

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vedolizumab (Entyvio[®])

Takeda GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 10.07.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	19
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	19
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	21
2.4 Referenzliste für Modul 2	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zulassungsstatus und Applikationsform der konventionellen Therapien bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn in Deutschland	13
Tabelle 2-4: Zulassungsstatus und Applikationsformen der TNF- α -Inhibitoren bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn in Deutschland	17
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	20
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	21

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Interaktion von MAdCAM-1 mit $\alpha_4\beta_7$ -Integrin	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-ASA	5-Aminosalizylsäure
6-MP	6-Mercaptopurin
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD	Unterscheidungsgruppen (cluster of differentiation)
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung(en)
DNA	Desoxyribonucleinsäure (deoxyribonucleic acid)
FDA	Food and Drug Administration
GALT	Darmassoziiertes lymphoides Gewebe (gut-associated lymphoid tissue)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
ICAM	Interzelluläres Adhäsionsmolekül (intercellular adhesion molecule)
IgG	Immunglobulin G
JC-Virus	John Cunningham-Virus
KI	Konfidenzintervall
MAdCAM	Mukosales Adressin-Zelladhäsionsmolekül (mucosal addressin cell adhesion molecule)
NF- κ B	Nuklearfaktor kappa B (Nuclear Factor kappa B)
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonucleinsäure (Ribonucleic acid)
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
VCAM	Vaskuläres Zelladhäsionsmolekül (vascular cell adhesion molecule)
ZNS	Zentralnervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Vedolizumab
Handelsname:	Entyvio®
ATC-Code:	L04AA33

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10272001	EU/1/14/923/001	300 mg Vedolizumab	1 Durchstechflasche
10272142	EU/1/14/923/001	300 mg Vedolizumab (Klinikpackung)	1 Durchstechflasche

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Vedolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper zur intravenösen Applikation und der erste in Deutschland für die Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) zugelassene Vertreter der sogenannten Integrin-Antagonisten. Sein darmselektiver Wirkmechanismus unterscheidet Vedolizumab von den bisher zur Behandlung von CED verfügbaren Biologika, die auf einer systemischen Immunsuppression aufbauen. Vedolizumab blockiert dagegen spezifisch $\alpha_4\beta_7$ -Integrin an der Oberfläche der Subpopulation von in der Blutbahn strömenden aktivierten Lymphozyten, die für ein Homing in den Gastrointestinaltrakt hinein vorbestimmt sind. Durch diese Blockade wird ein wesentlicher pathophysiologischer Mechanismus der CED unterbrochen, der üblicherweise die Adhäsion der Lymphozyten am Endothel des Gastrointestinaltraktes ermöglicht. Ohne diese Adhäsion können die Lymphozyten nicht mehr von der Blutbahn in das entzündete Gastrointestinaltrakt migrieren, wodurch die ortsständige Inflammation abklingt und die Voraussetzung zu einer langfristigen Kontrolle der Erkrankung gegeben ist. Vedolizumab unterbricht dabei nicht den Homing-Mechanismus von Lymphozyten-Populationen in andere Gewebe, zum Beispiel ins Zentralnervensystem (ZNS), sondern wirkt als selektiv auf die Darmwand gerichtetes Arzneimittel über eine nicht-systemische Immunsuppression.

Pathogenese von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sind chronische Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und die beiden Hauptformen von CED (Xavier und Podolsky, 2007). Die genaue Ätiologie und Pathogenese beider Erkrankungen ist noch ungeklärt. Ein komplexes Zusammenspiel von genetischen und immunologischen Faktoren sowie Umwelteinflüsse (Nahrungsbestandteile, bakterielle Antigene) spielen in der Pathogenese dieser Erkrankungen eine Rolle (Mudter und Neurath, 2003; Siegenthaler und Blum, 2006) (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.1).

Bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn ist sowohl das native Immunsystem (Makrophagen, Neutrophile) als auch das erworbene Immunsystem (T- und B-Zellen) aktiviert (Sartor, 2006). Das ätiologische Modell beider Erkrankungen geht davon aus, dass sich aufgrund einer multifaktoriellen genetischen Disposition der Patienten eine inadäquate intestinale Immunantwort entwickelt, die auf natürliche Komponenten der Mikroflora des Gastrointestinaltraktes reagiert (Strober et al., 2007; Xavier und Podolsky, 2007). Durch die genetisch bedingte verringerte Barrierefunktion der Mukosa ist das intestinale Immunsystem verstärkt Komponenten der Mikroflora ausgesetzt (Yacyshyn und Meddings, 1995; Danese et al., 2004; Strober et al., 2007; Xavier und Podolsky, 2007). Die Immunreaktion verläuft in zwei Schritten:

- Die zellulären Elemente der nativen Immunantwort reagieren mit einer entzündlichen Reaktion auf den Kontakt mit Antigenen im Lumen des Gastrointestinaltraktes. Pro-entzündliche Zytokine und Chemokine (Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), Interleukin-6 oder -12 und Interferon- γ) werden sezerniert (Mudter und Neurath, 2003; Sartor, 2006).
- In einem zweiten Schritt reagiert die adaptive Immunantwort. Als Ergebnis der gesteigerten Synthese von Zytokinen werden T-Lymphozyten aus der kapillären und postkapillären Blutbahn in die Darmwand rekrutiert (Monteleone und Caprioli, 2010).

Im Gegensatz zur nativen Immunantwort, die bei allen Formen der CED gleichermaßen aktiviert wird, unterscheiden sich die T-Zell-Profile von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (Sartor, 2006). Unabhängig von den jeweils zugrundeliegenden spezifischen Defekten der beiden CED führt der Krankheitsprozess aber in einen gemeinsamen immunpathologischen Signalweg. Daher können beide CED mit einer Therapie behandelt werden, die ein Element des finalen Signalweges adressiert (Sartor, 2006; Strober et al., 2007).

Die Infiltration entzündlicher Zellen in das Gewebe der Darmmukosa ist charakteristisch für Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (Xavier und Podolsky, 2007). Als Konsequenz des wechselseitigen Aktivierungsprozesses zwischen Darmepithel- und Immunzellen entstehen Gewebeerstörungen, die bei Colitis ulcerosa vor allem die oberflächliche Epithelzellschicht im Dickdarm betreffen, bei Morbus Crohn über alle Schichten der Darmwand verlaufen (Sartor, 2006; Haller, 2008).

Wirkmechanismus von Vedolizumab bei CED

Das Immunsystem erreicht eine höhere Effektivität im Körper, wenn es in einem bestimmten Gewebe oder Organ aktivierte Lymphozyten nach Zirkulation im Blut- und Lymphsystem danach wieder in das Zielgewebe zurückkehren lässt (Homing). Hierdurch wird eine gezielte Wirkung auf lokal auftretende Antigene erreicht (Salmi und Jalkanen, 2005). Das Homing von Lymphozyten entsteht durch spezifische Rezeptorpaare an Lymphozyten und an der Innenseite von Blutgefäßen (am Endothel), die für eine selektive Rückwanderung der Lymphozyten in bestimmte Zielgewebe sorgen (Mosli et al., 2014). Die im Blut

zirkulierenden Lymphozyten enthalten also verschiedene Populationen, die selektiv für bestimmte Gewebe sind. Nur ein kleiner Teil der im Blut zirkulierenden Lymphozyten besitzt die Fähigkeit, Entzündungen in der Darmwand einzudämmen oder aber eine chronische Entzündungsreaktion zu unterhalten (Salmi und Jalkanen, 2005). Die selektive Blockade der Rekrutierung aktivierter Lymphozyten bietet die Möglichkeit, die Immunhomöostase wieder herzustellen und die Gewebereparatur zu unterstützen (Mosli et al., 2014).

Zur Sequestrierung von T-Lymphozyten aus dem zirkulierenden Blut in die Darmwand ist eine komplexe Interaktion zwischen Lymphozyten und vaskulären Endothelzellen erforderlich. In einem mehrstufigen Adhäsionsprozess wird jeder der Schritte durch verschiedene Klassen von Adhäsionsmolekülen auf den T-Zellen oder dem Endothel vermittelt (Muller, 2002; Van Assche und Rutgeerts, 2005; Mosli et al., 2014):

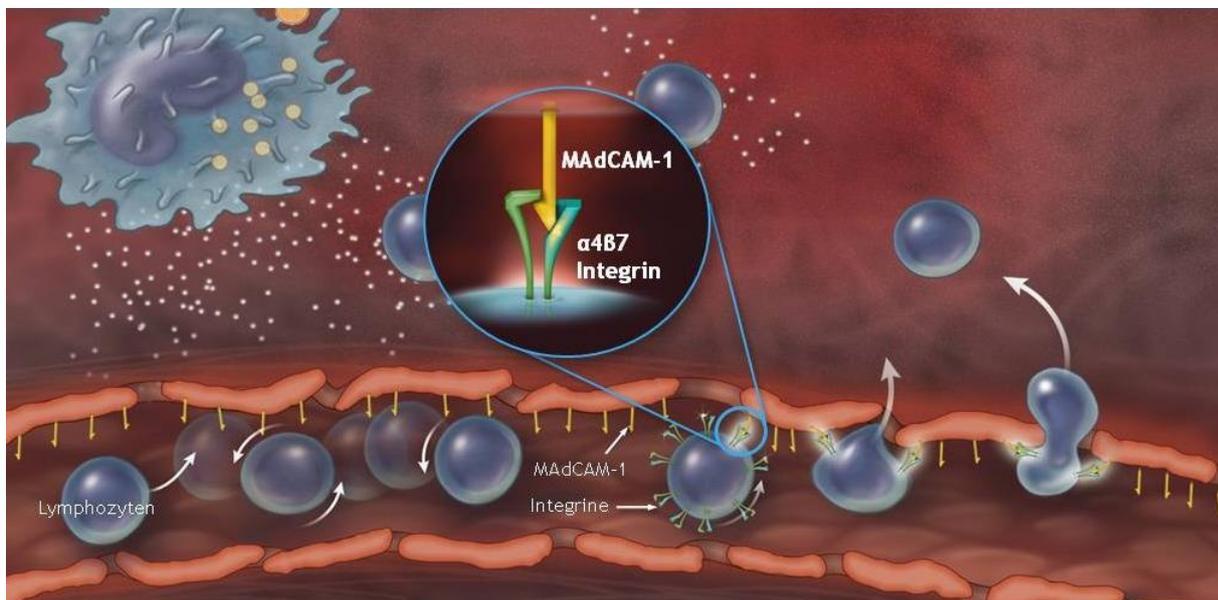
- Initial kommt es zu einer Annäherung der T-Zellen an das Endothel durch Interaktion zwischen Selektinen und Oligosaccharidresten der Zellen als Ligand.
- Die T-Zellen rollen über das Endothelium von einer Selektinbindung zur nächsten. Durch diesen engen Kontakt können Rezeptoren der T-Zellen mit Chemokinen interagieren, die auf der Oberfläche der endothelialen Zellen präsentiert werden.
- Durch die Interaktion mit den Chemokinen kommt es zu einer Konformationsänderung der Integrine, die dann eine feste Adhäsion der T-Zellen ans Endothel durch Bindung an interzelluläre Adhäsionsmoleküle (ICAMs) ermöglichen.
- Im Anschluss können die T-Zellen die Zellmembran der Blutgefäße durchqueren (Diapedese) und einem Chemokingradienten folgend ins Gewebe einwandern (Extravasation).

Diese zielgerichtete Wanderung von T-Zellen an ihren Bestimmungsort wird durch die Interaktionen zwischen Integrinen, einer Familie von transmembranen Glycoproteinen, die auf der Oberfläche von Leukozyten exprimiert sind, und endothelialen Liganden vermittelt. Zu diesen Liganden zählen Mitglieder der Immunglobulin-Superfamilie der Adhäsionsmoleküle (Monteleone und Caprioli, 2010). Die Integrine bilden Heterodimere aus einer α - und einer β -Untereinheit und interagieren so jeweils spezifisch mit ihren Liganden. Für die Migration von T-Zellen sind folgende Integrine und ihre Bindungspartner von Bedeutung (Van Assche und Rutgeerts, 2005):

- $\alpha_L\beta_2$ -Integrin wird auf allen Leukozyten exprimiert und interagiert mit dem interzellulären Adhäsionsmolekül-1 und -2 (intercellular adhesion molecule-1, -2, ICAM-1, ICAM-2) auf dem Endothel zahlreicher Blutgefäße
- $\alpha_4\beta_1$ -Integrin wird insbesondere auf aktivierten Lymphozyten exprimiert und interagiert mit dem vaskulären Zelladhäsionsmolekül-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), das aufgrund eines inflammatorischen Stimulus auf dem Gefäßendothel hochreguliert wird.

- $\alpha_4\beta_7$ -Integrin ist auf verschiedenen Untergruppen von Lymphozyten exprimiert und bindet an das mukosale Adressin-Zelladhäsionsmolekül-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1), nicht jedoch an andere Zelladhäsionsmoleküle. MAdCAM-1 ist typischerweise auf den Gefäßendothelien des Darm-assoziierten lymphoiden Gewebes (gut-associated lymphoid tissue, GALT) exprimiert (Van Assche und Rutgeerts, 2005).

Weil MAdCAM-1 gewebespezifisch auf Endothelien der intestinalen Mukosa sowie auf darmassoziiertem lymphatischem Gewebe exprimiert wird, stellt die über MAdCAM-1/ $\alpha_4\beta_7$ -vermittelte Adhäsion (Abbildung 1) einen gewebe selektiven Homing-Mechanismus für den gastrointestinalen Trakt und assoziierte Gewebe dar (Briskin et al., 1997; Van Assche und Rutgeerts, 2005; Monteleone und Caprioli, 2010).



MAdCAM-1: mukosales Adressin-Zelladhäsionsmolekül-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1)

Abbildung 1: Interaktion von MAdCAM-1 mit $\alpha_4\beta_7$ -Integrin

Vedolizumab unterbricht die über MAdCAM-1/ $\alpha_4\beta_7$ -vermittelte Adhäsion, indem es hochspezifisch an das Heterodimer aus α_4 -Integrin und β_7 -Integrin bindet, jedoch nicht an die α_4 - und β_7 -Monomere (Soler et al., 2009). Dieses exklusive Bindungsprofil von Vedolizumab führt zu einer hochselektiven, auf das Gastrointestinalum gerichteten Immunsuppression (Soler et al., 2009; Fedyk et al., 2012). Durch die intravenöse Applikation und die hohe Bindungsaffinität kommt es zu einer raschen Absättigung der $\alpha_4\beta_7$ -Integrine von im Blut zirkulierenden Zielzellen (Soler et al., 2009; Fedyk et al., 2012). Durch diese Sättigung der Rezeptoren wird ein Eindringen von neuen Entzündungszellen in die Darmmukosa blockiert; es besteht aber keine Wirkung auf die sich bereits in der Darmmukosa befindlichen Entzündungszellen. Die klinische Wirkung von Vedolizumab (Abklingen der Entzündung in der Mukosa) kommt also erst langsam und mit Verzögerung zum Tragen, da bereits am Entzündungsgeschehen beteiligte Zellen nicht direkt von Vedolizumab beeinflusst werden (Takeda, 2013). So klingt die Immunreaktion zwar verzögert, aber nachhaltig ab.

Die bisher einzigen in Deutschland zur Behandlung der CED zugelassenen Biologika Infliximab, Adalimumab und Golimumab entfalten hingegen ihre Wirkung über die Antagonisierung des Tumornekrosefaktors alpha (TNF- α). Dieses Wirkprinzip beeinflusst unspezifisch alle Zielzellen sowohl im Blut als auch in allen Geweben (nicht nur in der Darmmukosa), und führt so zu einer schnellwirkenden, aber unspezifischen und systemischen Immunsuppression. Diese Wirkstoffgruppe wird bei der Beschreibung der in Deutschland zugelassenen Therapieoptionen zur Behandlung der CED weitergehend erläutert.

Natalizumab ist ein weiterer Antikörper mit Integrin-Target. Es ist unter dem Handelsnamen Tysabri[®] zugelassen für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) bei erwachsenen Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon beta oder Glatirameracetat sowie bei erwachsenen Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (Biogen idec, 2013). Natalizumab besitzt in Deutschland keine Zulassung für die Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen, jedoch wurde dem Medikament 2008 durch die U.S. Food and Drug Administration (FDA) die Zulassung zur Behandlung von Patienten mit Morbus Crohn erteilt. Da Tysabri[®] als Fertigarzneimittel mit Indikation RRMS in Deutschland verfügbar ist, kann angenommen werden, dass es in Einzelfällen auch bei CED-Patienten off-label eingesetzt wird.

Im Unterschied zu Vedolizumab bindet Natalizumab an die α_4 -Untereinheit von $\alpha_4\beta_7$ - und $\alpha_4\beta_1$ -Integrinen, wodurch es eine breitere Wechselwirkung hervorruft und neben der Interaktion mit MAdCAM-1 auch die mit VCAM-1 blockiert (Biogen idec, 2013). Weil $\alpha_4\beta_1$ -Integrin durch Bindung an VCAM-1 die Extravasation von Lymphozyten, Monozyten und Eosinophilen in verschiedene Gewebetypen vermittelt (Gonzalez-Amaro et al., 2005; Soler et al., 2009), ist Natalizumab nicht mehr selektiv und daher mit einer systemischen Immunsuppression assoziiert. Ausdruck hierfür ist dessen Wirksamkeit im Zentralnervensystem (ZNS), die Grundlage für die Zulassungserteilung in der Indikation Multiple Sklerose war. In seltenen Fällen wirkt sich die durch Natalizumab hervorgerufene zentralnervöse Immunsuppression jedoch kontraproduktiv aus, nämlich dann, wenn das John Cunningham-Virus (JC-Virus) reaktiviert wird und sich infolge unterdrückter Immunabwehr im ZNS ausbreiten kann (Berger und Koralnik, 2005; Van Assche et al., 2005; Soler et al., 2009). Reaktivierung des JC-Virus führt zur Entwicklung der oftmals tödlich verlaufenden progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) (Berger und Koralnik, 2005).

Der neuartige Wirkmechanismus von Vedolizumab dagegen basiert auf der hohen Bindungsspezifität an das $\alpha_4\beta_7$ -Integrin und dem darmselektiven Tropismus der $\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Funktion. Diese pharmakologischen Eigenschaften von Vedolizumab bieten ein verbessertes Nutzen-Risiko-Profil für Patienten mit CED (Soler et al., 2009).

In Untersuchungen an der zerebrospinalen Flüssigkeit nach Gabe von Vedolizumab konnte keine Veränderung des Immunstatus nachgewiesen werden (Milch et al., 2013), insbesondere keine Beeinflussung des Verhältnisses der Lymphozytensubpopulationen CD4 und CD8 (cluster of differentiation, Unterscheidungsgruppen). Im Gegensatz dazu war nach Gabe von

Natalizumab eine deutliche Veränderung des CD4:CD8-Verhältnisses in zerebrospinaler Flüssigkeit nachgewiesen worden (Stüve et al., 2006). Daraus lässt sich schließen, dass Vedolizumab aufgrund der fehlenden systemischen Immunsuppression außerhalb des Darm-Kompartiments auch den Immunstatus im zentralen Nervensystem nicht relevant beeinflusst.

Die Darmselektivität des Wirkmechanismus von Vedolizumab wurde eindrucksvoll in einer klinischen Phase-I-Studie (C13013) dargestellt, die das Erreichen einer Immunantwort nach Vakzinierung in zwei unterschiedlichen anatomischen Kompartimenten untersuchte. Nach einer einmaligen Gabe von 750 mg Vedolizumab oder von Placebo wurde bei Probanden eine Hepatitis B-Impfung (systemisches Körper-Kompartiment) und eine orale Cholera-Impfung (Darm-Kompartiment) vorgenommen (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012; EMA, 2013).

Bei 90% der Placebo-Gruppe und 89 % der Vedolizumab-Gruppe wurde an Tag 74 nach der Hepatitis B-Impfung eine Serokonversion gegen das Hepatitis B-Oberflächenantigen nachgewiesen. Auch bei den im Blut vorgefundenen Anti-Hepatitis B-Antikörperspiegeln gab es keinen Unterschied zwischen der Placebo- und der Vedolizumab-Gruppe. Daraus kann geschlossen werden, dass das Vorhandensein von Vedolizumab in der genutzten Dosierung die Immunisierung im systemischen Körper-Kompartiment nicht beeinflusst.

Während hingegen 95 % der mit Placebo behandelten Patienten eine Serokonversion gegen die orale Cholera-Impfung zeigten, wurde dies nur bei 81,3 % der mit Vedolizumab vorbehandelten Patienten gefunden. Der Unterschied in der Serokonversions-Rate von -14 % (95 %-KI: -24,9 %, -3,1 %) war statistisch signifikant. Aus diesem Ergebnis lässt sich ableiten, dass das Vorliegen von Vedolizumab in der untersuchten Dosierung eine mukosale Immunisierung im Darm-Kompartiment signifikant beeinflusst.

Durch diese unterschiedlichen Immunantworten auf eine systemische und orale Vakzinierung konnte der darmselektive Wirkmechanismus eindrucksvoll veranschaulicht werden.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Anwendungsgebiete von Vedolizumab (Entyvio[®]) sind wie folgt beschrieben (Takeda, 2014):

Colitis ulcerosa

Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht

mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Morbus Crohn

Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Medikamentöse Therapie der Colitis ulcerosa und des Morbus Crohn

In Deutschland für die Behandlung der Colitis ulcerosa zugelassene Therapieoptionen sind Aminosalizylate, topische und systemische Glukokortikoide sowie nicht-biologische (Azathioprin) und biologische (TNF- α -Inhibitoren) Immunsuppressiva. Weiterhin werden die in Deutschland nicht für Colitis ulcerosa zugelassenen Immunsuppressiva 6-Mercaptopurin (6-MP), Methotrexat, Ciclosporin und Tacrolimus bei Colitis ulcerosa eingesetzt (Dignass et al., 2011).

Für die Behandlung des Morbus Crohn sind Aminosalizylate, systemische und topische Glukokortikoide sowie nicht-biologische (Azathioprin und Methotrexat) und biologische (TNF- α -Inhibitoren) Immunsuppressiva in Deutschland zugelassen. Weiterhin werden die in Deutschland nicht für Morbus Crohn zugelassenen Immunsuppressiva 6-MP, Ciclosporin und Tacrolimus eingesetzt (Hoffmann et al., 2008).

Da für Colitis ulcerosa und Morbus Crohn im Wesentlichen dieselben Arzneimittel zum Einsatz kommen, werden diese für beide Indikationen im Folgenden gemeinsam beschrieben. Die in Deutschland zugelassenen Arzneistoffe mit Überschneidungen im Anwendungsgebiet von Vedolizumab werden im Folgenden untergliedert in konventionelle Therapien und TNF- α -Inhibitoren dargestellt.

Konventionelle Therapien

Zu den in Deutschland zugelassenen konventionellen Therapien bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn zählen 5-Aminosalizylate, Glukokortikoide sowie Azathioprin und, im Fall von Morbus Crohn, Methotrexat (Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: Zulassungsstatus und Applikationsform der konventionellen Therapien bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn in Deutschland

Wirkstoffgruppe	Applikation	Zulassung für Colitis ulcerosa	Zulassung für Morbus Crohn
Aminosalizylate	oral ^a	x	x
	topisch (Suppositorien, Klysmen, Schäume)	x	-
Glukokortikoide	systemisch (oral)	x	x
	topisch (Suppositorien, Schäume)	x	-
	topisch (oral) ^b	-	x
Azathioprin	systemisch (oral)	x	x
Methotrexat	parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär)	-	x

^a orale Applikation, der Wirkmechanismus ist nicht geklärt, systemische Wirkung unwahrscheinlich

^b orale Applikation mit überwiegend topischer Wirkung

Aminosalizylate

Für die Behandlung der Colitis ulcerosa sind systemische (Sulfasalazin, Olsalazin, Mesalazin) und topische (Mesalazin) Aminosalizylate in Deutschland zugelassen und werden sowohl für die Behandlung des akuten Schubes als auch für die Remissionserhaltung angewendet (Dignass et al., 2011).

In der Indikation Morbus Crohn sind Sulfasalazin und Mesalazin zur systemischen Therapie zugelassen (Dr. Falk Pharma GmbH, 2012a; Pfizer, 2013)

Wirkmechanismus

5-Aminosalizylsäure (5-ASA) wirkt vom Darmlumen her lokal an der Darmschleimhaut und im submukösen Gewebe, eine systemische Wirkung auf die entzündlichen Darmerkrankungen besteht wahrscheinlich nicht. Der Wirkmechanismus von 5-ASA ist komplex und in Bezug auf chronische Darmerkrankungen noch nicht vollständig verstanden (ucb, 2010; Dr. Falk Pharma GmbH, 2012a).

Es wird angenommen, dass die Stimulierung des Transkriptionsfaktors des γ -Subtyps des durch Peroxisomen-Proliferation aktivierten Rezeptors einen wesentlichen Anteil an der entzündungshemmenden Aktivität von 5-ASA hat (Desreumaux und Ghosh, 2006).

Hohe Konzentrationen von 5-ASA können bestimmte Funktionen humaner neutrophiler Granulozyten (z.B. Migration, Degranulation, Phagozytose) sowie die Bildung freier toxischer Sauerstoffradikale hemmen und durch die anti-oxidativen Eigenschaften von 5-ASA freie Sauerstoffradikale abfangen (Yamada, 1990; Dr. Falk Pharma GmbH, 2012a).

Weiterhin soll 5-ASA den Transkriptionsfaktor Nuklearfaktor kappa B (NF- κ B) hemmen (Wahl et al., 1998). Die Bildung der Zytokine Interleukin-1 und Interleukin-6 in der

Darmmukosa sowie die Bildung der Interleukin-2-Rezeptoren werden durch NF- κ B aktiviert (Rachmilewitz et al., 1992; Pahl, 1999). Dieser Mechanismus wird vermutlich durch 5-ASA blockiert und trägt somit zum entzündungshemmenden Effekt von 5-ASA bei CED bei (Wahl et al., 1998).

Es besteht außerdem ein Einfluss auf den Prostaglandingehalt der Darmschleimhaut (Dr. Falk Pharma GmbH, 2012a).

Glukokortikoide

Glukokortikoide wirken bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn topisch (Budesonid) oder systemisch (Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon).

Für Colitis ulcerosa steht Budesonid in Form von Rektalschaum oder als Einlauf (Klyisma) zur Verfügung, bei Morbus Crohn wird Budesonid oral in Form von magensaftresistenten Hartkapseln verabreicht, die zu einer Resorptionsverzögerung von 2-3 Stunden führen. Die maximale Freisetzung erfolgt im terminalen Ileum und Caecum, den Hauptentzündungsarealen bei Morbus Crohn (Dr. Falk Pharma GmbH, 2012c). Budesonid wirkt direkt auf das entzündete Darmgewebe und wird dann über Cytochrom-P-450 Isoenzym 3A4 in der Leber fast vollständig in inaktive Metabolite abgebaut (Dr. Falk Pharma GmbH, 2012c; AstraZeneca GmbH, 2013). Nur ein geringer Teil wird daher systemisch verfügbar, so dass trotz der oralen Gabe von einer lokal begrenzten (topischen) Wirkweise auszugehen ist, was die steroidalen Nebenwirkungen verringert.

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus von Budesonid bei der Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen ist noch nicht vollständig geklärt (Dr. Falk Pharma GmbH, 2011). Ergebnisse aus klinischen Studien weisen darauf hin, dass Budesonid hauptsächlich auf lokale Angriffspunkte im Darm wirkt (Dr. Falk Pharma GmbH, 2011). In jeden Fall hat Budesonid eine hohe lokale Kortikoidwirkung und besitzt eine anti-entzündliche, anti-allergische, anti-exsudative und anti-ödematöse Aktivität (AstraZeneca GmbH, 2013). Es kommt zu einer Hemmung der Bildung, Speicherung und Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen, Basophilen und Makrophagen, zur Abdichtung der epithelialen und endothelialen Membranen und zu einer Abnahme der entzündlichen Erscheinungen (Ödem, zelluläre Infiltration) (AstraZeneca GmbH, 2013).

Systemische Glukokortikoide beeinflussen dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Prednison und Prednisolon können das physiologische Hydrocortison ersetzen, das im Körper für die Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems essentiell ist. In höheren Dosen wirken Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon rasch entzündungshemmend und verzögert immunsuppressiv (Lüllmann et al., 2008).

Die Glukokortikoide inhibieren auf unterschiedliche Weise das Entzündungsgeschehen. Dabei spielen sowohl die nicht-genomische Aktivierung anti-entzündlicher Proteine als auch ihre Desoxyribonucleinsäure (DNA)-abhängige Induktion eine Rolle, z. B. des

Phospholipase A₂-Hemmproteins Lipocortin (Rhen und Cidlowski, 2005; Lüllmann et al., 2008). Andererseits kann der Glukokortikoid-Komplex Transkriptionsfaktoren abfangen, die für die Bildung pro-entzündlicher Proteine zuständig sind, z. B. Zytokine, Phospholipase A₂ und die Cyclooxygenase 2 (Lüllmann et al., 2008).

Da einige dieser Mechanismen nicht nur an entzündlichen Prozessen sondern auch bei physiologischen Signalwegen involviert sind, treten neben der therapeutischen anti-entzündlichen Wirkung der Glukokortikoide auch oft klinisch signifikante Nebenwirkungen auf (Rhen und Cidlowski, 2005). Das Anwendungsgebiet der Glukokortikoide ist daher auf die Induktion einer Remission beschränkt. Für eine dauerhafte Behandlung in höheren Dosierungen sind systemische Glukokortikoide aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nicht geeignet (Hoffmann et al., 2008; Dignass et al., 2011). Vedolizumab ist aufgrund seines neuartigen, darmselektiven Wirkmechanismus im Gegensatz zu Glukokortikoiden auch zur Langzeittherapie und Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn geeignet.

Azathioprin

Azathioprin ist sowohl für Colitis ulcerosa als auch für Morbus Crohn zugelassen und wird entsprechend in beiden Indikationen angewendet (Hoffmann et al., 2008; Dignass et al., 2011).

Ein klinischer Effekt tritt häufig erst nach 2-6 Monaten ein, weshalb zu Beginn der Behandlung eine Kombinationstherapie mit Glukokortikoiden sinnvoll sein kann (Aspen, 2013). Azathioprin ist auch zur Langzeitbehandlung geeignet (Dr. Falk Pharma GmbH, 2012b).

Wirkmechanismus

Azathioprin gehört zur Gruppe der Thiopurine und ist ein Nitroimidazol-Derivat des 6-MP, was im Organismus fast vollständig zu 6-MP metabolisiert wird. Der Biotransformationsprozess verläuft langsam, was eine gleichmäßige und protrahierte Wirkung ermöglicht (Mutschler et al., 2009).

Mit Azathioprin wird hauptsächlich die Immunantwort unterdrückt, wobei der genaue Mechanismus für diese Wirkung nicht bekannt ist. Möglich ist eine Wirkung des 6-MP als Purin-Antimetabolit (Dr. Falk Pharma GmbH, 2012b). 6-MP wirkt dabei als kompetitiver Hemmstoff bei der Purinbiosynthese nach Umwandlung in die intrazelluläre Wirkform 6-Mercaptopurinribonucleotid. Durch die Hemmung verschiedener Enzyme werden die DNA- und die Ribonucleinsäure (RNA)-Synthese unterdrückt (Mutschler et al., 2009).

Weiterhin kommt eine mögliche Blockade von Sulfhydrylgruppen durch den Imidazolrest des Azathioprins infrage, was einen eigenen immunsuppressiven Effekt unabhängig vom 6-MP ausüben könnte (Dr. Falk Pharma GmbH, 2012b).

Auch die Hemmung mehrerer Stufen der Nucleinsäurebiosynthese und somit Hemmung der Proliferation und Aktivität immunkompetenter Zellen (B- und T-Lymphozyten) und die Schädigung der DNA durch Einbau von Purin-Thio-Analoga kommen als Wirkmechanismus

in Betracht (Dr. Falk Pharma GmbH, 2012b). Hierbei ist der Stoffwechsel aller sich schnell teilender Zellen in gleicher Weise betroffen, 6-MP wirkt nicht spezifisch (Mutschler et al., 2009).

Nicht-biologische Immunsuppressiva wie Azathioprin haben eine Reihe von unerwünschten Wirkungen, insbesondere haben immunsupprimierte Patienten ein erhöhtes Risiko, an Non-Hodgkin-Lymphomen und anderen bösartigen Geschwülsten zu erkranken (Dr. Falk Pharma GmbH, 2012b; aspen, 2013). Unter Therapie mit Azathioprin kann es zu Nebenwirkungen kommen, die zu einem Therapieabbruch in ca. 20% der Patienten führen können (Chaparro et al., 2013; Panes et al., 2013). Die Nebenwirkungen von Vedolizumab bewegen sich hingegen insbesondere bei der Behandlung der Colitis ulcerosa weitestgehend auf Placebo-Niveau (Feagan et al., 2013; Sandborn et al., 2013). Hinweise auf ein erhöhtes Krebsrisiko gibt es nicht (Takeda, 2014).

Methotrexat

Methotrexat wird bei Morbus Crohn eingesetzt, wenn Unverträglichkeiten gegen Azathioprin bzw. 6-MP bestehen oder diese nicht wirksam sind (Hoffmann et al., 2008; medac, 2014). Laut Fachinformation kann Methotrexat bei Morbus Crohn sowohl subkutan als auch intravenös und intramuskulär angewendet werden (medac, 2014). Methotrexat kann für die Behandlung des akuten Schubes und zur Remissionserhaltung eingesetzt werden (van Dieren et al., 2006).

Für die Behandlung der Colitis ulcerosa ist Methotrexat nicht zugelassen.

Wirkmechanismus

Methotrexat ist ein Folsäure-Analogon aus der Gruppe der zytotoxischen Substanzen der Antimetabolite (medac, 2014). Aus Methotrexat entstehen durch das Enzym Folylpolylglutamat-Synthetase Polyglutamate, die in der Zelle zurückgehalten werden (Mutschler et al., 2009). Diese besitzen eine wesentlich höhere Affinität zur Dihydrofolat-Reduktase als die Folsäure selbst und bewirken somit eine kompetitive Hemmung des Enzyms (Mutschler et al., 2009; medac, 2014). Dadurch wird die Übertragung von Einkohlenstoff-Fragmenten auf Nucleinsäurebausteine verhindert und somit die Nucleinsäuresynthese gestört (Mutschler et al., 2009). Es ist nicht geklärt, ob die Wirksamkeit von Methotrexat bei Morbus Crohn auf einer anti-entzündlichen oder immunsuppressiven Wirkung beruht und in welchem Ausmaß ein durch Methotrexat verursachter Anstieg der extrazellulären Adenosin-Konzentration zu diesen Effekten beiträgt (medac, 2014).

TNF- α -Inhibitoren

In Deutschland sind die TNF- α -Inhibitoren Infliximab, Adalimumab und Golimumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa zugelassen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben (Abbvie, 2013; MSD, 2013b; MSD, 2013a).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die deutsche Leitlinie (Dignass et al., 2011) empfiehlt bei einem steroidrefraktären Verlauf der Colitis ulcerosa, oder wenn bei einem schweren Schub eine Glukokortikoidtherapie aufgrund einer Kontraindikation oder Intoleranz nicht infrage kommt, den Einsatz von Infliximab. Infliximab kann auch zur remissionserhaltenden Therapie eingesetzt werden. Für Adalimumab und Golimumab gibt es noch keine Empfehlungen seitens der Leitlinie, da im Jahr 2011 noch keine ausreichende Evidenz für Empfehlungen vorhanden war bzw. noch keine Zulassung in der Indikation CED vorlag.

Adalimumab und Infliximab sind weiterhin zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist (Abbvie, 2013; MSD, 2013b). Zusätzlich kann Infliximab zur Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung bei erwachsenen Patienten eingesetzt werden (MSD, 2013b). Bei Morbus Crohn empfiehlt die deutsche Leitlinie den Einsatz von TNF- α -Inhibitoren bei therapierefraktärem (auch steroidrefraktärem) Verlauf nach Ausschluss chirurgischer Optionen (Hoffmann et al., 2008).

Die TNF- α -Inhibitoren liegen als parenterale Applikationsformen vor, wobei Adalimumab und Golimumab subkutan injiziert werden und Infliximab intravenös verabreicht wird.

Tabelle 2-4 gibt einen Überblick über die in Deutschland zugelassenen TNF- α -Inhibitoren und ihre Applikationsformen in den Anwendungsgebieten Colitis ulcerosa und Morbus Crohn.

Tabelle 2-4: Zulassungsstatus und Applikationsformen der TNF- α -Inhibitoren bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn in Deutschland

TNF-α-Inhibitor	Applikationsform	Zulassung für Colitis ulcerosa	Zulassung für Morbus Crohn
Adalimumab	parenteral (subkutan)	x	x
Infliximab	parenteral (intravenös)	x	x
Golimumab	parenteral (subkutan)	x	-

Es gibt derzeit keine weiteren Therapiealternativen für Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, die auf eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren nicht ansprechen (primäres Therapieversagen) oder in der Induktionsphase zwar ansprechen, später aber wieder Krankheitsaktivität zeigen (sekundäres Therapieversagen) (Yanai und Hanauer, 2011).

Wirkmechanismus

TNF- α ist ein pro-entzündliches Zytokin mit verschiedenen Effekten auf das Entzündungsgeschehen. Das trimere Molekül kommt in zwei bioaktiven Formen vor, einer

membrangebundenen Form und einer löslichen Form, wobei der membrangebundene TNF- α Signale durch die Zytoplasmamembran in die Zelle vermittelt (Yanai und Hanauer, 2011).

TNF- α -spezifische Antikörper können sowohl an den löslichen als auch an den membrangebundenen TNF- α binden und inhibieren somit die TNF- α -induzierte Aktivierung von NF- κ B und die Aktivierung von weiteren Mediatoren in der Entzündungskaskade (Wong et al., 2008). TNF- α scheint zumindest teilweise an dem Entzündungsprozess der CED beteiligt zu sein (MacDonald et al., 1990; Braegger et al., 1992; Schreiber et al., 1999), und die Inhibition der TNF- α -Rezeptoren kann somit therapeutisch in diesen Erkrankungen eingesetzt werden (Yanai und Hanauer, 2011).

Die TNF- α -Inhibitoren neutralisieren die lösliche Form des TNF- α oder hindern die TNF-Rezeptoren daran, ihre Liganden zu binden (Papadakis und Targan, 2000). Weiterhin haben Studien gezeigt, dass eine komplement-vermittelte Lyse (complement-mediated lysis) oder eine antikörperabhängige Zytotoxizität eine Rolle bei der Wirkweise der TNF- α -Inhibitoren spielt (Scallon et al., 1995). Neuere Modelle lassen vermuten, dass alle Anti-TNF- α -Biologika sich auf die zelluläre Signaltransduktion auswirken und zu einer beschleunigten Blockade des Zellzyklus, zur Apoptose und zur Unterdrückung der Zytokinproduktion führen (Mitoma et al., 2005).

Adalimumab

Adalimumab bindet spezifisch an TNF- α und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert. Adalimumab beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF- α ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (Abbvie, 2013).

Infliximab

Infliximab ist ein chimärer, human-muriner, monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität sowohl an die löslichen als auch an die transmembranen Formen von TNF- α bindet und deren funktionelle Aktivität hindert (MSD, 2013b).

Golimumab

Golimumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der sowohl mit den löslichen als auch mit den membranständigen bioaktiven Formen von humanem TNF- α hochaffine, stabile Komplexe bildet und so die Bindung von TNF- α an die entsprechenden Rezeptoren verhindert (MSD, 2013a).

Biologische Immunsuppressiva wirken nicht spezifisch am Ort der Entzündung, sondern unterdrücken systemisch das Immunsystem (Mutschler et al., 2009). Dies kann zu systemischen Nebenwirkungen führen und somit eine erhöhte Infektneigung zur Folge haben. Vedolizumab hingegen wirkt selektiv auf Immunzellen, die in den Darm einwandern (Soler et al., 2009). Andere Immunzellen sind nur sehr begrenzt betroffen, weshalb eine gezielte Bekämpfung der Entzündungsreaktion im Darm erfolgt (Soler et al., 2009). Die Langzeitbehandlung mit Vedolizumab zeigt kein vermehrtes Auftreten von systemischen

opportunistischen Infektionen außerhalb des Gastrointestinaltraktes (Takeda Pharma A/S, 2013).

Antikörperbildung

Bei vielen Patienten wird unter der Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren eine Abnahme des therapeutischen Ansprechens beobachtet. Ursächlich hierfür ist neben Patienten- und Krankheitscharakteristika die Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen diese Biologika (Ordas et al., 2012). Diese Immunogenität trägt damit zum sekundären Therapieversagen bei (Yanai und Hanauer, 2011).

In klinischen Studien mit dem chimären Antikörper Infliximab entwickelten nach 54 bzw. 30 Wochen je nach Dosierung zwischen 3,2 % und 9,5 % der Patienten Antikörper gegen Infliximab (Rutgeerts et al., 2005).

Trotz des humanen Ursprungs von Adalimumab entwickeln 44 % der Patienten Antikörper dagegen (Wang et al., 2013). Die Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern ist mit einer erhöhten Clearance und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab verbunden (Abbvie, 2013). In prospektiven Studien (medianer Beobachtungszeitraum von 20 Monaten) von Morbus-Crohn-Patienten zur Untersuchung des Langzeiteffektes von Adalimumab ging die Entwicklung von Antikörpern mit einer geringeren Adalimumab-Serumkonzentration einher. 38,5 % der Patienten brachen die Therapie wegen Verlust des Ansprechens ab, darunter häufiger Patienten, die Antikörper gegen Adalimumab entwickelt hatten (Karmiris et al., 2009).

Vedolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper. Durch die Humanisierung wird die Bildung von Anti-Vedolizumab-Antikörpern und damit die Neutralisation von Vedolizumab im Blut minimiert. In einer 18-monatigen Langzeit-Studie mit Vedolizumab zeigte sich eine geringe Immunogenität, die Rate an humanen Antihuman-Antikörpern (HAHA) lag bei nur 4 % (Parikh et al., 2013).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Colitis ulcerosa Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.	nein	22. Mai 2014	A
Morbus Crohn Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.	nein	22. Mai 2014	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation Entyvio[®], Stand Mai 2014 (Takeda, 2014)

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus von Vedolizumab beruhen auf den Daten der internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Zur Beschreibung der Pathogenese der CED sowie des Wirkungsmechanismus von Vedolizumab wurden medizinische Reviews und Übersichtsarbeiten aus Stichwortsuchen in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken verwendet.

Die Angaben zu Zulassungsumfang und Wirkmechanismus der anderen Arzneistoffe im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa und Morbus Crohn entstammen den jeweiligen Fachinformationen sowie weiterführender Sekundärliteratur.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

- [1] Abbvie. 2013. Fachinformation Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: September 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [2] aspen. 2013. Fachinformation Imurek. Stand: Dezember 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [3] AstraZeneca GmbH. 2013. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Entocort rektal. Stand: September 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [4] Berger, J. R. & Koralnik, I. J. 2005. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab--unforeseen consequences. *The New England journal of medicine*, 353, 414-6.
- [5] Biogen idec. 2013. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Tysabri 300 mg. Stand: Oktober 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 04.06.2014].
- [6] Braegger, C. P., Nicholls, S., Murch, S. H., et al. 1992. Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *Lancet*, 339, 89-91.
- [7] Briskin, M., Winsor-Hines, D., Shyjan, A., et al. 1997. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *The American journal of pathology*, 151, 97-110.
- [8] Chaparro, M., Ordas, I., Cabre, E., et al. 2013. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflammatory bowel diseases*, 19, 1404-10.
- [9] Danese, S., Sans, M. & Fiocchi, C. 2004. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmunity reviews*, 3, 394-400.
- [10] Desreumaux, P. & Ghosh, S. 2006. Review article: mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid - new evidence. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 24 Suppl 1, 2-9.
- [11] Dignass, A., Preiss, J. C., Aust, D. E., et al. 2011. Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 49, 1276-341.
- [12] Dr. Falk Pharma GmbH. 2011. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Budenofalk Rektalschaum. Stand: April 2011. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [13] Dr. Falk Pharma GmbH. 2012a. Fachinformation Salofalk 500 mg. Stand: April 2012. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [14] Dr. Falk Pharma GmbH. 2012b. Fachinformation Azafalk 75 mg Filmtabletten, Azafalk 100 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2012. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [15] Dr. Falk Pharma GmbH. 2012c. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Budenofalk 3 mg magensaftresistente Hartkapseln. Stand: Juni 2012. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [16] EMA 2013. Rapporteur day 80 critical assessment report - Clinical aspects. Vedolizumab Takeda - Vedolizumab. EMEA/H/C/2792. Applicant: Takeda Pharma A/S.

- [17] Feagan, B. G., Rutgeerts, P., Sands, B. E., et al. 2013. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*, 369, 699-710.
- [18] Fedyk, E. R., Wyant, T., Yang, L. L., et al. 2012. Exclusive antagonism of the alpha4 beta7 integrin by vedolizumab confirms the gut-selectivity of this pathway in primates. *Inflammatory bowel diseases*, 18, 2107-19.
- [19] Gonzalez-Amaro, R., Mittelbrunn, M. & Sanchez-Madrid, F. 2005. Therapeutic anti-integrin (alpha4 and alphaL) monoclonal antibodies: two-edged swords? *Immunology*, 116, 289-96.
- [20] Haller, D. 2008. Mehr als nur ein Bollwerk- Das Darmepithel als integraler Bestandteil der Barriere und Abwehrfunktion im Darm. *Aktuel Ernaehr Med*, 33, Supplement 1, S7-S10.
- [21] Hoffmann, J. C., Preiss, J. C., Autschbach, F., et al. 2008. S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn". Ergebnisse einer Evidenz-basierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zusammen mit dem Kompetenznetz Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 46, 1094-146.
- [22] Karmiris, K., Paintaud, G., Noman, M., et al. 2009. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 137, 1628-40.
- [23] Lüllmann, H., Mohr, K. & Hein, L. 2008. Therapie mit Glucocorticoiden. *Taschenatlas Pharmakologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 6. Auflage, 226-229.
- [24] MacDonald, T. T., Hutchings, P., Choy, M. Y., et al. 1990. Tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma production measured at the single cell level in normal and inflamed human intestine. *Clinical and experimental immunology*, 81, 301-5.
- [25] medac. 2014. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) metex 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze. Stand: Februar 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [26] Milch, C., Wyant, T., Xu, J., et al. 2013. Vedolizumab, a monoclonal antibody to the gut homing alpha4beta7 integrin, does not affect cerebrospinal fluid T-lymphocyte immunophenotype. *Journal of neuroimmunology*, 264, 123-6.
- [27] Millennium Pharmaceuticals Inc. 2012. FINAL CLINICAL STUDY REPORT C13013 - A Phase 1, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Single Dose Study in Healthy Subjects to Determine the Immune Response to Systemic and Mucosal Antigenic Challenge in the Presence of Vedolizumab.
- [28] Mitoma, H., Horiuchi, T., Hatta, N., et al. 2005. Infliximab induces potent anti-inflammatory responses by outside-to-inside signals through transmembrane TNF-alpha. *Gastroenterology*, 128, 376-92.
- [29] Monteleone, G. & Caprioli, F. 2010. T-cell-directed therapies in inflammatory bowel diseases. *Clinical science*, 118, 707-15.
- [30] Mosli, M. H., Rivera-Nieves, J. & Feagan, B. G. 2014. T-Cell Trafficking and Anti-Adhesion Strategies in Inflammatory Bowel Disease: Current and Future Prospects. *Drugs*, 74, 297-311.
- [31] MSD. 2013a. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Simponi 50 mg/100 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor. Stand: Oktober 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 03.06.2014].

- [32] MSD. 2013b. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittles) REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [33] Mudter, J. & Neurath, M. F. 2003. Die Rolle von Zytokinen in der Pathogenese und Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*, 46, 217-24.
- [34] Muller, W. A. 2002. Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 82, 521-33.
- [35] Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H. K., et al. 2009. Kapitel 1.5.8.2.3.1 Immunsuppressiva, Immunmodulatoren und Immunbiologika und Kapitel 13.4 Immunsuppressiva. *Mutschler Arzneimittelwirkungen - Pharmakologie, Klinische Pharmakologie, Toxikologie*. 267-271, 974-981.
- [36] Ordas, I., Mould, D. R., Feagan, B. G., et al. 2012. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 91, 635-46.
- [37] Pahl, H. L. 1999. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene*, 18, 6853-66.
- [38] Panes, J., Lopez-Sanroman, A., Bermejo, F., et al. 2013. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*, 145, 766-74 e1.
- [39] Papadakis, K. A. & Targan, S. R. 2000. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annual review of medicine*, 51, 289-98.
- [40] Parikh, A., Fox, I., Leach, T., et al. 2013. Long-term clinical experience with vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 19, 1691-9.
- [41] Pfizer. 2013. Fachinformation Azulfidine. Stand: August 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [42] Rachmilewitz, D., Karmeli, F., Schwartz, L. W., et al. 1992. Effect of aminophenols (5-ASA and 4-ASA) on colonic interleukin-1 generation. *Gut*, 33, 929-932.
- [43] Rhen, T. & Cidlowski, J. A. 2005. Antiinflammatory action of glucocorticoids-new mechanisms for old drugs. *The New England journal of medicine*, 353, 1711-23.
- [44] Rutgeerts, P., Sandborn, W. J., Feagan, B. G., et al. 2005. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*, 353, 2462-76.
- [45] Salmi, M. & Jalkanen, S. 2005. Lymphocyte homing to the gut: attraction, adhesion, and commitment. *Immunological reviews*, 206, 100-13.
- [46] Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Rutgeerts, P., et al. 2013. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine*, 369, 711-21.
- [47] Sartor, R. B. 2006. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature clinical practice. Gastroenterology & hepatology*, 3, 390-407.
- [48] Scallon, B. J., Moore, M. A., Trinh, H., et al. 1995. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine*, 7, 251-9.
- [49] Schreiber, S., Nikolaus, S., Hampe, J., et al. 1999. Tumour necrosis factor alpha and interleukin 1beta in relapse of Crohn's disease. *Lancet*, 353, 459-61.

- [50] Siegenthaler & Blum 2006. Spezielle Pathophysiologie. In: SIEGENTHALER & BLUM (Hrsg.) *Klinische Pathophysiologie*. Georg Thieme Verlag KG. 9, 838-49.
- [51] Soler, D., Chapman, T., Yang, L. L., et al. 2009. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 330, 864-75.
- [52] Strober, W., Fuss, I. & Mannon, P. 2007. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *The Journal of clinical investigation*, 117, 514-21.
- [53] Stüve, O., Marra, C. M., Bar-Or, A., et al. 2006. Altered CD4+/CD8+ T-cell ratios in cerebrospinal fluid of natalizumab-treated patients with multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 63, 1383-7.
- [54] Takeda 2013. Vedolizumab - Responses to CHMP Day 120 List of Questions: Clinical Aspects.
- [55] Takeda 2014. Fachinformation ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2014.
- [56] Takeda Pharma A/S 2013. Centralised Marketing Authorisation Application (MAA) - Section 2.5 Clinical Overview.
- [57] ucb. 2010. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) DIPENTUM 500 mg Tabletten. Stand: August 2010. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [58] Van Assche, G. & Rutgeerts, P. 2005. Physiological basis for novel drug therapies used to treat the inflammatory bowel diseases. I. Immunology and therapeutic potential of antiadhesion molecule therapy in inflammatory bowel disease. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 288, G169-74.
- [59] Van Assche, G., Van Ranst, M., Scot, R., et al. 2005. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine*, 353, 362-8.
- [60] van Dieren, J. M., Kuipers, E. J., Samsom, J. N., et al. 2006. Revisiting the immunomodulators tacrolimus, methotrexate, and mycophenolate mofetil: their mechanisms of action and role in the treatment of IBD. *Inflammatory bowel diseases*, 12, 311-27.
- [61] Wahl, C., Liptay, S., Adler, G., et al. 1998. Sulfasalazine: a potent and specific inhibitor of nuclear factor kappa B. *The Journal of clinical investigation*, 101, 1163-74.
- [62] Wang, S. L., Hauenstein, S., Ohrmund, L., et al. 2013. Monitoring of adalimumab and antibodies-to-adalimumab levels in patient serum by the homogeneous mobility shift assay. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 78-79, 39-44.
- [63] Wong, M., Ziring, D., Korin, Y., et al. 2008. TNFalpha blockade in human diseases: mechanisms and future directions. *Clinical immunology*, 126, 121-36.
- [64] Xavier, R. J. & Podolsky, D. K. 2007. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 448, 427-34.
- [65] Yacyshyn, B. R. & Meddings, J. B. 1995. CD45RO expression on circulating CD19+ B cells in Crohn's disease correlates with intestinal permeability. *Gastroenterology*, 108, 132-7.
- [66] Yamada, T. C. 1990. Antioxidant properties of 5-ASA: potential mechanism for its antiinflammatory activity. *Can. J. Gastroenterol*, 4, 295-302.
- [67] Yanai, H. & Hanauer, S. B. 2011. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *The American journal of gastroenterology*, 106, 685-98.