

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Mirikizumab
Colitis Ulcerosa, vorbehandelt**

Berlin, den 06. November 2023

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Mirikizumab (Colitis Ulcerosa, vorbehandelt)
zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1653,
Colitis Ulcerosa

Auftrag: A23-73, Version 1.0, Stand: 09.10.2023:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6823/2023-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Mirikizumab_D-950.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2023-07-15-D-950:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/975>

Inhaltsverzeichnis

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------|
| TEIL 1: Allgemeine Aspekte | 4 |
| Einleitung | 4 |
| Arzneimittel..... | 4 |
| TEIL 2: Spezifische Aspekte | 5 |
| Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)..... | 5 |
| Eingeschlossene Studien..... | 6 |
| Studiendesign..... | 7 |
| Studiendauer | 7 |
| Studienpopulation (modifizierte Intention-to-treat-Population)..... | 7 |
| Einschlusskriterien für LUCENT 1 (Auswahl)..... | 7 |
| Einschlusskriterien für LUCENT 2 (Auswahl)..... | 7 |
| Primärer Endpunkt..... | 7 |
| Patientencharakteristika..... | 7 |
| Begleittherapie | 8 |
| Eignung der Studien zur Nutzenbewertung | 8 |
| Endpunkte..... | 9 |
| Wirksamkeit | 9 |
| Sicherheit..... | 9 |
| Diskussion | 10 |
| Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 10 |
| Fazit | 10 |
| Literaturverzeichnis | 11 |

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Die Colitis ulcerosa (CU) gehört zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Die chronische Entzündung der Dickdarmmukosa beginnt bei der CU charakteristischerweise unmittelbar hinter dem Analring und setzt sich kontinuierlich nach proximal in Richtung Dünndarm fort. Leitsymptome der Erkrankung sind blutige Durchfälle und krampfartige Schmerzen. Zumeist wechseln sich Exazerbationen mit Phasen der Remission ab.

Zur Aktivitätsbeurteilung der CU kann der Mayo-Score herangezogen werden. Dieser beinhaltet sowohl klinische (Stuhlfrequenz, rektaler Blutabgang, globale ärztliche Einschätzung) als auch endoskopische Charakteristika. Jede Domäne wird durch ein Scoring System von 0 (normal/keine Beschwerden) bis 3 (starke Beschwerden) kategorisiert, entsprechend einem Gesamtscore von 0 bis 12 Punkten. Der modifizierte Mayo-Score beinhaltet nicht die Domäne „globale ärztliche Einschätzung“. Sein Wertebereich reicht deshalb von 0 bis 9 Punkten.

Arzneimittel

Mirikizumab ist seit Mai 2023 zugelassen zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer mittelschweren bis schweren aktiven CU, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (1).

Mirikizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper gegen Interleukin-23 (Anti-IL-23), der selektiv an die p19-Untereinheit des humanen IL-23-Zytokins bindet und dessen Wechselwirkung mit dem IL-23-Rezeptor hemmt. IL-23 beeinflusst die Differenzierung, Expansion und das Überleben von T-Zell-Untergruppen sowie bestimmten angeborenen Immunzellen. Durch die Blockade von IL-23 soll Mirikizumab die intestinalen Entzündungsprozesse bei CU hemmen.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Mirikizumab wird bewertet bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.9–I.10]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mirikizumab

| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 |
| 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 |

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). 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.

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 ZVT nicht zu berücksichtigen ist.

c. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte es ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden.

d. Der G-BA benennt als Biologikum: TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor.

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.

TNF: Tumornekrosefaktor

Bei der CU mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität gilt als primäre „konventionelle“ Induktionstherapie die Gabe systemischer Kortikosteroide. Bei unzureichendem Ansprechen auf systemische Kortikosteroide empfiehlt die Leitlinie der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) (2) die Behandlung mit Biologika (TNF- α -Antikörper, Vedolizumab, Ustekinumab), JAK(Januskinase)-Inhibitoren (Tofacitinib, Filgotinib), dem Immunmodulator Ozanimod oder Calcineurininhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus).

Die Auswahl des Arzneimittels erfolgt individuell in Abhängigkeit von dem Nebenwirkungsspektrum, der Schnelligkeit des Wirkungseintritts, dem Patientenalter, der Schwere der Erkrankung, den Vorbehandlungen und den Begleiterkrankungen. Statt eines weiteren medikamentösen Therapieversuchs sollte laut DGVS-Leitlinie immer auch die Indikation einer Proktokolektomie geprüft werden.

Spricht ein Patient auf die Induktionstherapie an, wird im Allgemeinen die Behandlung für den Remissionserhalt fortgesetzt. Aufgrund schwerer unerwünschter Wirkungen sind systemische Kortikosteroide und Calcineurininhibitoren jedoch nicht für eine dauerhafte Therapie geeignet. Nach Remissionsinduktion mit systemischen Kortikosteroiden oder Calcineurininhibitoren erfolgt deshalb überlappend eine Therapieumstellung auf eine neue Substanz. Hierbei können auch Thiopurine eingesetzt werden.

Die durch den G-BA festgelegte ZVT weicht in folgenden Punkten von den aktuellen Empfehlungen der DGVS ab:

1. Ozanimod erscheint nicht als Therapieoption.
2. JAK-Inhibitoren werden nicht als Behandlungsoption für die Patientengruppe 1 (unzureichendes Ansprechen auf die konventionelle Therapie) genannt.

Tofacitinib wird seit der laut IQWiG-Dossierbewertung am 28.07.2023 erfolgten Anpassung der ZVT nicht mehr als Behandlungsoption für die Patientengruppe 1 aufgeführt. Die Gründe für diese Anpassung sind unklar, da aktuell nur die „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ mit Stand vom Dezember 2021 auf den Seiten des G-BA verfügbar sind (3). Es ist jedoch anzunehmen, dass sich der G-BA an den Empfehlungen des PRAC (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz) vom 28.10.2022 orientiert (4). Entsprechend diesen Empfehlungen sollen JAK-Inhibitoren bei Patienten im Alter ≥ 65 Jahren, mit Nikotinabusus oder mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen nur dann eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Ein entsprechender Rote-Hand-Brief wurde am 17.03.2023 (5) versandt. Auch aus Sicht der AkdÄ haben JAK-Inhibitoren bei Patienten mit CU vor allem einen Stellenwert nach Versagen von Biologika, da eine schwere CU unabhängig von weiteren Faktoren mit einem erhöhten Karzinomrisiko einhergeht.

Nach Einschätzung der AkdÄ müsste präzisiert werden, was unter einer „konventionellen“ Erhaltungstherapie zu verstehen ist. Es ist unklar, ob auch „small molecules“ (niedermolekulare Verbindungen) wie Ozanimod als „konventionelle“ Therapie gelten. Zudem sind Filgotinib und Upadacitinib in Fragestellung 2 als weitere Wirkstoffe aus der Gruppe der JAK-Inhibitoren zu ergänzen.

Eingeschlossene Studien

Die Zulassungsstudien LUCENT 1 und LUCENT 2 vergleichen Mirikizumab gegen Placebo. Es wurden keine Studien identifiziert, die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden können. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.11–I.12; Dossier pU, Modul 4A, S. 80–93]

Studiendesign

- multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) zum Vergleich von Mirikizumab mit Placebo
- Induktionsstudie LUCENT 1: Randomisierung 3:1 zu Mirikizumab 300 mg i.v. und Placebo i.v. alle vier Wochen
- Erhaltungsstudie LUCENT 2: erneute Randomisierung der Mirikizumab-Ansprecher 2:1 zu Mirikizumab 200 mg s.c. und Placebo s.c. alle vier Wochen

Studiendauer

- Behandlungsphase 52 Wochen (12 Wochen Induktion, 40 Wochen Erhaltung)

Studienpopulation (modifizierte Intention-to-treat-Population)

Die modifizierte Intention-to-treat-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens einmal die Studienmedikation erhalten hatten und nicht betroffen waren von der fehlerhaften elektronischen Endpunkterfassung (Polen und Türkei).

- LUCENT 1: n = 1162
- LUCENT 2: n = 544

Einschlusskriterien für LUCENT 1 (Auswahl)

- mittelschwere bis schwere aktive CU, operationalisiert als modifizierter Mayo-Score mit einem Wert von 4 bis 9 und einem Subscore des endoskopischen Befunds ≥ 2
- kein adäquates Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber mindestens einer konventionellen Therapie oder 1–2 Biologika/JAK-Inhibitoren

Einschlusskriterien für LUCENT 2 (Auswahl)

- klinisches Ansprechen auf Mirikizumab in Woche 12 in der LUCENT-1-Studie, operationalisiert als Reduktion um ≥ 2 Punkte und ≥ 30 % im modifizierten Mayo-Score plus Subscore rektale Blutung von 0–1 oder Abnahme von ≥ 1 Punkt im Subscore rektale Blutung im Vergleich zu Baseline

Primärer Endpunkt

- klinische Remission, operationalisiert als Stuhlfrequenz-Subskala 0 oder 1 (bei Verringerung gegenüber Induktionsbaseline ≥ 1 Punkt), rektale Blutung-Subskala 0, Endoskopie-Subskala 0 oder 1

Patientencharakteristika

In beiden Studien waren die Patientencharakteristika zwischen den Armen ausgeglichen. Es wurden sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsstudie etwas mehr männliche als weibliche Patienten eingeschlossen (58 % Männer). Die untersuchten Patienten wa-

ren im Mittel etwa 42 Jahre alt und litten mehrjährig (durchschnittlich 7 Jahre) an einer CU. Der modifizierte Mayo-Gesamtscore bei Studienbeginn lag im Mittel bei 6,5 Punkten. Die häufigste biologische Vortherapie bestand in einem TNF-alpha-Antagonisten (35 % der Patienten). Etwa 60 % der Patienten hatten als Vortherapie weder ein Biologikum noch Tofacitinib erhalten. Der Anteil europäischer Patienten betrug 35 %.

Begleittherapie

- Fortführung von Immunmodulatoren (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat) möglich, Dosisänderung nicht erlaubt
- Fortführung von Aminosalicylaten möglich, Dosisänderung nicht empfohlen
- Fortführung von oralen Kortikosteroiden in unveränderter Dosis bis Woche 12 (Beginn Studie LUCENT 2), anschließend Ausschleichen

Tabelle 2: Colitis-ulcerosa-spezifische Therapie zu Studienbeginn in den Studien LUCENT 1 und LUCENT 2

| | LUCENT 1 | LUCENT 2 |
|-----------------------------|----------|----------|
| Systemische Kortikosteroide | 39 % | 38 % |
| Orale Aminosalicylate | 74 % | 75 % |
| Thiopurin | 23 % | 21 % |

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Die AkdÄ folgt der Einschätzung des IQWiG, dass keine geeigneten Daten vorliegen, um den Zusatznutzen von Mirikizumab im Vergleich zur ZVT zu bewerten. In den Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 erfolgte kein Vergleich gegen einen aktiven Komparator. Mangels geeigneter Daten ist auch kein indirekter Vergleich über den Brückenkompator Placebo möglich. Zudem erlaubt das Design von LUCENT 1 und LUCENT 2 keine Aussage zur Effektivität und Sicherheit von Mirikizumab bei allen potenziell für die Therapie infrage kommenden Patienten: Die Erhaltungsstudie vergleicht die Effektivität einer fortgesetzten Mirikizumab-Behandlung mit einem Behandlungsstopp bei Patienten, die zuvor während einer 12-wöchigen Induktionsphase klinisch angesprochen hatten. Es ist jedoch leitliniengerechte Praxis, bei Patienten mit schwerer CU nach klinischem Ansprechen die Behandlung fortzuführen. Für die Behandlungsentscheidung sind deshalb Studiendaten relevant, die es ermöglichen, bei der Einleitung der Induktionstherapie die Wahrscheinlichkeit einer langfristigen Remission einzuschätzen. Hierfür müssten die Daten aller Patienten über die gesamte Studiendauer in die Analyse einbezogen werden.

Endpunkte

Wirksamkeit

[Dossier pU, Modul 4A, S. 93–141]

In der Induktionsstudie LUCENT 1 wurde zu Woche 12 unter Mirikizumab eine klinische Remission doppelt so häufig wie unter Placebo erreicht, allerdings unter Mirikizumab auch nur bei etwa jedem vierten Patienten (klinische Remission, Mirikizumab vs. Placebo: 24,2 % vs. 13,3 %; $p < 0,001$) (6). Bei Patienten, die mit Biologika oder Tofacitinib vorbehandelt waren, bestand eine geringere Wirksamkeit von Mirikizumab (Behandlungsunterschied, vorbehandelte Patienten vs. nicht vorbehandelte Patienten: 5,7 % vs. 15,1 %) (7).

Die Erhaltungsstudie LUCENT 2 schloss nur Patienten ein, die in der Induktionsstudie auf Mirikizumab klinisch angesprochen hatten. Knapp die Hälfte der Patienten, die nach erfolgreicher Induktion weiterbehandelt wurden, waren nach 40 Wochen in einer klinischen Remission. Der Unterschied zwischen Therapiefortsetzung und Behandlungsstopp war signifikant (49,9 % vs. 25,1 %; relatives Risiko 1,92; 95 % Konfidenzintervall 1,46–2,51).

Da aus Sicht der AkdÄ die Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 ungeeignet zur Nutzenbewertung sind (siehe oben), wird auf die Ergebnisse hinsichtlich sekundärer Endpunkte nicht eingegangen.

Sicherheit

Die vorliegenden Studien zu Mirikizumab zeigen eine insgesamt gute Verträglichkeit bei Patienten mit CU. Die Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse (UE) unterschied sich weder in der Induktions- noch in der Erhaltungsstudie signifikant zwischen den Studienarmen. Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) waren unter der fortgesetzten Therapie mit Mirikizumab etwas seltener als nach dem Wechsel auf Placebo (unter Ausschluss von CU-assoziierten SUE: 5,2 % vs. 3,3 % [LUCENT 2]). In der Studie LUCENT 2 verstarb im Placeboarm ein Patient an COVID-19.

Die Gesamtzahl an Infektionen war in den Studienarmen ähnlich, unter Mirikizumab traten jedoch gehäuft opportunistische Infektionen auf, insbesondere Herpes Zoster in der Erhaltungsstudie (0 vs. 4 Fälle). Opportunistische Infektionen mit Candida, Cytomegalie-Virus und Tuberkulose traten sowohl in der Induktions- als auch Erhaltungsphase ausschließlich unter Mirikizumab auf (0 vs. 5 Fälle) (6).

Unter Einschluss der Open-label-Studienphasen ($n = 1217$) wurde bei insgesamt acht Patienten unter Mirikizumab eine onkologische Erkrankung festgestellt, darunter drei Kolonkarzinome. Bei Patienten ohne Mirikizumab-Exposition (Placeboarm LUCENT 1, $n = 294$) wurde keine onkologische Erkrankung festgestellt. Das Risiko für onkologische Erkrankungen unter Mirikizumab kann aufgrund der geringen Fallzahlen nicht valide eingeschätzt werden.

Diskussion

Mirikizumab stellt eine neue Behandlungsoption für Patienten mit mittelschwerer oder schwerer CU dar, die zuvor auf mindestens eine andere Therapie unzureichend angesprochen haben. Bei vorausgegangenem Versagen von Biologika oder Tofacitinib ist die Wirksamkeit von Mirikizumab geringer (klinische Remission nach 12 Wochen, Mirikizumab vs. Placebo: 15 % vs. 10 %). Außerdem ist auch bei initialem Ansprechen mit einem Wirkungsverlust bei etwa der Hälfte der Patienten nach 40 Wochen zu rechnen. Seltene oder spät auftretende SUE können aufgrund der Patientenzahl und Studiendauer der Studie LUCENT 2 nicht sicher beurteilt werden. Insgesamt ist aktuell die Datenlage unzureichend, um Nutzen und Risiken von Mirikizumab im Vergleich zu anderen Therapieoptionen einzuschätzen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen bei beiden Fragestellungen als nicht belegt an, da der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten vorlegen kann. Auch nach Einschätzung der AkdÄ ist es nicht möglich, anhand der vorliegenden Studiendaten den Stellenwert von Mirikizumab bei der Behandlung der CU zu bewerten. Der Zusatznutzen ist deshalb aus Sicht der AkdÄ bei beiden Fragestellungen nicht belegt.

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Mirikizumab bei Erwachsenen mit einer mittelschweren bis schweren aktiven CU, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, **nicht belegt** ist.

Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation „Omvoh® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen; Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“. Stand: Mai; 2023.
2. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.1) – Februar 2023 – AWMF-Registriernummer: 021-009 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V – Vorgang: 2021-B-388 Mirikizumab: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6824/2023-07-15_Informationen-zVT_Mirikizumab_D-950.pdf (letzter Zugriff: 25. Oktober 2023). Berlin; Dezember 2021.
4. European Medicines Agency (EMA). EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic> (letzter Zugriff: 27.10.2023); 2022.
5. Pfizer Pharma GmbH, Galapagis NV, Lilly Deutschland GmbH, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Pfizer Pharma GmbH. Cibinco (Abrocicatinib), Jyseleca (Filgotinib), Olumiant (Baricitinib), Rinvoq (Upadacitinib) und Xeljanz (Tofacitinib) Aktualisierte Empfehlungen zur Minimierung der Risiken für maligne Erkrankungen, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, schwerwiegende Infektionen, venöse Thromboembolie und Mortalität in Zusammenhang mit der Anwendung von Janus-Kinase-Inhibitoren (JAKi); Rote-Hand-Brief; 17.3.2023.
6. D’Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM, Howaldt S, Pokrotnieks J et al. Mirikizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine* 2023; 388(26):2444–55. doi: 10.1056/NEJMoa2207940.
7. D’Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM, Howaldt S, Pokrotnieks J et al. Mirikizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (Supplement). *The New England journal of medicine* 2023; 388(26):2444–55. doi: 10.1056/NEJMoa2207940.