreicht werden. Falls mit dieser zusätzlichen intravenösen Therapie (maximal 3 Dosen zu 300 mg) kein klinisches Ansprechen eingetreten ist, soll die Behandlung abgebrochen werden.

Eine Weiterbehandlung mit OMVOH nach einem Jahr bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.”

Befristete Limitierung bis 31. Juli 2026

„OMVOH 100mg/ml Fertigpen, 2 Stk:

Die Verschreibung kann nur durch Fachärzte der Gastroenterologie oder gastroenterologische Universitätskliniken/Polikliniken erfolgen.

Erhaltungstherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, bei denen konventionelle Therapien oder die Behandlung mit einem Biologikum ungenügend angesprochen haben, nicht mehr ansprechen, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.

Es wird maximal eine Dosis von 200 mg pro Verabreichung alle 4 Wochen vergütet.

Eine Weiterbehandlung mit OMOVH nach einem Jahr bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.”

- mit folgenden Auflagen:
 - Zwölf Monate nach der Aufnahme ist die Wirtschaftlichkeit von OMVOH anhand von APV und TQV zu überprüfen. Hierzu ist dem BAG spätestens zwei Monate vor Ablauf des ersten Jahres des Befristungszeitraumes ein Neuaufnahmegesuch mit dem Formular Anhang 4 sowie die entsprechenden Länderbestätigungen an eak-sl-sekretariat@bag.admin.ch einzureichen und Angaben zum TQV zu machen. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird OMVOH per 31. Juli 2025 aus der SL gestrichen. Liegt der neu ermittelte wirtschaftliche Preis zum Zeitpunkt 12 Monate nach Aufnahme in die SL unter dem aktuellen wirtschaftlichen Preis, so ist dieser zu senken. Das BAG behält sich vor, bei der Überprüfung der Wirtschaftlichkeit vom OMVOH in der Indikation Colitis Ulcerosa die gleichen Kriterien und Bedingungen wie bei der Aufnahme geltend zu machen, damit die Wirtschaftlichkeit weiterhin als erfüllt erachtet werden kann. Dies betrifft insbesondere die Preisparität zu ENTYVIO und STELARA.
 - Die Aufnahme erfolgt befristet auf 2 Jahre. Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Fristablauf ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung d.h. bis zum 3. Termin 2026 der EAK die Aufnahmebedingungen (Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) des Arzneimittels erneut beurteilen kann. Im Rahmen des NA Gesuches nach Befristung sind u.a. folgende Daten einzureichen:
 - o Finale Daten zur open-label long-term Extensions-Studie (LUCENT-3).
 - (21658,21670) OMVOH muss per 01. Juli 2024 (mit Rechtsmittelverzicht) respektive 01. August 2024 (ohne Rechtsmittelverzicht) mit sämtlichen durch vorliegende Verfügung in die SL aufgenommenen Packungen auf dem Schweizer Markt verfügbar sein. Die Zulassungsinhaberin informiert das BAG unverzüglich, wenn das Arzneimittel oder einzelne Packungen davon in der Schweiz nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich sind. Das BAG streicht das Arzneimittel aus der SL, wenn das Arzneimittel oder einzelne Packungen davon in der Schweiz nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich sind und wenn dadurch das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel nicht mehr erfüllt ist.,

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Juli 2026.