

## 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]- $\alpha$ -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 <sup>a</sup>
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 <sup>b, c</sup>
2	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -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 <sup>b, c</sup>
<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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

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 Minstdauer 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- $\alpha$ -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  $\geq 7$  bei Erkrankung des Ileokolons oder SES-CD von  $\geq 4$  bei isolierter Erkrankung des Ileums sowie
- eine durchschnittliche tägliche Stuhlfrequenz  $\geq 4$  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  $\geq 2$  (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  $\geq 4$  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  $\geq 3$  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  $\geq 300$  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  $\geq 300$  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- $\alpha$ -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

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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 <sup>b, c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -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 <sup>b, c</sup>	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.