

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vedolizumab (Entyvio®)

Takeda GmbH

Modul 3 B

Morbus Crohn

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	38
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	52
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	60
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	64
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	66
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	67
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	78
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	78
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	81
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	88
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	91
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	95
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	97
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	98
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	99
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	99
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	109
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	110
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	110
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	119
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	119
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	120

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet B Morbus Crohn	9
Tabelle 3-2: Entwicklung der Verordnungen von Adalimumab und Infliximab ((IMS Health, 2013; IMS Health, 2014)).....	12
Tabelle 3-3: Differentialdiagnose von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn nach Baumgart und Sandborn (2007).....	22
Tabelle 3-4: Unterkategorien des Codes K50 „Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis] [Morbus Crohn]“der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10-GM) (DIMDI, 2013).....	29
Tabelle 3-5: Zusammenfassung der revidierten Montreal-Klassifikation für Morbus Crohn nach Silverberg et al. (2005)	30
Tabelle 3-6: Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn nach (Hoffmann et al., 2008).....	32
Tabelle 3-7: Einzelvariablen zur Bestimmung des Crohn's Disease Activity Index (CDAI) nach (Best et al., 1976). Die Variablen 1-3 sind Teil eines einwöchigen Patiententagebuchs. Zur Ermittlung des CDAI werden die Einzelwerte addiert.	33
Tabelle 3-8: Einteilung der Krankheitsaktivität gemäß der deutschen Leitlinie nach Hoffmann et al. (2008) und Best (2006)	34
Tabelle 3-9: Behandlung des akuten Schubes des Morbus Crohn mit mäßiger bis hoher Krankheitsaktivität	42
Tabelle 3-10: Zahlen zur Inzidenz des Morbus Crohn in Deutschland.....	54
Tabelle 3-11: Zahlen zur Prävalenz des Morbus Crohn in Deutschland.....	55
Tabelle 3-12: Administrative Prävalenz des Morbus Crohn in Deutschland basierend auf Krankenkassendaten der BARMER GEK und der AOK Hessen	57
Tabelle 3-13: Schätzung der Inzidenzentwicklung des Morbus Crohn in Deutschland in den nächsten fünf Jahren	58
Tabelle 3-14: Entwicklung der administrativen Prävalenz des Morbus Crohn in den nächsten fünf Jahren basierend auf den Krankenkassendaten der BARMER GEK aus den Jahren 2008 und 2010	58
Tabelle 3-15: Schätzung zur Entwicklung der Prävalenz des Morbus Crohn innerhalb der nächsten fünf Jahre.....	59
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	60
Tabelle 3-17 Ableitung der Anzahl der (GKV-versicherten) Patienten in der Zielpopulation	63
Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	64
Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	79
Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81

Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	82
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	89
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	90
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	90
Tabelle 3-26: Spannen der Jahrestherapiekosten für die GKV auf Patientenebene für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie – Minimal- und Maximalwerte für die Kosten einer Erhaltungstherapie	92
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	93
Tabelle 3-28: Nebenwirkungen von Entyvio [®] aus klinischen Studien nach Systemorganklassen	106
Tabelle 3-29: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (Tabelle VI.1.4 (Takeda Pharma A/S, 2014)).....	112

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Adalimumab (Humira)- und Infliximab (Remicade)-Verordnungen bei niedergelassenen Gastroenterologen (IMS Health, 2013; IMS Health, 2014).....	11
Abbildung 2: Pathophysiologie des Morbus Crohn nach Ordas et al. (2012a).....	17
Abbildung 3: Verlaufsformen des Morbus Crohn nach Solberg et al. (2007)	24
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Schätzer für das Ausbleiben penetrierender Komplikationen (obere Kurve) und strikturierender und/oder penetrierender Komplikationen (untere Kurve) in 2.002 Patienten mit Morbus Crohn seit der Diagnosestellung. Die Zahl der Patienten unter Risiko bezieht sich auf die Zahl der Patienten unter Risiko für jede Komplikation.....	25
Abbildung 5: Lokalisation (L) und Komplikationen (Behaviour, B) des Morbus Crohn anhand der Montreal-Klassifikation.....	31
Abbildung 6: Stufenschema zur Behandlung des Morbus Crohn	39
Abbildung 7: Unterscheidung eines Step-up- und Top-down-Ansatzes zur Behandlung des Morbus Crohn (Anmerkung: Antibiotika haben in der Behandlung der Grunderkrankung keinen gesicherten Stellenwert, sondern werden nur zur Behandlung infektiöser Komplikationen eingesetzt.)	41
Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz des Morbus Crohn aus populationsbasierten Studien nach Farrokhyar et al. (2001)	53
Abbildung 9: Altersspezifische Prävalenz des Morbus Crohn in den Jahren 2008-2010	56

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-ASA	5-Aminosalizylsäure/ 5-Aminosazylate
6-MP	6-Mercaptopurin
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
APC	Antigen-präsentierende Zellen (antigen-presenting cells)
ATED	Arterielle thromboembolische Erkrankungen (arterial thromboembolic diseases)
AZA	Azathioprin
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
DDD	Defined Daily Dose
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFCCA	European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEK	Gmünder Ersatzkasse
GI	Gastrointestinaltrakt
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBI	Harvey-Bradshaw-Index
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IL	Interleukin
IR	infusionsbedingte Reaktionen
IU	International Unit
MAdCAM-1	Mukosales Adressin-Zelladhäsionsmolekül-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1)
NYHA	New York Heart Association

Abkürzung	Bedeutung
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TPMT	Thiopurin-Methyltransferase

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die Fachinformation von Vedolizumab legt fest:

Vedolizumab ist zugelassen „(...) 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.“ (Takeda, 2014).

Entsprechend werden im Anwendungsgebiet B Morbus Crohn zwei Patientengruppen untersucht und die in Tabelle 3-1 angegebene zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt.

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet B Morbus Crohn

Indikationsgebiet	Patientengruppen im Indikationsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie
B Morbus Crohn	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Anti-TNF- α -naive Patienten)	TNF- α -Inhibitoren Infliximab, Adalimumab
B Morbus Crohn	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Anti-TNF- α -Versager)	TNF- α -Inhibitoren Infliximab, Adalimumab

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vedolizumab im vorliegenden Modul 3B Morbus Crohn ist somit die Behandlung mit einem TNF- α -Inhibitor, Infliximab oder Adalimumab, wobei die Darstellung des Zusatznutzens in Modul 4B gegenüber Adalimumab erfolgt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“, hat am 12.2.2014 stattgefunden (Beratungsanforderung 2013-B-126). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 01.04.2014 festgehalten (G-BA, 2014). Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Vedolizumab im Anwendungsgebiet B Morbus Crohn bestimmt:

- „Bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt:

> ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab)“

Der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA für diese Patientenpopulation liegt zugrunde, dass für Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, eine patientenindividuelle suffiziente Therapie vorausgesetzt wird.

- „Bei Patienten, die auf einen TNF- α -Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen:

> ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab)“

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientengruppe einen TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) festgelegt, da bei Versagen der Therapie mit einem TNF- α -Inhibitor ein Wechsel auf einen anderen TNF- α -Inhibitor oder eine Dosisanpassung vorstellbar ist.

Die Anwendungsgebiete der TNF- α -Inhibitoren setzen voraus, dass die Patienten auf einen vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum (konventionelle Therapie) nicht angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien hatten.

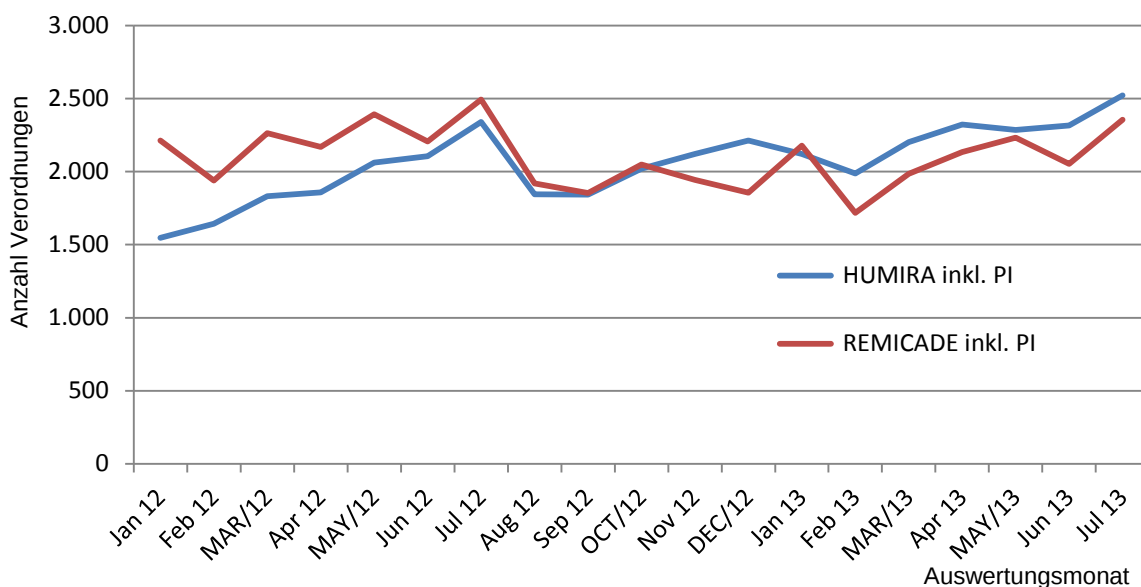
Der G-BA wies Takeda im Beratungsgespräch darauf hin, dass die benannten Wirkstoffe Adalimumab und Infliximab gleichermaßen zweckmäßig für den Nachweis des Zusatznutzens von Vedolizumab im Anwendungsgebiet Morbus Crohn sind. Der pharmazeutische

Unternehmer kann im Dossier zwischen den TNF- α -Inhibitoren Adalimumab und Infliximab wählen.

Takeda stimmt der Wahl der Vergleichstherapie durch den G-BA zu.

Die weitere Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet Morbus Crohn soll im Folgenden hinsichtlich der Relevanz der beiden Wirkstoffe in der gastroenterologischen Versorgung erfolgen.

Eine aktuelle Analyse des Verordnungsverhaltens niedergelassener Gastroenterologen zeigt auf, dass derzeit Adalimumab in der klinischen Praxis gegenüber Infliximab als bevorzugter TNF- α -Inhibitor eingesetzt wird (Abbildung 1) (IMS Health, 2013; IMS Health, 2014).



PI: Parallelimporte

Abbildung 1: Adalimumab (Humira)- und Infliximab (Remicade)-Verordnungen bei niedergelassenen Gastroenterologen (IMS Health, 2013; IMS Health, 2014)

Bei Betrachtung der Verordnungsentwicklung zeigt sich zudem für Adalimumab ein stärkerer Anstieg in den von Gastroenterologen vorgenommenen Verordnungen über 18 % innerhalb der ersten Hälfte des Jahres 2013 verglichen mit dem Vorjahreszeitraum, während die Verordnungen von Infliximab um 6 % abgenommen haben (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Entwicklung der Verordnungen von Adalimumab und Infliximab ((IMS Health, 2013; IMS Health, 2014))

	Wachstum im Vergleich zum Vorjahreszeitraum ^a %	Wachstum gegenüber Vorjahresmonat ^b %
Adalimumab inkl. PI	18 %	8 %
Infliximab inkl. PI	- 6 %	- 5 %
^a Vergleich Januar – Juli 2012 mit Januar – Juli 2013		
^b Vergleich Juli 2012 mit Juli 2013		

PI: Parallelimporte

Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens von Vedolizumab im Modul 4B im Vergleich zu Adalimumab geführt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Festlegung der Vergleichstherapie durch den G-BA wird gefolgt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation zu Vedolizumab und der Niederschrift zum Beratungsgespräch, die vom G-BA zur Verfügung gestellt wurde.

Daten zu Verordnungszahlen wurden einer Studie von IMS Health (im Auftrag von Takeda erstellt) entnommen. Darin ist der Zeitraum Januar 2012 bis Juli 2013 erfasst.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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] G-BA 2014. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderungen 2013-B-126; 2013-B-127. Vedolizumab zur Behandlung des Morbus Crohn; Vedolizumab zur Behandlung der Colitis Ulcerosa.
- [2] IMS Health 2013. IMS NPA - Kurzbeschreibung.
- [3] IMS Health 2014. Analyse zu Verordnungen von TNF-alpha-Inhibitoren in gastroenterologischen Praxen in Deutschland.
- [4] Takeda 2014. Fachinformation ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2014.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Morbus Crohn ist neben Colitis ulcerosa die häufigste chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) (Dignass et al., 2011). Die Erkrankung wurde erstmals im Jahr 1932 von dem New Yorker Arzt Burrill B. Crohn und seinen Kollegen Leon Ginzburg und Gordon D. Oppenheimer als eine Entzündung des Dünndarms mit chronischem Verlauf, die eine Vernarbung des Darms hinterlässt, beschrieben und erhielt daher ihren Namen (Crohn et al., 1932).

Über 300.000 Menschen sind nach aktuellen Schätzungen in Deutschland von CED betroffen, wobei die Häufigkeit der CED, insbesondere des Morbus Crohn, in den letzten 20 Jahren zugenommen hat (Baumgart, 2009). Besonders junge Menschen erkranken und sind anschließend meist lebenslang betroffen, auch deshalb, weil die derzeit verfügbaren Therapieoptionen limitiert sind (Bokemeyer, 2007; Stallmach et al., 2012). Damit stellen die CED auch ein volkswirtschaftlich nicht zu unterschätzendes Problem dar.

Morbus Crohn ist eine transmurale, also alle Schichten der Darmwand betreffende, entzündliche Erkrankung der Schleimhaut (Mukosa), die den gesamten Verdauungstrakt von der Mundhöhle bis zum Anus betreffen kann (Baumgart, 2009). Die Erkrankung nimmt einen schubförmigen Verlauf, wobei sich Phasen des akuten Schubes mit Phasen der Remission abwechseln (Vermeire et al., 2007).

Die Ursachen und Risikofaktoren, die Diagnose und die Klassifikation des Morbus Crohn sowie der natürliche Verlauf der Erkrankung und die daraus resultierende Krankheitslast für die betroffenen Patienten werden im Folgenden dargestellt.

Ursachen und Risikofaktoren

Im Allgemeinen resultieren CED aus einer inadäquaten angeborenen und adaptiven Immunantwort auf kommensale Mikrobiota in genetisch suszeptiblen Individuen (Baumgart, 2009). Bei gesunden Menschen unterscheidet das intestinale Immunsystem zwischen den Mikroorganismen, die im Körper heimisch sind (kommensale Mikroorganismen) und den krankheitserregenden (pathogenen) Mikroorganismen. Gegenüber den kommensalen Mikroorganismen ist der Körper tolerant, während die pathogenen Organismen bekämpft werden. Es erfolgt eine pathogene Immunantwort (Kaser, 2013). Bei CED ist die Toleranz

gegenüber den kommensalen Organismen gestört und die Immunantwort erfolgt unabhängig davon, ob pathogene Organismen vorhanden sind oder nicht, wodurch es zu einer chronischen Entzündung des Darms kommt (Kaser et al., 2010).

Die genaue Ätiologie und Pathogenese des Morbus Crohn ist noch ungeklärt. Ein komplexes Zusammenspiel von genetischen und immunologischen Faktoren sowie Umwelteinflüsse (Nahrungsbestandteile, bakterielle Antigene) spielen in der Pathogenese eine Rolle (Mudter und Neurath, 2003; Siegenthaler und Blum, 2006).

Die Infiltration entzündlicher Zellen in das Gewebe der Darmmukosa ist charakteristisch für Morbus Crohn, wobei aktivierte T-Zellen eine Schlüsselrolle in dem entzündlichen Prozess spielen (Xavier und Podolsky, 2007).

Auf den Kontakt mit einem fremden Antigen reagieren zuerst die zellulären Elemente der nativen Immunantwort mit einer entzündlichen Reaktion. Pro-entzündliche Zytokine und Chemokine (TNF- α , Interleukin (IL)-6 oder -12 und Interferon (IFN)- γ) werden sezerniert (Mudter und Neurath, 2003; Sartor, 2006). Als zweiter Schritt der Immunreaktion wird die adaptive Immunantwort ausgelöst.

Hierbei werden als Ergebnis der gesteigerten Synthese von Zytokinen T-Lymphozyten aus der kapillären und postkapillären Blutbahn in die Darmwand rekrutiert (Monteleone und Caprioli, 2010). T-Lymphozyten werden im Knochenmark erzeugt und in den primären lymphoiden Organen (Thymus) ausdifferenziert. Um die intestinale Entzündungsreaktion zu vermitteln, müssen die T-Lymphozyten zum gastrointestinalen Trakt dirigiert werden (Van Assche und Rutgeerts, 2005). Dieser komplexe Vorgang erfordert die Prozessierung der fremden Antigene durch Makrophagen und dendritische Zellen der Mukosa. Die prozessierten Antigene werden den T-Lymphozyten durch die Antigen-präsentierenden Zellen (APC) an der Zelloberfläche präsentiert (Abbildung 2). Durch die Interaktion mit den APC werden die T-Lymphozyten aktiviert und migrieren dann über die Lymphbahnen zu den Lymphknoten. Dort kommt es als Reaktion auf das stimulierende Antigen zu einer starken Zellteilung (Proliferation), um die Anzahl antigenspezifischer Zellen zu erhöhen. Reife, antigenspezifische T-Lymphozyten wandern dann durch den Blutstrom zurück zum Darm. Diese selektive Rückwanderung der Lymphozyten (das „Homing“) wird durch hochspezifische Interaktionen zwischen Proteinen auf der Oberfläche der Lymphozyten und ihren Liganden auf den endothelialen Zellen der Blutgefäße und Lymphbahnen vermittelt (Mosli et al., 2014).

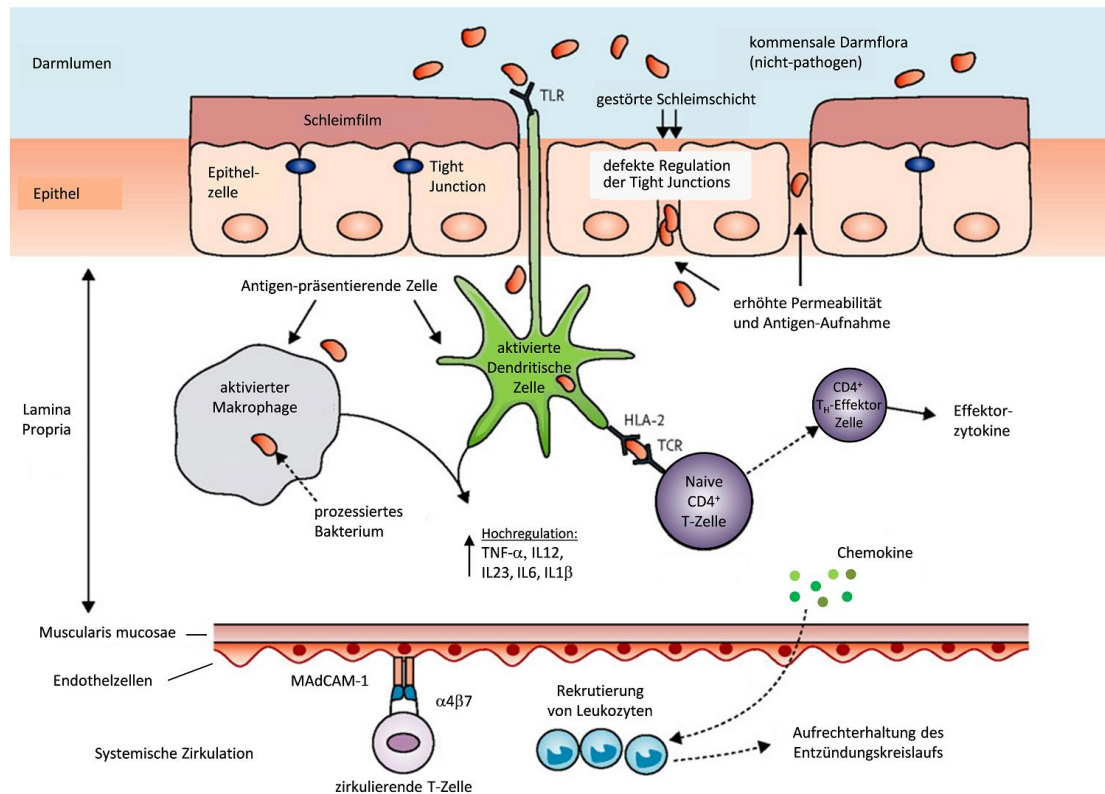
Die Sequestrierung von T-Lymphozyten aus dem zirkulierenden Blut in die Darmwand erfordert die Interaktion zwischen Kohlenhydrat-Liganden auf der Zelloberfläche und Adhäsionsmolekülen (Selektinen) auf den endothelialen Zellen (siehe auch Modul 2). Durch diese molekularen Interaktionen „rollen“ die spezifisch bindenden T-Lymphozyten entlang der endothelialen Oberfläche (Mosli et al., 2014), währenddessen nicht-bindende T-Lymphozyten im Blutstrom verbleiben.

Um aus dem Blutstrom in das Zielgewebe zu migrieren, ist eine feste Bindung der T-Lymphozyten an Moleküle der Immunglobulin-Superfamilie erforderlich, die auf dem Endothel exprimiert werden. Dieser Prozess wird durch heterodimere Proteine auf der Oberfläche der T-Lymphozyten, den Integrinen, ermöglicht, die als Antwort auf die pro-inflammatorischen Zytokine hochreguliert werden. Integrine bestehen aus den beiden transmembranären Glycoproteinuntereinheiten α und β , die spezifisch an die endothelialen Zelladhäsionsmoleküle (cell adhesion molecules, CAM) binden (Mosli et al., 2014).

Wichtige Moleküle der Leukozyten-Migration sind das Leukozytenfunktion-assoziierte Antigen-1 (leukocyte function associated antigen-1, LFA-1 oder $\alpha_L\beta_2$) und die beiden α_4 -Integrine $\alpha_4\beta_1$ und $\alpha_4\beta_7$. Auf Lymphozyten wird überwiegend das α_4 -Integrin exprimiert, das mit Adressinen des Endotheliums interagiert. Das $\alpha_4\beta_1$ -Integrin bindet an das vaskuläre Zelladhäsionsmolekül-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), das $\alpha_4\beta_7$ -Integrin bindet an das mukosale Adressin-Zelladhäsionsmolekül-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1) (Van Assche und Rutgeerts, 2005). MAdCAM-1 wird gewebespezifisch auf Endothelien der intestinalen Mukosa sowie auf darmassoziiertem lymphatischem Gewebe exprimiert (Briskin et al., 1997). Daher stellt die über MAdCAM-1/ $\alpha_4\beta_7$ -vermittelte Adhäsion einen geweboselektiven Homing-Mechanismus für den gastrointestinalen Trakt und das assoziierte Gewebe dar (Briskin et al., 1997; Van Assche und Rutgeerts, 2005; Monteleone und Caprioli, 2010). Nach Bindung der Lymphozyten an das Endothelium erfolgt, vermittelt über die Adhäsionsmoleküle, die Migration in das Gewebe (Diapedese) (Mosli et al., 2014).

Nach Infiltration des Gewebes produzieren die T-Zellen fortgesetzt Entzündungsmediatoren (Chemokine, Zytokine), was wiederum zu einer verstärkten und andauernden Aktivierung der T-Lymphozyten führen kann (Hanauer, 2006). Daraus ergibt sich vermutlich ein Kreislauf, der das chronische Erscheinungsbild dieser Erkrankung bedingt. Ein Eingriff an dieser Stelle der Entzündungskaskade ermöglicht eine nachhaltige Unterbrechung der anhaltenden Entzündungsreaktion.

Die charakteristischen Gewebeschädigungen finden sich vor allem in den Bereichen, die stark mit aktivierten T-Zellen infiltriert sind (Monteleone und Caprioli, 2010). Der programmierte Zelltod (Apoptose) nach der T-Zell-Aktivierung dient dazu, die Homöostase aufrecht zu erhalten und eine überschießende Immunreaktion zu verhindern. T-Zellen von Patienten mit CED weisen im Vergleich zu Nichterkrankten allerdings eine erhöhte Schwelle für das Auslösen einer Apoptose auf, wodurch die Akkumulation von T-Zellen in der Darmmukosa zusätzlich verstärkt wird (Mudter und Neurath, 2007).



CD: Unterscheidungsgruppen (cluster of differentiation); TLR: Mustererkennungs-Rezeptor (Toll-like receptor), HLA: human leucocyte antigen, TCR: T-Zell Rezeptor, IL: Interleukin, TNF- α : Tumornekrosefaktor- α , T_H: T-Helfer, MAdCAM-1: Mukosales Adressin-Zelladhäsionsmolekül-1.

Abbildung 2: Pathophysiologie des Morbus Crohn nach Ordas et al. (2012a)

Eine Störung der Tight Junctions (engl. für „dichte Verbindung“, in deutscher Literatur auch „Schlussleiste“, schmale Bänder an Epithelzellen) und des Schleimfilms der Epithelschicht verursacht eine erhöhte Permeabilität des Darmepithels, was zu einer erhöhten Aufnahme luminaler Antigene führt. Makrophagen und dendritische Zellen (angeborene Immunzellen) verändern über die Erkennung von nicht-pathogenen Bakterien (kommensale Darmflora) mittels TLR ihren funktionellen Status von einem tolerogenen zu einem aktivierten Phänotyp. Die Aktivierung stimuliert die Produktion pro-entzündlicher Zytokine (z. B. TNF- α , IL-12, -23, -6 und -1 β). Nach der Verarbeitung der Antigene präsentieren die Makrophagen und dendritischen Zellen diese Antigene den naiven CD4-T-Lymphozyten, wodurch die Differenzierung in T_H-Effektor-Zellen und deren Produktion von Effektor-Zytokinen eingeleitet wird. Zirkulierende T-Zellen, die Integrin- $\alpha_4\beta_7$ exprimieren, binden über MAdCAM-1, dessen Expression im entzündeten Darm erhöht ist, an Endothelzellen der intestinalen Mikrovaskulatur, was zu einer erhöhten Aufnahme darmspezifischer T-Zellen in der Lamina propria führt. Eine Hochregulation inflammatorischer Chemokine führt zur Rekrutierung zirkulierender Leukozyten, was den Kreislauf der Entzündung fortsetzt.

Es wird angenommen, dass sich die überzogene Immunantwort gegen die körpereigenen Mikroorganismen bei Menschen entwickelt, die genetisch vorbelastet und bestimmten Umwelteinflüssen ausgesetzt sind, welche das Einsetzen bzw. die Reaktivierung der Erkrankung herbeiführen (Sartor, 2006).

Die genetische Komponente zeigt sich durch eine familiäre Häufung des Morbus Crohn. In identischen Zwillingen tritt bei etwa 50-70 % der Morbus Crohn in beiden Geschwistern auf (Halfvarson et al., 2003; Halme et al., 2006). Genom-weite Assoziationsstudien (GWAS) haben mittlerweile 163 Genloci identifiziert, die mit CED assoziiert sind. Insgesamt sind 30 Genloci ausschließlich mit Morbus Crohn assoziiert, während zwei Drittel sowohl für Morbus Crohn als auch für Colitis ulcerosa charakteristisch sind (Jostins et al., 2012). Erst wenige dieser Gene sind genauer charakterisiert, wobei anhand der bereits verstandenen Mechanismen von einer zentralen Rolle des Epithels in der Erhaltung des Gleichgewichts des mukosalen Immunsystems (Immunhomöostase) auszugehen ist. Bestimmte Gene, die als relevant für Morbus Crohn identifiziert wurden, beeinflussen Transkriptionsfaktoren, die eine verstärkte Entzündungsreaktion des Epithels gegenüber den Zytokinen bedingen. Besondere Bedeutung kommt weiterhin den myeloiden Zellen, insbesondere den Makrophagen und den dendritischen Zellen, und der durch diese induzierten adaptiven Immunantwort zu (Kaser, 2013).

Verschiedene Umweltfaktoren werden als Auslöser des Morbus Crohn diskutiert. Grundsätzlich scheinen Veränderungen des Lebensstils seit dem Ende des zweiten Weltkriegs eine Rolle für die Entwicklung des Morbus Crohn zu spielen. Diese beinhalten eine mögliche Veränderung der Darmflora durch veränderte Essgewohnheiten und Nahrungsmittelaufbereitung und -aufbewahrung. Auch die im letzten Jahrhundert deutlich verbesserte Hygiene könnte bei der Auslösung des Morbus Crohn eine Rolle spielen. Bestimmte Infektionen (perinatale Infektionen, Masern, bakterielle Infektionen mit Listerien, Mycobakterien, adhärent-invasiven *Escherichia coli*, infektiöse Gastroenteritis) und Medikamenteneinnahme (Antibiotika, Antirheumatika, orale Kontrazeptiva) werden ebenfalls als auslösende Faktoren diskutiert. Bevölkerungsgruppen mit höherem sozialem Status scheinen stärker von Morbus Crohn betroffen zu sein, wobei auch hier die hygienischen Verhältnisse und der Lebensstil (sitzende Tätigkeit, mangelnde Bewegung, Essgewohnheiten) eher eine Rolle spielen könnten als die soziale Zugehörigkeit (Carbonnel et al., 2009). Ein weiterer Faktor könnte sein, dass kulturell und finanziell bedingte Hindernisse die Diagnose bei sozial schwächeren Patienten erschweren und die Vergleichbarkeit von Daten unterschiedlicher ethnischer Gruppen einschränken können (Timmer, 2009).

Solche Unterschiede in den sozialen und hygienischen Verhältnissen und damit im Lebensstil könnten auch die beobachteten geografischen Unterschiede (Nord-Süd-Gefälle sowie ein weniger prominentes West-Ost-Gefälle) und die teilweise beobachteten ethnischen Unterschiede erklären, da nicht in allen Ländern die gleichen Standards und Lebensgewohnheiten herrschen (Loftus, 2004; Carbonnel et al., 2009). Morbus Crohn tritt verstärkt in Ländern mit einem westlichen Lebensstil auf. Ein geringeres diagnostisches

Bewusstsein und Verwechslungen mit infektiösen Durchfällen in den weniger entwickelten Ländern könnten diese Daten jedoch möglicherweise verzerren (Loftus, 2004).

Risikofaktoren für die Entwicklung eines Morbus Crohn stellen das Rauchen und die Appendektomie dar (Hoffmann et al., 2008). Raucher haben ein etwa zweifach erhöhtes Risiko, Morbus Crohn zu entwickeln als Nichtraucher, und auch Ex-Raucher haben ein erhöhtes Risiko, wenn auch nicht im gleichen Ausmaß wie Patienten, die immer noch rauchen (Loftus, 2004).

Depressivität, Ängstlichkeit und wahrgenommener chronischer Stress stellen Risikofaktoren für ein Rezidiv dar und gehen vorwiegend mit einem schweren (häufig chronisch aktiven) Verlauf der Erkrankung einher. Einzelne belastende Ereignisse beeinflussen eher nicht den Verlauf der Erkrankung (Hoffmann et al., 2008). In einer britischen geschachtelten Fall-Kontroll-Studie auf Basis einer Datenbank aus Krankenhausakten traten bei Morbus Crohn-Patienten Depressionen und Ängstlichkeit nach der Diagnosestellung häufiger auf, als zufällig zu erwarten gewesen wäre. Im ersten Jahr nach Diagnosestellung war das Risiko, an einer Depression oder Ängstlichkeit zu leiden, um das Fünffache im Vergleich zu den Kontrollen erhöht. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die psychischen Erkrankungen als Reaktion auf den Morbus Crohn auftreten, entweder aufgrund der starken Belastung durch die physischen Symptome oder als Nebenwirkung bestimmter Arzneimittel, wie z. B. der Glukokortikoide (Kurina et al., 2001).

Diagnostik

Morbus Crohn manifestiert sich in vielfältigen Symptomen, die häufig Durchfall für mehr als sechs Wochen sowie abdominelle Schmerzen und Gewichtsverlust beinhalten (Hoffmann et al., 2008). Hinzukommen können ein allgemeines Krankheitsgefühl oder Fieber sowie Blut- oder Schleimabgang und Darmverschluss (Baumgart und Sandborn, 2007; Hoffmann et al., 2008). Diese Symptome können aber auch durch andere Erkrankungen verursacht werden. Infektionen mit Bakterien, Viren, Pilzen oder Parasiten können ebenfalls eine Kolitis oder Enterokolitis auslösen und auch nichtinfektiöse entzündliche, toxische, maligne und vaskuläre Ursachen müssen ausgeschlossen werden (Baumgart und Sandborn, 2007).

Patienten mit unklaren abdominellen Schmerzen mit oder ohne Durchfälle sollten daher zunächst einer detaillierten Anamnese und einer körperlichen Untersuchung unterzogen werden. Dabei sollte ausführlich nach Art und Beginn der Symptome gefragt und eine Reiseanamnese zum Ausschluss von potentiellen gastrointestinalen Infektionen gemacht werden.

Nahrungsunverträglichkeiten wie z. B. Laktose- und Fruktoseintoleranzen sollten als mögliche Ursachen für die Symptome abgeklärt werden. Kontakte mit Personen mit infektiösen Durchfallerkrankungen sollten erfragt werden, um infektiöse Ursachen auszuschließen. Weiterhin sollte die Medikamenteneinnahme der Patienten ermittelt werden, da bestimmte Medikamente (z. B. Antirheumatika und Antibiotika) die Entwicklung von CED beeinflussen können.

Anamnese und Untersuchungen sollten weiterhin nächtliche Symptome sowie extraintestinale Manifestationen, perianale Abszesse, Fisteln und Analfissuren, auch in der Vergangenheit, erfassen, um Differentialdiagnosen wie das Reizdarmsyndrom auszuschließen sowie innerhalb der CED Morbus Crohn von Colitis ulcerosa zu unterscheiden (s. Abschnitte Abgrenzung Morbus Crohn und Colitis ulcerosa und Abgrenzung vom Reizdarmsyndrom).

Auch der Raucherstatus sollte aufgenommen werden und nach einer Appendektomie gefragt werden, da Rauchen und Appendektomie unabhängige und reproduzierbare Risikofaktoren für Morbus Crohn darstellen (s. Abschnitt Ursachen und Risikofaktoren).

Da genetische Faktoren eine Rolle bei der Entwicklung der entzündlichen Darmerkrankungen spielen, sollte ebenfalls eine Familienanamnese erfolgen (s. Abschnitt Ursachen und Risikofaktoren), eine genetische Diagnostik wird von der Leitlinie jedoch nicht empfohlen.

Neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung sollten verschiedene Laboruntersuchungen durchgeführt werden, wobei Entzündungsparameter im Blut, mögliche Anämien, Flüssigkeitsdefizite und Mangelernährung bzw. Malabsorption untersucht werden sollen. Mikrobiologische Tests auf infektiöse Durchfallerreger sowie eine quantitative Bestimmung von Calprotectin im Stuhl können erforderlich sein.

Weiterhin sind bei Verdacht auf Morbus Crohn transabdomineller Ultraschall, eine Ileokoloskopie mit Biopsien aus dem terminalen Ileum und jedem Dickdarmsegment und eine erweiterte Dünndarmdiagnostik Basisuntersuchungen für die Etablierung der Diagnose. Die Dünndarmdiagnostik erfolgt mittels bildgebender Verfahren, wobei neben dem Ultraschall die fraktionierte Magen-Darm-Passage, das Dünndarm-Enteroklysma, endoskopische Diagnostik, die Computertomografie und die Magnetresonanztomografie zum Einsatz kommen können (Hoffmann et al., 2008; Beigel, 2013).

Die Diagnosestellung gestaltet sich komplex, da die Erkrankung häufig schleichend beginnt und sehr diverse Symptome auftreten. Es kann unter Umständen mehrere Jahre dauern, bis die endgültige Diagnose gestellt ist (Stallmach et al., 2012; Beigel, 2013). Bei einer Internetbefragung von Patienten mit Morbus Crohn ergab sich eine mediane Dauer zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der endgültigen Diagnosestellung von 13 Monaten, im Median gingen die Patienten zwei Monate nach Auftreten der ersten Symptome zum Arzt und es waren fünf Arztbesuche nötig, bis die Diagnose gestellt wurde (Albert et al., 2008). In einer Fragebogen-basierten Auswertung von 591 CED-Patienten (55 % mit Morbus Crohn) im Zeitraum März 2012-Juni 2013 wurde die Diagnose für CED in 28 % der Fälle erst mehr als 18 Monate nach Auftreten der ersten Symptome gestellt. 37 % der Patienten erhielten die Diagnose erst nach mehr als sechs Arztbesuchen und bei 46 % der Patienten wurde die Diagnose erst im Krankenhaus nach stationärer Aufnahme und nicht beim behandelnden Arzt gestellt (Howaldt und Borchardt, 2013).

Eine einzelne Untersuchung, die als Goldstandard für die Stellung der Diagnose herangezogen werden kann, gibt es nicht. Gemäß Leitlinie wird die Diagnose auf Grundlage der Anamnese, des klinischen Erscheinungsbilds und einer Kombination aus biochemischen,

sonografischen, endoskopischen, histologischen und radiologischen Befunden gestellt. Als charakteristisch für Morbus Crohn ist die diskontinuierliche Entzündung und der Nachweis von Granulomen anzusehen (Hoffmann et al., 2008).

Differentialdiagnostik

Abgrenzung vom Reizdarmsyndrom

Eine Abgrenzung zum Reizdarmsyndrom sollte erfolgen, da die Symptome denen des Morbus Crohn sehr ähnlich sein können. Beim Reizdarmsyndrom treten wie bei Morbus Crohn häufig chronische Durchfälle auf, blutige Stühle sind selten (Beigel, 2013).

Beim Reizdarmsyndrom kommt es nicht zu Gewichtsverlust, Fieber und extraintestinalen Manifestationen, und auch Laborwertveränderungen sind nicht zu erwarten (Beigel, 2013). Bei Morbus Crohn werden pro-entzündlichen Zytokine und Chemokine verstärkt ausgeschüttet (Hanauer, 2006), die bei einem akuten Schub auch die Blutbahn erreichen und so systemische Reaktionen wie Fieber und Übelkeit auslösen sowie zu charakteristischen Laborwertveränderungen führen. Auch die extraintestinalen Manifestationen sind auf die systemische Natur des Morbus Crohn zurückzuführen (Danese et al., 2005) und treten daher beim Reizdarmsyndrom nicht auf.

Morbus Crohn-Patienten nehmen an Gewicht ab, da der entzündete Darm in seiner Resorptionsleistung eingeschränkt ist und es durch den starken Durchfall zu Nährstoffverlusten kommt. Reizdarmpatienten zeigen hingegen keine Ulzerationen und die Resorptionsfähigkeit des Darms ist nicht beeinträchtigt. Für eine abschließende Differenzierung werden daher zumeist bildgebende oder endoskopische Verfahren herangezogen (Schröder et al., 2007). Alternativ können auch bestimmte fäkale Biomarker, z. B. Calprotectin, für eine Unterscheidung zwischen CED und Reizdarmsyndrom bestimmt werden (Schröder et al., 2007; Schoepfer et al., 2008; Dignass et al., 2011).

Abgrenzung des Morbus Crohn von der Colitis ulcerosa

Die Abgrenzung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa kann schwierig oder bisweilen sogar unmöglich sein. Bei etwa 10 % der Patienten ändert sich die Diagnose innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung von Colitis ulcerosa zu Morbus Crohn. Ist eine Abgrenzung zwischen den beiden Erkrankungen nicht möglich, wird von einer unklassifizierbaren Kolitis bzw. einer „Colitis indeterminata“ gesprochen (Dignass et al., 2011).

Obstipation, schmerzhafter Stuhldrang sowie rektale Blutungen weisen auf eine Colitis ulcerosa hin, Dünndarmbefall oder Befall des oberen Gastrointestinaltrakts treten hingegen nur bei Morbus Crohn auf. Patienten mit Colitis ulcerosa berichten dabei zumeist über abdominelle Beschwerden in Form von Schmerzen unmittelbar vor und während der Darmentleerung, während diese Beschwerden bei Patienten mit Morbus Crohn in der Regel unabhängig von der Darmentleerung auftreten. Eine transmurale Entzündung der Darmschleimhaut liegt nur bei Morbus Crohn vor (Sands, 2004; Baumgart und Sandborn, 2007). Bei nicht eindeutig zu klassifizierender Erkrankung sollte zur Abgrenzung von Morbus

Crohn und Colitis ulcerosa der mittlere und obere Gastrointestinaltrakt untersucht werden (Dignass et al., 2011).

Tabelle 3-3 stellt die differentialdiagnostischen Faktoren zur Unterscheidung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa gegenüber.

Tabelle 3-3: Differentialdiagnose von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn nach Baumgart und Sandborn (2007)

	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn
Klinische Faktoren		
Hämatochezie (Auftreten frischen Blutes im <u>Stuhl</u>)	häufig	selten
Abgang von Schleim oder Eiter	häufig	selten
Dünndarmbefall	nein (außer bei Backwash-Ileitis)	ja
Beeinträchtigung des oberen Gastrointestinaltrakts	nein	ja
Abdominelle Raumforderung	selten	manchmal im rechten unteren Quadranten
Extraintestinale Manifestationen	häufig	häufig
Dünndarmverschluss	selten	häufig
Dickdarmverschluss	selten	häufig
Fisteln und perianale Erkrankungen	nein	häufig
Biochemische Faktoren		
Anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper	häufig	selten
Anti-Saccharomyces cerevisiae-Antikörper	selten	häufig
Pathologische Faktoren		
Transmurale Entzündung der Mukosa	nein	ja
Deformierte Analkrypten	ja	ungewöhnlich
Kryptitis und Analkriptenabszesse	ja	ja
Granulome	nein	ja
Fissuren und Skip-Läsionen	selten	häufig

Ausmaß und natürlicher Verlauf der Erkrankung

Bei Verdacht auf Morbus Crohn sollten die Lokalisation und die Ausbreitung bestimmt werden, um basierend darauf eine geeignete Therapie einzuleiten (Hoffmann et al., 2008).

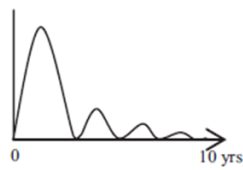
Der transmurale, entzündliche Prozess kann den gesamten Verdauungstrakt vom Mund bis zum Anus betreffen, wobei häufig verschiedene Teile des Gastrointestinaltrakts

diskontinuierlich befallen sind. Im Verlauf der Erkrankung können Komplikationen in Form von Strikturen, Abszessen und Fisteln auftreten. Des Weiteren können extraintestinale Manifestationen sowie assoziierte Autoimmunerkrankungen Teil der Erkrankung sein (Baumgart und Sandborn, 2007).

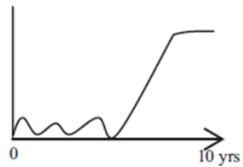
Morbus Crohn ist am häufigsten im terminalen Ileum (Ileitis) lokalisiert (Langholz, 2010), aber auch das Kolon (Crohn-Kolitis), das Ileokolon (Ileokolitis) und der obere Gastrointestinaltrakt können betroffen sein (s. a. Abbildung 5 im Abschnitt Klassifikation der Erkrankung) (Baumgart, 2009). In einer retrospektiven französischen Studie mit 297 Patienten, die über einen Zeitraum von bis zu 34 Jahren beobachtet wurden, war bei einem Großteil der Patienten (47 %) bei Diagnosestellung das terminale Ileum betroffen. Das Kolon war bei 28 % der Patienten, das Ileokolon in 21 % der Fälle und der obere Gastrointestinaltrakt bei 3 % der Betroffenen entzündet (Louis et al., 2001). In anderen Quellen wird von einer ungefähren Gleichverteilung der Lokalisationen berichtet (Gollop et al., 1988; Munkholm, 1997). Über einen Zeitraum von 10 Jahren zeigte sich in der Studie von Louis et al. (2001) bei etwa 17 % der Patienten eine Veränderung der Krankheitsausdehnung, bei den übrigen 83 % blieb die Lokalisation der Erkrankung unverändert.

Natürlicher Verlauf der Erkrankung

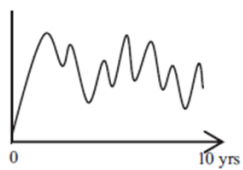
Die Erkrankung verläuft meistens schubförmig, zwischen den Schüben leben die Patienten in Remission, die durch die Abwesenheit von Symptomen und Zeichen einer aktiven Entzündung gekennzeichnet ist (Abbildung 3; (Vermeire et al., 2007)) Diese Remission ist meist nicht langfristig (Loftus et al., 2002). In einer populationsbasierten Studie aus den USA zeigten 13 % der zwischen 1943 und 1982 beobachteten Patienten einen nicht-remittierenden Krankheitsverlauf, 73 % hatten einen schubweisen Verlauf und 10 % galten als „geheilt“, d.h. sie befanden sich in langfristiger Remission (Gollop et al., 1988). Die Patienten müssen also über lange Zeiträume Medikamente einnehmen, langfristig für die Remissionserhaltung und periodisch zur Behandlung der akuten Schübe (Vermeire et al., 2007).



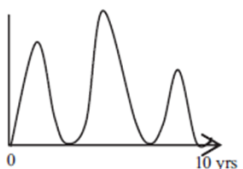
Kurve 1: Abnahme der Schwere der Symptome



Kurve 2: Zunahme der Schwere der Symptome



Kurve 3: Chronische kontinuierliche Symptome



Kurve 4: Chronisch relapsierende Symptome

Abbildung 3: Verlaufsformen des Morbus Crohn nach Solberg et al. (2007)

Ein Jahr nach Diagnose waren in einer populationsbasierten Studie aus Dänemark 55 % der Patienten in Remission und etwa 15 % der Patienten zeigten eine leichte Erkrankungsaktivität (Munkholm et al., 1995). In einer populationsbasierten Studie aus den USA (Silverstein et al., 1999) wurde mittels Markov-Kohorten-Analyse ein repräsentativer Patient ermittelt, der 24 % seiner Lebenszeit in medizinischer Remission verbrachte und 41 % in post-operativer Remission. In 27 % der zu erwartenden Lebenszeit zeigte der repräsentative Patient eine leichte Erkrankungsaktivität (definiert durch die Einnahme von 5-Aminosalizylaten) und in 7 % der Zeit eine schwere Krankheitsaktivität (definiert durch die Notwendigkeit der Einnahme von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva).

Gastrointestinale Komplikationen

Im Verlauf der Erkrankung können Komplikationen wie Strikturen, Abszesse und Fisteln (penetrierender Verlauf) auftreten (Baumgart und Sandborn, 2007). Diese Komplikationen treten häufiger auf, je länger die Erkrankung andauert.

In der Studie von Louis et al. (2001) hatten bei Diagnosestellung etwa 70 % der Patienten keine Strikturen, Abszesse oder Fisteln. Abszesse oder Fisteln zeigten sich bei etwa 17 % der Patienten, Strikturen bei 13 %. Die Patienten wurden zwischen zwei Monaten und 34 Jahren beobachtet (Median 9 Jahre). Zum Zeitpunkt der letzten Visite waren nur noch 28 % frei von

Abszessen, Fisteln und Strikturen. Etwa 43 % der Patienten wiesen zum Zeitpunkt der letzten Visite intern penetrierende Abszesse auf, 28 % der Patienten zeigten Strikturen. Es war demnach eine deutliche Zunahme von Komplikationen im Verlauf der Erkrankung zu beobachten, während die Lokalisation der Erkrankung weitgehend stabil blieb.

In einer anderen Studie mit ca. 2.000 Patienten (Cosnes et al., 2002) war im Verlauf der Erkrankung ebenfalls eine deutliche Zunahme von Strikturen, Abszessen und Fisteln zu beobachten. Nach 5 Jahren Beobachtungszeit waren noch 48 % der Patienten frei von Komplikationen, während es nach 20 Jahren nur noch 12 % waren. Einen penetrierenden Verlauf wiesen nach fünf Jahren 40 % der Patienten und nach 20 Jahren 70 % der Patienten auf. Strikturen waren insgesamt seltener, nach fünf Jahren waren bei 12 % der Patienten und nach 20 Jahren bei 18 % der Patienten Strikturen zu verzeichnen (s. Abbildung 4). Die Komplikationen treten seltener bei Patienten mit Crohn-Kolitis als bei Patienten mit Ileitis oder Ileokolitis auf (Gollop et al., 1988).

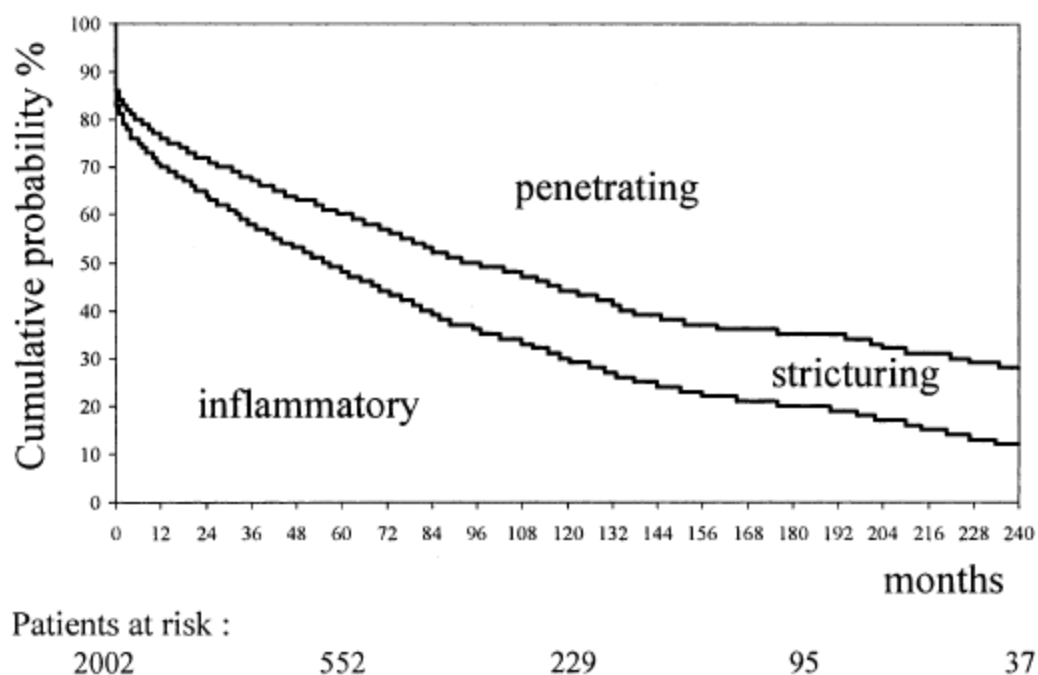


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Schätzer für das Ausbleiben penetrierender Komplikationen (obere Kurve) und strikturierender und/oder penetrierender Komplikationen (untere Kurve) in 2.002 Patienten mit Morbus Crohn seit der Diagnosestellung. Die Zahl der Patienten unter Risiko bezieht sich auf die Zahl der Patienten unter Risiko für jede Komplikation. Quelle: (Cosnes et al., 2002)

Operationen

Viele Morbus Crohn-Patienten müssen sich im Laufe der Erkrankung einer Operation unterziehen (Peyrin-Biroulet et al., 2010). Im Gegensatz zur Colitis ulcerosa kann eine Operation bei Patienten mit Morbus Crohn keine kurative Zielsetzung haben, da viele Darmabschnitte diskontinuierlich befallen sein können. Chirurgische Operationen werden beim Morbus Crohn fast ausschließlich zur Korrektur von Komplikationen eingesetzt, z. B. bei Strikturen, Abszessen und Fisteln. Es werden sehr unterschiedliche Operationsraten in der Literatur angegeben, wobei in älteren Studien (bis 1998) die Rate zwischen 27 und 61 % und in neueren Studien zwischen 25 % und 33 % liegt (Bouguen und Peyrin-Biroulet, 2011). Die Häufigkeit der Operationen scheint daher in den letzten Jahren rückläufig zu sein, wobei die Autoren Bouguen und Peyrin-Biroulet davon ausgehen, dass die Einführung der Biologika zur Behandlung des Morbus Crohn einen entscheidenden Einfluss auf diesen Rückgang hatte (Bouguen und Peyrin-Biroulet, 2011).

Etwa 20-50 % der Morbus Crohn-Patienten erleiden nach der Operation symptomatische Rückfälle, endoskopische Befunde (Läsionen und Ulzerationen) sind bei bis zu 85 % der Patienten zu beobachten (Rutgeerts et al., 1990; Olaison et al., 1992; McLeod et al., 1997; Beaugerie et al., 2006). Das Risiko für einen Rückfall nach einer Operation liegt nach 10 Jahren bei 44-55 % (Peyrin-Biroulet et al., 2010) und es können entsprechend weitere Operationen notwendig sein (Peyrin-Biroulet et al., 2012).

Patienten mit Befall des Ileokolons, des Dünndarms und des oberen Gastrointestinaltrakts haben ein höheres Risiko für einen operativen Eingriff als Patienten mit reinem Kolon-Befall (Bernell et al., 2000; Sands et al., 2003; Peyrin-Biroulet et al., 2012). Weitere Risikofaktoren für operative Eingriffe stellen das Rauchen sowie früher Einsatz von Glukokortikoiden dar (Sands et al., 2003; Peyrin-Biroulet et al., 2012).

Extraintestinale Manifestationen, Komplikationen und assoziierte Autoimmunkrankheiten

Extraintestinale Manifestationen entwickeln sich bei Patienten mit CED in durchschnittlich 25-35 % der Fälle (Velooso et al., 1996; Baumgart und Sandborn, 2007). Die Anteile an Patienten mit extraintestinalen Manifestationen sind bei Morbus Crohn höher als bei Colitis ulcerosa und können 36-47 % der Patienten betreffen (Lakatos et al., 2003; Repiso et al., 2006). Die extraintestinalen Manifestationen können in fast jedem Organsystem auftreten, in den meisten Fällen sind die Augen, die Haut, die Gelenke, die Nieren, die Leber, die Galle oder die Blutgefäße betroffen (Danese et al., 2005).

Extraintestinale Manifestationen treten häufiger auf, je länger die Erkrankung andauert. Eine Untersuchung von 254 Morbus Crohn-Patienten in Ungarn ergab eine Prävalenz von extraintestinalen Manifestationen von 68 % bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer von maximal 10 Jahren und eine Prävalenz von 84 % bei mehr als 10 Jahren Erkrankungsdauer (Lakatos et al., 2003). Auch in einer langjährigen Nachbeobachtung von Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nahm die kumulative Wahrscheinlichkeit für extraintestinale Manifestationen von 12 % auf 30 % im Zeitraum von 20 Jahren zu (Velooso et al., 1996).

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurde weiterhin über Knochenkomplikationen berichtet und ein um 30-40 % erhöhtes Risiko für Frakturen beobachtet (Peyrin-Biroulet et al., 2011).

Das Risiko für arterielle thromboembolische Erkrankungen (ATED) ist bei Patienten mit CED ebenfalls erhöht (Peyrin-Biroulet et al., 2011). Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist es für CED-Patienten wahrscheinlicher, eine kardiale ATED zu erleiden, Patienten mit Morbus Crohn haben zusätzlich ein erhöhtes Risiko für zerebrale ATED (Bernstein et al., 2008). Auch wurde über ein erhöhtes Risiko für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien bei Morbus Crohn-Patienten berichtet (Bernstein et al., 2001).

Das Risiko für demyelinisierende Erkrankungen (Multiple Sklerose, Neuromyelitis optica, Demyelinisation) erscheint ebenfalls bei Patienten mit CED erhöht (Peyrin-Biroulet et al., 2011). Patienten mit Morbus Crohn haben weiterhin eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, an Arthritis, Asthma, Bronchitis, Psoriasis und Perikarditis zu erkranken als die Normalbevölkerung (Bernstein et al., 2005).

Krebsrisiko und Mortalität

Verschiedene Meta-Analysen haben gezeigt, dass das Risiko für kolorektale Karzinome und für Dünndarmkarzinome bei Patienten mit Morbus Crohn erhöht ist (Jess et al., 2005; Canavan et al., 2006; von Roon et al., 2007). Patienten mit sporadischem kolorektalem Karzinom, Patienten mit unkontrollierter Entzündung, verkürztem Kolon und multiplen Pseudopolypen haben ein stärker erhöhtes Krebsrisiko (Farraye et al., 2010).

Ein erhöhtes Risiko für Lymphome bei Morbus Crohn-Patienten wurde ebenfalls gezeigt (von Roon et al., 2007). Insgesamt scheint das Risiko für Lymphome bei CED-Patienten ähnlich hoch bzw. leicht erhöht im Vergleich zur Normalbevölkerung zu sein (Sokol und Beaugerie, 2009). Weiterhin ermittelte ein systematisches Review ein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts, der Lunge, der Harnblase sowie der Haut bei Patienten mit Morbus Crohn (Pedersen et al., 2010). Das erhöhte Risiko für Krebserkrankungen des Gastrointestinaltrakts könnte direkt mit der Lokalisation des Morbus Crohn in diesen Organen und der andauernden Entzündungsreaktion zusammen hängen (Pedersen et al., 2010). Bezüglich des erhöhten Risikos für Krebserkrankungen der Lunge und der Harnblase könnte ein Zusammenhang mit dem großen Anteil an Rauchern unter den Morbus Crohn-Patienten bestehen (Lakatos et al., 2007; Boffetta, 2008). Das Rauchen wirkt sich nicht nur auf die Gesundheit der Lunge aus, sondern spielt auch eine kausale Rolle in der Entwicklung anderer Krebserkrankungen einschließlich des Blasenkrebses (Boffetta, 2008). Das erhöhte Risiko, an Hautkrebs zu erkranken könnte auf eine Beeinflussung der Diagnoserate zurückzuführen sein, die dadurch entsteht, dass Morbus Crohn-Patienten häufiger einen Arzt aufsuchen als die Normalbevölkerung. Eine weitere Erklärung könnten die häufig bei Morbus Crohn-Patienten auftretenden extraintestinalen Manifestationen sein, aber auch der Einsatz von Immunsuppressiva könnte das Risiko für Hautkrebs erhöhen (Pedersen et al., 2010). Es gibt Berichte über ein erhöhtes Risiko für Photosensitivität und hellen Hautkrebs bei Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt wurden (Parrish, 2005).

Die Gesamtmortalität ist bei Patienten mit Morbus Crohn leicht aber signifikant gegenüber der Normalbevölkerung erhöht (Duricova et al., 2010). Diese erhöhte Mortalitätsrate ist hauptsächlich auf Todesfälle aufgrund von Krebs (insbesondere Lungenkrebs), sowie auf respiratorische (chronisch obstruktive Lungenerkrankungen), gastrointestinale und urogenitale Erkrankungen zurückzuführen. Eine erhöhte Mortalität aufgrund von kolorektalen Karzinomen zeigte sich in der Studie von Duricova et al. nicht.

Klassifikation der Erkrankung

Morbus Crohn ist eine heterogene Erkrankung mit einer Vielzahl an demografischen, klinischen und phänotypischen Eigenschaften. Diese Charakteristika wurden verwendet, um Untergruppen von Patienten zu identifizieren, die sich in ihrer natürlichen Krankheitsgeschichte, den Krankheitskomplikationen und ihrem Therapieansprechen unterscheiden (Silverberg et al., 2005). Weiterhin erfolgt eine Klassifikation der Krankheitsaktivität mittels spezifischer Indices.

Klassifikation nach ICD-10

Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) ist die amtliche Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung in Deutschland (DIMDI, 2014).

Die ICD-10-GM stellt eine wichtige Grundlage für das pauschalierende Entgeltsystem German Diagnosis Related Groups (G-DRG) dar. Im Auftrag der Selbstverwaltungspartner im Gesundheitswesen wird die ICD-10-GM vom Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) bereitgestellt und in der stationären Versorgung verwendet. Nach ICD-10-GM kodierte Behandlungsdiagnosen werden auch für die Vergütung der ambulanten Behandlung nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) und den morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich benötigt (DIMDI, 2014).

Morbus Crohn wird nach ICD in Kapitel XI „Krankheiten des Verdauungssystems“ unter dem Code K50 „Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis] [Morbus Crohn]“ erfasst (DIMDI, 2013).

Die Unterkategorien sind in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Unterkategorien des Codes K50 „Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis] [Morbus Crohn]“ der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10-GM) (DIMDI, 2013).

Code	Bezeichnung
K50.0	Crohn-Krankheit des Dünndarmes • Crohn Krankheit [Enteritis regionalis]: Duodenum, Ileum, Jejunum • Ileitis regionalis, Ileitis terminalis
K50.1	Crohn-Krankheit des Dickdarms • Colitis granulomatosa, Colitis regionalis • Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis] – Dickdarm – Kolon – Rektum
K50.8	Sonstige Crohn-Krankheit
K50.80	Crohn-Krankheit des Magens
K50.81	Crohn-Krankheit der Speiseröhre
K50.82	Crohn-Krankheit der Speiseröhre und des Magen-Darm-Traktes, mehrere Teilbereiche betreffend Crohn-Krankheit sowohl des Dünndarmes als auch des Dickdarmes
K50.88	Sonstige Crohn-Krankheit
K50.9	Crohn-Krankheit, nicht näher bezeichnet • Crohn-Krankheit o.n.A. • Enteritis regionalis o.n.A.

o.n.A.: ohne nähere Angaben

Montreal-Klassifikation

Die Montreal-Klassifikation (Silverberg et al., 2005) (s. Tabelle 3-5) ist eine Weiterentwicklung der 1998 entwickelten Vienna-Klassifikation (Gasche et al., 2000). Die Vienna-Klassifikation beschreibt die unterschiedlichen klinischen Phänotypen des Morbus Crohn im Hinblick auf das Alter bei Diagnosestellung (A), die Lokalisation der Erkrankung (L) und das Auftreten von Komplikationen (disease behaviour, B). Im Zuge der Montreal-Klassifikation wurden eine weitere Kategorie für das Alter bei Diagnosestellung (16 Jahre oder jünger), die Co-Klassifikation der Lokalisation L4 (oberer Gastrointestinaltrakt) mit L1-L3 sowie ein Modifikator für perianale Erkrankungen aufgenommen (Tabelle 3-5, Abbildung 5) (Silverberg et al., 2005).

Tabelle 3-5: Zusammenfassung der revidierten Montreal-Klassifikation für Morbus Crohn nach Silverberg et al. (2005)

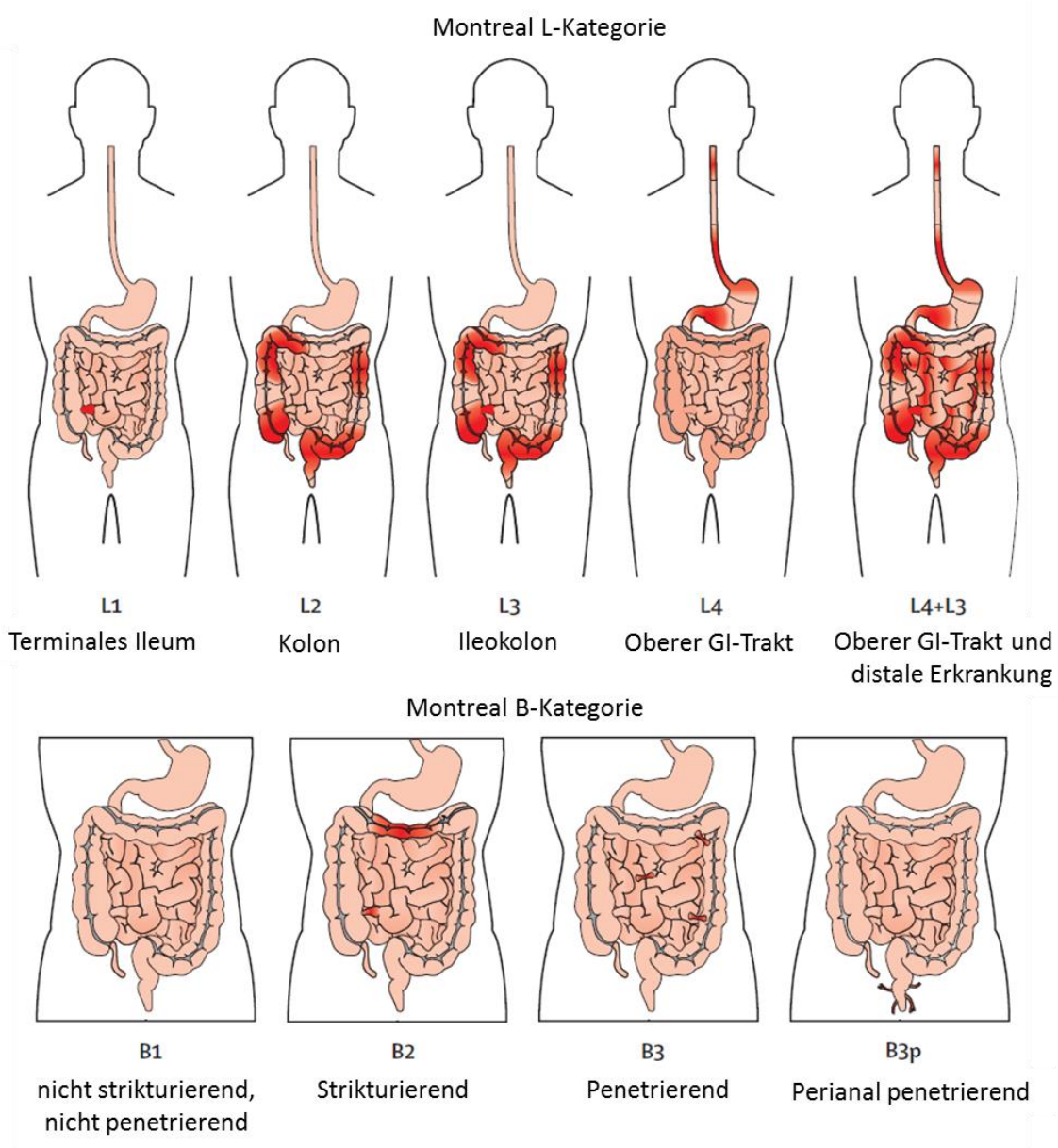
Alter bei Diagnosestellung (A)			
A1	16 Jahre oder jünger		
A2	17-40 Jahre		
A3	>40 Jahre		
Lokalisation (L)		Oberer GI-Modifikator (L4)	
L1	Terminales Ileum	L1 + L4	Terminales Ileum + Oberer GI
L2	Kolon	L2 + L4	Kolon + Oberer GI
L3	Ileokolon	L3 + L4	Ileokolon + Oberer GI
L4	Oberer GI		
Komplikationen (Behaviour, B)		Perianaler Modifikator (p)	
B1	nicht strikturierend, nicht penetrierend	B1p	nicht strikturierend, nicht penetrierend + perianal
B2	strikturierend	B2p	strikturierend + perianal
B3	intern penetrierend	B3p	penetrierend + perianal

GI: Gastrointestinaltrakt

Das Alter bei Diagnosestellung kann ein Indikator für die genetische Vorbelastung der Patienten oder für eine frühere bzw. stärkere Exposition zu bestimmten Umwelteinflüssen sein. Der Phänotyp der Erkrankung bei Diagnosestellung variiert je nach Alter der Patienten. Während ein Befall des Dünndarms eher bei Patienten unter 20 Jahren auftritt, ist ein Dickdarmbefall häufiger bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind. Weiterhin stehen mit dem Alter bei Diagnosestellung das Geschlechterverhältnis sowie weitere Besonderheiten für pädiatrische Morbus Crohn-Patienten in Verbindung (Silverberg et al., 2005). Ein Beispiel hierfür lieferte die Studie von (Heyman et al., 2005), in der 1.370 Patienten untersucht wurden, bei denen der Morbus Crohn bereits im Kindesalter diagnostiziert wurde. Fast alle Patienten, bei denen die Erkrankung vor dem 8. Lebensjahr auftrat, hatten eine im Kolon lokalisierte Erkrankung während dies nur bei 46 % derjenigen Patienten der Fall war, bei denen die Erkrankung später diagnostiziert worden war. Die älteren Kinder hatten eher eine im Dünndarm oder dem oberen Gastrointestinaltrakt lokalisierte Erkrankung.

Die Lokalisation der Erkrankung und das Auftreten von Komplikationen sind miteinander verbunden und werden auch durch die Erkrankungsdauer beeinflusst. Die Studie von (Cosnes et al., 2002) hat gezeigt, dass Strikturen eine Komplikation der im Dünndarm lokalisierten Erkrankung sind, während Abszesse nach längerer Erkrankungsdauer unter Beteiligung des Kolons und des Anoperineums auftreten. Es bestand in dieser Studie weiterhin ein Zusammenhang zwischen den Abszessen und der anoperinealen Lokalisation. Auch das Risiko, eine Komplikation zu erleiden, variierte je nach Lokalisation der Erkrankung. Weiterhin ist auch das Risiko, dass eine Operation notwendig wird, je nach Lokalisation der

Erkrankung unterschiedlich (s. oben, Abschnitt Operationen) (Bernell et al., 2000; Sands et al., 2003).



GI-Trakt: Gastrointestinaltrakt

Abbildung 5: Lokalisation (L) und Komplikationen (Behaviour, B) des Morbus Crohn anhand der Montreal-Klassifikation.

Quelle: (Baumgart und Sandborn, 2012)

Krankheitsaktivität

Die Krankheitsaktivität wird mittels der Symptome, der Krankheitsgeschichte sowie des Therapieansprechens üblicherweise in gering, mäßig oder hoch eingruppiert (s. Tabelle 3-4). Die einzelnen Stufen sind dabei nicht genau definiert (Hoffmann et al., 2008).

Tabelle 3-6: Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn nach (Hoffmann et al., 2008)

Parameter	Krankheitsaktivität gering	Krankheitsaktivität mäßig	Krankheitsaktivität hoch
Ess- und Trinkgewohnheiten	normal	intermittierendes Erbrechen möglich	↓
Gewichtsverlust	<10 %	>10 %	Kachexie
Darmverschluss	nein	(+)	evtl. ja
Fieber	nein	(+)	evtl. ja
Exsikkose	nein	(+)	evtl. ja
Resistenz	nein	(+)	evtl. ja
Druckschmerzhaftigkeit	nein	(+)	evtl. ja
Abszess	nein	nein	evtl. ja
CRP	normal/(↑)	↑	↑↑
Therapieansprechen	ja	primär nein	ggf. refraktär

CRP: C-reaktives Protein

Crohn's Disease Activity Index

Als Maß für die Krankheitsaktivität wird in klinischen Studien meist der Crohn's Disease Activity Index (CDAI) nach Best herangezogen (Best et al., 1976). Dieser wurde in den 70er Jahren durch die National Cooperative Crohn's Disease Study Group in Ermangelung eines adäquaten Indexes für diese Erkrankung entwickelt (Best, 2006). Die Gruppe sammelte Daten zu 18 verschiedenen Variablen von 112 Patienten über 187 Visiten. Zusätzlich wurde jeweils die Einschätzung des Arztes zum Status der Patienten eingeholt und ein Vergleich zur vorangegangenen Visite gezogen (Best et al., 1976). Der aus dieser Evaluierung entstandene CDAI basiert auf 8 klinischen Variablen (Tabelle 3-7), wobei die ersten drei in einem über sieben Tage geführten Patiententagebuch abgefragt werden. Jede der Variablen ist von 0 bis 3, 4 oder 5 kodiert, wobei 0 für eine gute Gesundheit steht. Zur Berechnung des Gesamt-CDAI werden die Werte für die Einzelvariablen mit Koeffizienten multipliziert und anschließend summiert. Steigende Werte des CDAI implizieren somit eine verstärkte Krankheitsaktivität. Aus der Evaluation der Prüfer ergab sich, dass Werte <150 eine Remission der Erkrankung bedeuten, während ein CDAI >450 eine sehr schwere Erkrankung impliziert. Die Veränderungen des CDAI von Visite zu Visite deckten sich gut mit den Beobachtungen der Prüfer und deren Einschätzung der Erkrankung (Best, 2006).

Tabelle 3-7: Einzelvariablen zur Bestimmung des Crohn's Disease Activity Index (CDAI) nach (Best et al., 1976). Die Variablen 1-3 sind Teil eines einwöchigen Patiententagebuchs. Zur Ermittlung des CDAI werden die Einzelwerte addiert.

Variable	Beschreibung	Berechnung CDAI
1	Anzahl flüssiger oder sehr weicher Stuhlgänge pro Tag	Summe der 7 Tage x 2
2	Klassifizierung des Abdominalschmerzes (0-3)	Summe der 7 Tage x 5
3	Klassifizierung des allgemeinen Wohlbefindens (0-4)	Summe der 7 Tage x 7
4	Anzahl der 6 zusätzlichen Untersuchungsbefunde 1) Arthritis/Arthralgie 2) Iritis/Uveitis 3) Erythema nodosum/Pyoderma gangrenosum/Aphte 4) Analfissuren, Fisteln, Abszesse 5) andere Fisteln 6) Fieber über 37,8°C in der letzten Woche	x 20
5	Verwendung von Antidiarrhoika (0: nein, 1: ja)	x 30
6	abdominale Masse (0: keine, 2: fraglich, 5: sicher)	x 10
7	Hämatokrit (Abweichung vom Normwert [%]) Männer : 47, Frauen : 42	Abweichung x 6
8	Körpergewicht 1-(aktuelles Gewicht/ Standard) (max. Abzug bei Übergewicht : 10)	x 100
Gesamt CDAI		Summe aus Einzelvariablen multipliziert mit den Koeffizienten

CDAI: Crohn's Disease Activity Index

Der CDAI wird seither für die serielle Quantifizierung des Krankheitsgrades von Morbus Crohn in klinischen Studien erfolgreich eingesetzt und wurde in der Literatur mehr als 1000-mal zitiert. Somit ist der CDAI das am weitesten verbreitete Maß für den klinischen Status von Morbus Crohn-Patienten (Best, 2006).

Heutzutage wird in klinischen Studien, gemäß der deutschen Leitlinie, folgende Einteilung der Krankheitsaktivität anhand des CDAI herangezogen (Tabelle 3-8):

Für eine mäßige bis hohe Erkrankungsaktivität wird gemäß deutscher Leitlinie üblicherweise ein CDAI >220 angenommen (Hoffmann et al., 2008). Im Allgemeinen ist eine Remission in klinischen Studien durch eine Reduktion des CDAI auf <150 Punkte definiert (Sandborn et al., 2002). Liegt der CDAI bei >450 Punkte, wird von einer schweren Erkrankung ausgegangen (Best, 2006). Ein Ansprechen (Response) wird von der deutschen Leitlinie durch eine Verringerung des CDAI um mindestens 100 Punkte definiert. Bei Patienten, die initial auf eine Therapie angesprochen haben, dann aber wieder Symptome zeigen, wird in klinischen Studien von einem Rezidiv ausgegangen, wenn der CDAI um mindestens 70

Punkte ansteigt bzw. der Gesamt-CDAI wieder über 150 Punkten liegt (Hoffmann et al., 2008).

Tabelle 3-8: Einteilung der Krankheitsaktivität gemäß der deutschen Leitlinie nach Hoffmann et al. (2008) und Best (2006)

Kriterium	CDAI	Referenz
Remission	<150 Punkte	deutsche Leitlinie (Hoffmann et al., 2008) und (Sandborn et al., 2002)
mäßige bis hohe Erkrankungsaktivität	>220 Punkte	deutsche Leitlinie (Hoffmann et al., 2008)
schwere Erkrankung	>450 Punkte	(Best, 2006)
Ansprechen	Reduktion um mindestens 100 Punkte	deutsche Leitlinie (Hoffmann et al., 2008)
Rezidiv	Anstieg um mindestens 70 Punkte bzw. insgesamt >150 Punkte	deutsche Leitlinie (Hoffmann et al., 2008)

CDAI: Crohn's Disease Activity Index

Diese Werte dienen auch als Richtwerte für die klinische Praxis, wobei außerhalb von Studien kein Anlass besteht, den genauen CDAI zu ermitteln (Hoffmann et al., 2008).

Harvey-Bradshaw-Index

Von Harvey und Bradshaw wurde eine Modifikation des CDAI vorgenommen und ein weiterer Index entwickelt, der Harvey-Bradshaw-Index (HBI) (Harvey und Bradshaw, 1980). Sowohl für die Ermittlung des CDAI als auch des HBI führen die Patienten täglich Tagebuch. Während für den CDAI dieses Tagebuch retrospektiv über 7 Tage ausgewertet wird, werden für den HBI einzelne Tage betrachtet. Die Variablen Körpergewicht, Hämatokrit und die Verwendung von Antidiarrhoika werden im HBI nicht erfasst. Ansonsten bleiben die Variablen des CDAI weitgehend unverändert, im Gegensatz zum Gesamt-CDAI werden allerdings beim HBI die Werte nicht mit Koeffizienten multipliziert sondern aufsummiert (Best, 2006).

Bei einem HBI <5 wird von einer Remission ausgegangen (entsprechend einem CDAI <150), ein HBI >16 spricht für eine schwere aktive Erkrankung (entsprechend einem CDAI >450) (Best, 2006).

Der HBI korreliert gut mit dem CDAI, was auch in einer Studie mit Vedolizumab gezeigt werden konnte (Best, 2006; Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012). Obwohl der HBI etwas einfacher anzuwenden ist, wird der CDAI für klinische Studien bevorzugt.

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Für die meisten Betroffenen beginnt die Erkrankung während der Schulzeit oder der Berufsausbildung und dauert lebenslang an (Hoffmann et al., 2008). Sowohl bei Männern als auch bei Frauen ist die Inzidenzrate im Alter von 15 bis 24 Jahren am höchsten und nimmt

mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich ab (Shivananda et al., 1996). Im Rahmen eines systematischen Reviews zur weltweiten Inzidenz und Prävalenz wurden etwa 50 Studien zu Morbus Crohn untersucht. Die Studien zeigten die höchsten Inzidenzen zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahrzehnt, wobei in 78,0 % der Studien Altersgipfel zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr berichtet wurden (Molodecky et al., 2012). Ein zweiter, niedrigerer Gipfel liegt um die sechste Lebensdekade und wurde in etwa einem Drittel der von Molodecky et al. (2012) untersuchten Studien berichtet. In Kohortenstudien in Nordamerika wurde ein mittleres Alter bei Diagnosestellung zwischen 33 und 39 Jahren beobachtet (Loftus et al., 2002).

Frauen scheinen von Morbus Crohn etwas häufiger betroffen zu sein als Männer (Loftus et al., 2002). Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass Frauen nach einer Operation öfter einen Rückfall erleiden (Bernell et al., 2000) und häufiger an Depressionen leiden als Männer (Fuller-Thomson und Sulman, 2006).

Krankheitslast

Für Morbus Crohn-Patienten bedeutet ihre Erkrankung eine meist jahrzehntelange Beeinträchtigung aller Lebensbereiche durch unvorhersehbare Phasen wiederkehrender schwerwiegender körperliche Symptome wie anhaltende Durchfälle, Bauchkrämpfe und Mangelernährung (Baumgart und Sandborn, 2007). Durch den nicht vorhersagbaren Verlauf der Erkrankung, die Chronizität, das oft junge Erkrankungsalter und die medikamentöse Therapie sind die Patienten nicht nur physisch belastet, sondern auch in ihren sozialen und sportlichen Aktivitäten, Reisen, Partnerschaften, ihrer Ausbildung oder der Ausübung eines Berufs und damit verbundenen Fähigkeit zur unabhängigen Lebensführung eingeschränkt (Burisch et al., 2014b).

Gerade für junge Patienten, für die Aspekte wie die Gründung einer eigenen Familie, die berufliche Karriere und der langfristige Erhalt der Arbeitsfähigkeit und damit der Fähigkeit zur unabhängigen Lebensführung sehr präsent sind, bedeutet dies eine starke Belastung. Einen Eindruck davon, wie stark das alltägliche Leben der Morbus Crohn-Patienten durch ihre Erkrankung permanent unterbrochen und beeinträchtigt wird, bietet die Studie IMPACT (EFCCA, 2011). Aus Deutschland nahmen von 2010-2011 386 Patienten mit CED an der Befragung teil, davon 94 % mit Morbus Crohn. Die Studie zeigte, dass auch die Phase zwischen zwei Schüben für Patienten kaum eine Atempause von den Krankheitssymptomen bedeutet. Durchfall oder flüssigen Stuhlgang mindestens einmal täglich während eines Schubes berichteten in der IMPACT-Studie 92 % der Patienten. In der Zeit zwischen zwei Schüben gaben noch 62 % der Patienten an, unter diesen Symptomen zu leiden. Unter Bauchkrämpfen während eines Schubes litten 81 % der Patienten, zwischen den Schüben waren es noch 65 %.

Für Patienten mit dem Wunsch nach Familienplanung bedeutet Morbus Crohn eine erhebliche Einschränkung. Fisteln, die dazu führen, dass Fäkalien über die Haut, die Vagina oder den Urogenitaltrakt ausgeschieden werden, Infektionen oder Stuhlinkontinenz sind tabuisierte Beschwerden, die für Betroffene eine ständige Angst vor sozialer Isolation oder dem Verlust

der Attraktivität für den Partner bedeuten (Levy und Tremaine, 2002; Karwowski et al., 2009).

Zusätzlich führt die Angst vor einer Vererbung der Erkrankung, vor Schädigung des ungeborenen Kindes durch Medikamenteneinnahme oder vor Geburtsfehlern im Zusammenhang mit der Erkrankung dazu, dass Morbus Crohn-Patientinnen häufig auf Kinder „freiwillig“ verzichten. Bei einer postalischen Befragung gaben 24,5 % der Morbus Crohn-Patienten an, weniger Kinder als eigentlich gewünscht zu haben, 49 % hatten gar keine Kinder. 3 % der Frauen hatten einen Schwangerschaftsabbruch aufgrund von Morbus Crohn (Mountfield et al., 2009).

Die Angst vor einer Operation, vor einem weiteren Krankheitsschub, Medikamentennebenwirkungen oder dem Verlust des Arbeitsplatzes begleitet viele Betroffene bei gleichzeitigem Wissen um die Unheilbarkeit ihrer Erkrankung (Moser et al., 1995). Weder medikamentöse noch chirurgische Maßnahmen stellen eine kausale Therapie des Morbus Crohn dar, daher hat die medikamentöse Therapie das Ziel, die Entzündungsaktivität zu verringern und damit die für die Patienten belastende klinische Symptomatik möglichst langfristig zu verbessern, die Lebensqualität des Patienten zu erhöhen und einen Verlust der Darmfunktion zu verhindern (Hoffmann et al., 2008). Bei vielen Patienten ist im Verlauf der Erkrankung eine Operation unumgänglich, die Krankheit kann jedoch an anderer Stelle des Gastrointestinaltrakts jederzeit wieder auftreten und es kommt bei 20-50 % der Patienten zu Rückfällen nach der Operation (Rutgeerts et al., 1990; Olaison et al., 1992; McLeod et al., 1997; Beaugerie et al., 2006).

Psychische Störungen aufgrund der krankheitsbezogenen Belastungen sind eine mögliche Folgeerscheinung des Morbus Crohn, wobei das Ausmaß der seelischen Belastung mit der Krankheitsschwere korreliert (Moser et al., 1995). Depressionen und Ängstlichkeit sind bei CED-Patienten häufiger als bei der Gesamtbevölkerung, wobei konservativ geschätzt von einer mindestens zweifach erhöhten Rate auszugehen ist (Graff et al., 2009). Depressionen und Ängstlichkeit treten verstärkt während aktiver Krankheitsphasen auf, und die Ergebnisse einiger Studien deuten darauf hin, dass Depressionen die Verschlimmerung der Erkrankung beeinflussen können. Depressivität, Ängstlichkeit und wahrgenommener chronischer Stress sind jedoch auch Risikofaktoren für ein Rezidiv und nach eigener Einschätzung sind die meisten Patienten der Ansicht, dass Stress einen Einfluss auf ihre Erkrankung hat (Hoffmann et al., 2008). Daher sind die Therapieziele stark durch den Wunsch nach einer anhaltenden Remission geprägt, wobei auch mögliche Nebenwirkungen eher toleriert werden. Der rechtzeitige Einsatz der Biologika kann gerade diesen Kranken eine deutlich bessere Lebensqualität verschaffen und manche der früher nicht vermeidbaren Komplikationen ersparen (Stallmach et al., 2012).

Häufige Fehlzeiten während der Schulzeit oder Ausbildung können einen erfolgreichen Berufsabschluss gefährden. Bei Auftreten der Erkrankung im Berufsleben kann ein Berufswechsel erforderlich werden, ein ganztätiges Arbeiten kann eventuell für Betroffene nicht mehr möglich sein. 98 % der Patienten der IMPACT-Studie gaben an, sich während eines Schubes täglich müde oder schwach zu fühlen, zwischen zwei Schüben waren es 87 %

der Patienten. Müdigkeit oder die fehlende Energie, um den Tag zu bewältigen, gaben 53 % der Patienten als Ursache für krankheitsbedingtes Fehlen am Arbeitsplatz an. Gleichzeitig bedeuten die krankheitsbedingten Fehlzeiten zusätzlichen Stress und Druck für die Patienten. 51 % der Befragten der IMPACT-Studie gaben an, aufgrund ihrer Erkrankung ihren Job verloren zu haben oder wechseln zu müssen (EFCCA, 2011).

Für die Gesellschaft fallen daher außerdem umfangreiche indirekte Kosten (Arbeitsausfälle, Renten) an. Die Langzeitbeobachtung einer Kohorte von 518 Patienten mit CED über 10 Jahre zeigte eine Arbeitsunfähigkeitsrate von insgesamt 18,8 % in der Population der Patienten mit CED (Hoivik et al., 2013). Das Risiko, arbeitsunfähig zu werden, war für Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Normalbevölkerung um den Faktor 2,0 erhöht. Die Zahl der durch Morbus Crohn (erfasst als ICD-10 K50) bedingten Arbeitsunfähigkeitsfälle je 100.000 Pflichtmitgliedern der AOK (Allgemeine Ortskrankenkasse) lag 2008 bei 92,7, die Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage bei 1.354,6 (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2014c). Das durchschnittliche Zugangsalter bei Renten wegen verminderter Erwerbsfähigkeit aufgrund von Morbus Crohn lag 2012 bei 45,16 Jahren bei Männern und bei 43,41 Jahren bei Frauen (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2014a; Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2014b).

Die positive Auswirkung einer erfolgreichen medikamentösen Therapie auf die Produktivität und die Aufnahme von Beschäftigungsverhältnissen wurde in Studien mit den Biologika Infliximab und Adalimumab gezeigt, wonach Patienten in Remission deutlich häufiger einer Beschäftigung nachgehen konnten und eine bedeutsame Verbesserung ihrer Arbeitsproduktivität erfuhren (Lichtenstein et al., 2004; Louis et al., 2013).

Vedolizumab ist zugelassen für die Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder einen TNF- α -Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Takeda, 2014). Vedolizumab ist somit als Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung durch konventionelle Therapien oder als Drittlinientherapie nach konventioneller Therapie und anschließender Anti-TNF- α -Behandlung angezeigt. Zu den konventionellen Therapien bei Morbus Crohn zählen die Behandlung mit Glukokortikoiden, 5-Aminosalizylaten sowie mit den Immunsuppressiva Azathioprin (AZA) und Methotrexat (Hoffmann et al., 2008).

Für Patienten mit moderater bis schwerer Krankheitsaktivität sind konventionelle Therapien schnell nicht mehr ausreichend, so dass eine Therapie mit Vedolizumab im nächsten Schritt in Frage kommt. Die TNF- α -Inhibitoren Infliximab und Adalimumab haben das Behandlungsspektrum zwar deutlich erweitert, sind aber nur in einem Teil der Patienten wirksam. Aufgrund der systemischen Immunsuppression ist die Anwendung von TNF- α -Inhibitoren assoziiert mit einer Reihe von Sicherheitsaspekten: Reaktivierung einer Tuberkulose, bakterielle, virale, Pilz- und opportunistische Infektionen sowie ein erhöhtes Lymphom- und Malignomrisiko (Baumgart, 2009). Bei Versagen auf TNF- α -Inhibitoren ist das Ansprechen auf einen zweiten TNF- α -Inhibitor deutlich geringer (Thomson et al., 2012).

In der Europäischen Union (EU) sind bisher nur zwei TNF- α -Inhibitoren für die Behandlung des Morbus Crohn zugelassen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

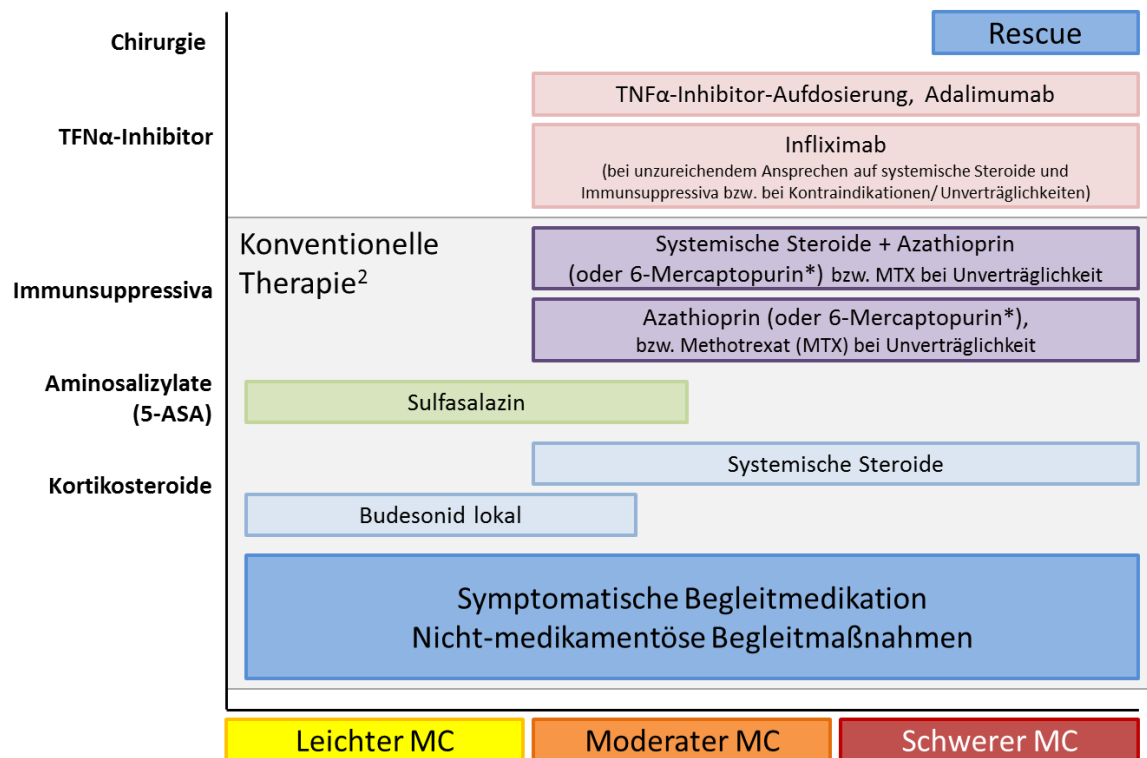
Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Bestehende Behandlungsmöglichkeiten

Der klinische Verlauf, das Befallsmuster und das Risiko von Komplikationen sind bei Patienten mit Morbus Crohn sehr variabel. Epidemiologische Studien aus Norwegen weisen darauf hin, dass es verschiedene Verlaufsformen des Morbus Crohn gibt (Henriksen et al., 2007), deren Krankheitsverlauf zu differenzieren ist. Für etwa die Hälfte der Patienten ist der klinische Verlauf der Erkrankung über Jahre hinweg günstig, weshalb diese Patienten nie systemisch wirksame Glukokortikoide benötigen (Lange und Stallmach, 2014). Bei geringer Entzündungsaktivität ist die Therapie mit 9 mg Budesonid pro Tag (als Einmalgabe oder verteilt über drei Einzeldosen) effektiv (Hoffmann et al., 2008).

Dieser Abschnitt zum therapeutischen Bedarf fokussiert entsprechend der Zulassung von Vedolizumab auf solche Patienten, deren Krankheitsaktivität als „mittelschwer bis schwer“ einzustufen ist. Bei diesen schwereren Verlaufsformen des Morbus Crohn ist eine frühzeitige Diagnose und effektive Behandlung für den Patienten essentiell, da gezeigt werden konnte, dass eine andauernde chronisch-entzündliche Aktivität selbst in Phasen klinischer Remission zu einem langfristig erhöhten Risiko für strukturelle Veränderungen im Darm führen kann (Cosnes et al., 2002). Der Krankheitsverlauf bei Morbus Crohn ist geprägt durch die Entwicklung struktureller Komplikationen im Darm, darunter vor allem Strikturen, Stenosen, Fisteln und Abszesse. Eine Verzögerung in der Diagnose des Morbus Crohn oder in der effektiven Behandlung führt zur Erhöhung der Anzahl von Komplikationen, die dann im späteren Krankheitsverlauf chirurgisch behandelt werden müssen (Schoepfer et al., 2013).

Die Standardtherapie erfolgt üblicherweise abgestuft im Sinne eines Step-Up-Ansatzes, wobei die Patienten zuerst mit dem bestverträglichen Arzneimittel behandelt werden und zur nächsten Therapielinie eskaliert werden, wenn die bisherige Therapie nicht zu einer langfristigen Remission geführt hat (Abbildung 6, Abbildung 7).

Stufenschema Behandlung Morbus Crohn (MC)¹

* Keine Zulassung zur Behandlung des MC in Deutschland

1) Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn, AMWF-Registriernummer: 021/004, 2008

2) Therapiehinweis (§ 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) zu Infliximab, letzte Änderung in Kraft getreten am 01.05.2012

5-ASA: 5-Aminosalizylate, MC: Morbus Crohn, MTX: Methotrexat

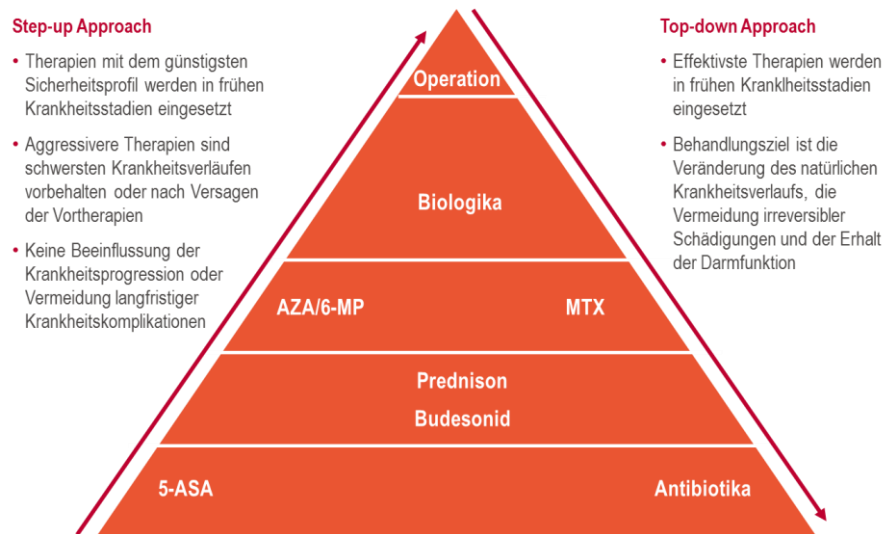
Abbildung 6: Stufenschema zur Behandlung des Morbus Crohn

Für die Behandlung des Morbus Crohn sind systemische und topische Glukokortikoide sowie nicht-biologische (AZA und Methotrexat) und biologische (TNF- α -Inhibitoren) Immunsuppressiva in Deutschland zugelassen. Weiterhin werden in Einzelfällen, und nur in spezialisierten Zentren, die in Deutschland nicht für Morbus Crohn zugelassenen Immunsuppressiva 6-Mercaptopurin (6-MP), Cyclophosphamid, Ciclosporin und Tacrolimus eingesetzt (Hoffmann et al., 2008). Somit stellen diese Wirkstoffe keine Standard-Therapieoptionen dar. Der Zulassungsstatus und die Wirkmechanismen der hier beschriebenen Arzneimittel sind in Modul 2 dargestellt.

Es gibt eine Gruppe von Patienten, deren Krankheitsverlauf als „komplex“ zu bezeichnen ist. Bei diesen Patienten ist die Prognose insgesamt ungünstig, da eine chronische Krankheitsaktivität oder häufige akute Krankheitsschübe mit anschließenden kurzen Phasen der Remission zu beobachten sind, und somit ein hohes Risiko für schwerwiegende Komplikationen besteht. Als wichtige Prädiktoren für einen komplexen Krankheitsverlauf beim Morbus Crohn gelten:

- ein Alter <40 Jahre bei der Erstdiagnose (bei sogar 15 – 25 % der Patienten treten die ersten Symptome schon vor dem 20. Lebensjahr auf; (Hoffmann et al., 2008)),
- ein Befall des oberen Gastrointestinaltrakts,
- ein hoher Wert des C-reaktiven Proteins (Kruis et al., 2013),
- das Vorliegen perianaler Läsionen oder extraintestinaler Manifestationen (Lange und Stallmach, 2014), und
- die Notwendigkeit schon im ersten Krankheitsschub systemisch-wirkende Steroide einzusetzen

Bei Vorliegen dieser Prädiktoren für einen komplexen Krankheitsverlauf sollten die Therapiestufen der medikamentösen Behandlung des Morbus Crohn früh eskaliert werden, insbesondere wenn die chronische Entzündungsreaktion und die Progression des Morbus Crohn nicht frühzeitig unterbunden werden können (Vermeire et al., 2007; Schnitzler, 2013). Bei rascher Progression der Erkrankung oder bei Vorliegen der aufgeführten schwerwiegenden Risikofaktoren kann auch eine Behandlung nach dem Top-Down-Ansatz (Abbildung 7) in Frage kommen. Dabei wird, im Gegensatz zum Step-up-Ansatz, eine frühzeitige Immunsuppression in Kombination mit einer Anti-TNF- α -Therapie angewendet (Baert et al., 2007; Papa et al., 2009). Die deutsche Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit Morbus Crohn empfiehlt eine frühzeitige Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren insbesondere für Patienten mit einem Rezidiv nach steroidabhängigem Verlauf (Hoffmann et al., 2008).



5-ASA: 5-Aminosalizylat, 6-MP: 6-Mercaptopurin, AZA: Azathioprin, MTX: Methotrexat

Abbildung 7: Unterscheidung eines Step-up- und Top-down-Ansatzes zur Behandlung des Morbus Crohn (Anmerkung: Antibiotika haben in der Behandlung der Grunderkrankung keinen gesicherten Stellenwert, sondern werden nur zur Behandlung infektiöser Komplikationen eingesetzt.)

Quelle: adaptiert nach Velayos und Sandborn (2007)

In der Therapie des Morbus Crohn wird grundsätzlich zwischen der Therapie des akuten Schubes (Induktionsbehandlung) und der Remissionserhaltung unterschieden. Therapieziel ist es, durch Verringerung der Entzündungsaktivität die klinische Symptomatik möglichst langfristig zu verbessern, die Lebensqualität des Patienten zu steigern sowie den Verlust der Darmfunktion und das Auftreten von strukturellen Komplikationen im Bereich des Darmes zu verhindern (Hoffmann et al., 2008).

Behandlung des akuten Schubes

Die Auswahl medikamentöser Therapieansätze ist in Abstimmung mit dem Patienten zu treffen. Wichtige Faktoren bei der Auswahl der Therapie sind: Krankheitsaktivität, Befallsmuster, das Vorhandensein extraintestinaler Manifestationen, potenzielle Nebenwirkungen der Medikamente und das Ansprechen auf Vorbehandlungen. Darüber hinaus sind der Ernährungszustand und eventuelle Mangelzustände zu berücksichtigen (Hoffmann et al., 2008).

Die Therapieempfehlungen der deutschen Leitlinie sind in Tabelle 3-9 aufgelistet.

Tabelle 3-9: Behandlung des akuten Schubes des Morbus Crohn mit mäßiger bis hoher Krankheitsaktivität

	Empfehlung entsprechend Leitlinie (Hoffmann et al., 2008)
Morbus Crohn mit Ileozökalbefall	• <u>mäßige Entzündungsaktivität</u>: Budesonid oder systemisch wirkende Glukokortikoide (A), enterale Ernährungstherapie (A), Antibiotika bei Verdacht auf infektiöse Komplikationen (D) • <u>hohe Entzündungsaktivität</u>: systemisch wirkende Glukokortikoide (A), bei inkomplettem Ansprechen zusätzlich AZA bzw. 6-MP (ggf. Methotrexat) (A). Nach Ausschluss chirurgischer Therapieoptionen können bei Nichtansprechen auf die oben genannten Therapien oder bei Unverträglichkeiten TNF-α-Inhibitoren gegeben werden (A). Im Einzelfall können bei Persistenz der hohen Krankheitsaktivität trotz adäquater Glukokortikoiddosis oder Kontraindikation für Glukokortikoide TNF-α-Inhibitoren vor Immunsuppressiva eingesetzt werden (A).
Crohn-Kolitis	• <u>leichte bis mäßige Aktivität</u>: Sulfasalazin oder systemisch wirksame Glukokortikoide (A) • <u>distaler Befall</u>: begleitender Einsatz von Suppositorien, Klysmen oder Schäumen (5-ASA, Glukokortikoide) (D) • <u>hohe Krankheitsaktivität</u>: Therapieprinzipien wie bei Ileozökalbefall (A) • <u>Patienten mit Frührezidiv</u>: AZA bzw. 6-MP zusätzlich (ggf. Methotrexat) (B)
Ausgedehnter Dünndarmbefall	• systemisch wirkende Glukokortikoide (B) • <u>mäßige bis schwere Krankheitsaktivität</u>: immunsuppressive Therapie mit AZA bzw. 6-MP (ggf. Methotrexat) (C). Nach Ausschluss chirurgischer Therapieoptionen können bei Nichtansprechen auch die oben genannten Therapien oder bei Unverträglichkeiten TNF-α-Inhibitoren gegeben werden. Im Einzelfall können bei Persistenz der hohen Krankheitsaktivität trotz adäquater Glukokortikoiddosis oder Kontraindikation für Glukokortikoide TNF-α-Inhibitoren vor Immunsuppressiva eingesetzt werden (B). • <u>falls Mangelernährung droht</u>: enterale Ernährungstherapie (C)
Befall des Ösophagus und des Magens	• <u>bei relevanter Krankheitsaktivität</u> primärer Einsatz von systemisch wirkenden Glukokortikoiden (B) • <u>bei symptomatischem gastro-duodenalem Befall</u>: systemisch wirkende Glukokortikoide in Kombination mit PPI (C) • evtl. frühzeitiger Einsatz von AZA/6-MP (ggf. Methotrexat) (D) • <u>bei stenosierenden Komplikationen im oberen GI-Trakt</u>: immunsuppressive Behandlung (D) • <u>bei Stenosesymptomatik</u>: Indikation für Dilatationsbehandlung bzw. chirurgische Therapie ist zu prüfen (D) • <u>bei therapierefraktärem Verlauf</u>: TNF-α-Inhibitoren (B)
steroidrefraktärer Verlauf^a	• AZA oder 6-MP (ggf. Methotrexat) (A) • Bei infektiösen Komplikationen, unzureichendem Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie oder Kontraindikationen können auch TNF-α-Inhibitoren eingesetzt werden (A) • Eine chirurgische Therapie sollte erwogen werden (A)
Frührezidiv	• immunsuppressive Behandlung (C) • Eine chirurgische Therapie sollte erwogen werden (C)

	Empfehlung entsprechend Leitlinie (Hoffmann et al., 2008)
Rezidiv nach steroidrefraktärem Verlauf	• ggf. ist eine Therapie mit TNF-α-Inhibitoren einer Therapie mit systemischen Glukokortikoiden vorzuziehen (D) • Ein chirurgischer Eingriff sollte erwogen werden (D)
mit Angabe des Evidenzgrades aus Hoffmann et al. (2008): A: Direkt anwendbare Studien der Evidenzklasse 1; B: Studien der Evidenzklasse 2 oder 3 oder Extrapolationen von Studien der Evidenzklasse 1 oder Studien der Evidenzklasse 1 mit Mehrheitsentscheidung; C: Studien der Evidenzklasse 4; oder Extrapolationen von Studien der Evidenzklasse 2 oder 3 oder Empfehlungsgrad B mit Mehrheitsentscheidung; D: Studien der Evidenzklasse 5 oder Extrapolationen von Studien der Evidenzklasse 4 oder Empfehlungsgrad C mit Mehrheitsentscheidung oder auffällig inhomogene oder nicht aussagekräftige Studien irgendeiner Evidenzklasse ^a Patienten mit aktiver Erkrankung trotz bis zu 0,75 mg Prednisolon/kg/Tag für einen Zeitraum von 4 Wochen (Van Assche et al., 2010).	

5-ASA: 5-Aminosalizylat, 6-MP: 6-Mercaptopurin, GI-Trakt: Gastrointestinaltrakt, TNF- α : Tumornekrosefaktor- α , PPI: Protonenpumpeninhibitoren

Für das Erreichen einer Remission werden üblicherweise in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere bei mittlerer oder höherer Krankheitsaktivität zunächst Glukokortikoide eingesetzt (Hoffmann et al., 2008). Aufgrund der kumuliert auftretenden Nebenwirkungen ist die Steroiddosis rasch zu reduzieren; nach insgesamt 3 Monaten ist eine Glukokortikoidtherapie möglichst zu beenden. Ziel ist eine glukokortikoidfreie Remission, d. h. das vollständige Absetzen der Glukokortikoide.

Wenn trotz adäquater Induktionstherapie mit Glukokortikoiden weiterhin eine klinische Symptomatik einer aktiven Erkrankung vorhanden ist, spricht man von einem steroidrefraktären Verlauf. Hier sieht die deutsche Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit Morbus Crohn eine Therapieeskalation zu den nicht-biologischen Immunsuppressiva oder u. U. gleich zu den TNF- α -Inhibitoren vor (Hoffmann et al., 2008).

Remissionserhaltung

Patienten in Remission weisen keine klinischen Zeichen und Symptome der aktiven Erkrankung auf. Die Indikation sowie die Art und Dauer der remissionserhaltenden Therapie sollte unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs, des spezifischen Risikoprofils des Patienten und der Patientenpräferenz bestimmt werden. Bei Patienten mit komplexem Krankheitsverlauf ist eine remissionserhaltende Therapie, z. B. mit AZA oder TNF- α -Inhibitoren indiziert. Im Gegensatz zur Colitis ulcerosa sind 5-Aminosalizylsäure (5-ASA)-Präparate zur Remissionserhaltung bei Patienten mit Morbus Crohn nicht effektiv (siehe deutsche Leitlinie Morbus Crohn, (Hoffmann et al., 2008)).

Insbesondere in der Remissionserhaltung ist die Beendigung der Glukokortikoidtherapie als Behandlungsziel (glukokortikoidfreie Remission) zu definieren, da die langfristige Gabe von Glukokortikoiden zu signifikanten Nebenwirkungen sowie zu einer Beeinträchtigung der

Lebensqualität der Patienten führt. Eine Langzeittherapie mit systemischen Glukokortikoiden zur Remissionserhaltung verbietet sich aus diesem Grund.

Patienten mit einer Steroidabhängigkeit müssen auf eine alternative Therapie umgestellt werden. Eine Steroidabhängigkeit liegt dann vor, wenn Patienten ihre Glukokortikoiddosis innerhalb von vier Monaten nach Beginn der Therapie nicht vollständig absetzen können, ohne dass es zu einem Rezidiv kommt, bzw. wenn Patienten ein Rezidiv innerhalb von 3 Monaten nach Beendigung der Therapie mit Glukokortikoiden erleiden (Hoffmann et al., 2008). In einer fünfjährigen Kohortenstudie in Großbritannien waren 23 % der Patienten nach einem Jahr steroidabhängig (Ho et al., 2006). Peyrin-Biroulet et al. (2010) berichten über etwa ein Drittel an Patienten mit steroidabhängigem Verlauf in populationsbasierten Kohorten. Zur remissionserhaltenden Therapie sollten daher AZA/6-MP, Methotrexat oder TNF- α -Inhibitoren verwendet werden (Hoffmann et al., 2008).

Die Beendigung des Tabakrauchens bei rauchenden Patienten ist vermutlich effektiver für die Remissionserhaltung als jede medikamentöse Therapie. Durch Beendigung des Rauchens kann die langfristige Rezidivrate des Morbus Crohn halbiert werden (Hoffmann et al., 2008).

Eine Operation sollte, nach Abwägung der Risiken, als Behandlungsoption diskutiert werden (Hoffmann et al., 2008). Im Gegensatz zur Colitis ulcerosa werden chirurgische Interventionen beim Morbus Crohn häufiger durchgeführt und dienen vor allem der Beseitigung von Komplikationen, wie z.B. dem Entfernen von Stenosen oder zur Behandlung von Fisteln oder Abszessen. Durch Mehrfach-Operationen sind Patienten allerdings durch sogenannte Kurzdarmsyndrome und weitere Nebenwirkungen gefährdet. Eine chirurgische Option mit kurativer Intention gibt es beim Morbus Crohn nicht.

Konventionelle Therapie: Kontraindikation, Unverträglichkeit und Nichtansprechen

Als konventionelle Therapien werden allgemein im Sprachgebrauch die Gruppen der Medikamente vom Typ 5-ASA, Glukokortikoide, die Thiopurine (z. B. AZA) und Methotrexat zusammengefasst. Sind die Therapiemöglichkeiten der konventionellen Therapien wegen Kontraindikationen, Unverträglichkeiten und Nichtansprechen ausgeschöpft, muss auf die nächste Therapielinie, die Therapie mit einem Biologikum (TNF- α -Inhibitoren), eskaliert werden.

Kontraindikation

Für die konventionellen Therapien bestehen verschiedene Kontraindikationen, die eine Eskalation auf die nächste Therapielinie notwendig machen. Hier werden einige Beispiele für solche möglichen Kontraindikationen aufgezählt:

- Die Gabe von Budesonid setzt eine normale Leberfunktion voraus, da Budesonid stark in der Leber verstoffwechselt wird und damit die systemischen Wirkungen weitgehend verhindert werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte deshalb Budesonid nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden. Andernfalls werden sehr hohe,

systemisch wirksame Steroiddosen erreicht, die Nebenwirkungen hervorrufen können. Über Übelkeit oder andere gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, Anstieg der Leberfunktionswerte und Hautreaktionen sowie gelegentlich über Unruhe und Schlaflosigkeit wurde berichtet (Dr. Falk Pharma GmbH, 2011; AstraZeneca GmbH, 2013a).

- Bei Medikamenten vom Typ 5-ASA sind schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen als Kontraindikationen beschrieben (ucb, 2010; Dr. Falk Pharma GmbH, 2012a; Pfizer, 2013).
- Eine absolute Kontraindikation zur AZA-Therapie liegt bei Gendefekt-bedingten Stoffwechselerkrankungen im Bereich des Xanthin-Stoffwechsels vor (Lesch-Nyhan-Syndrom) (Teva, 2008). Diese Gendefekte sind sehr selten (1: 100.000). Häufiger sind Gendefekte der Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) (totaler Mangel des Enzyms 1:200-1:300, partieller Mangel 1:15-1:20), die zu schweren Störungen der Knochenmarksfunktion führen können (Chouchana et al., 2014). Weitere Gegenanzeigen für eine Behandlung mit AZA sind schwere Infektionen, Pankreatitis, sowie eine starke Einschränkung der Leber- oder Knochenmarksfunktion (Dr. Falk Pharma GmbH, 2012c; aspen, 2013).
- Neben Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff werden starke Einschränkungen der Leber- und Nierenfunktion, Alkoholmissbrauch, vorbestehende Blutbildveränderungen, schwere, akute oder chronische Infektionen, Ulzera sowie gleichzeitige Impfungen mit Lebendimpfstoffen als Gegenanzeigen von Methotrexat genannt (medac, 2014).

Unverträglichkeit

Die konventionellen Therapien verursachen eine Reihe von bekannten Unverträglichkeiten, die eine Eskalation auf die nächste Therapielinie notwendig machen können. Beispiele für solche möglichen Unverträglichkeiten sind:

- Glukokortikoide sind zwar effektiv in der kurzfristigen Behandlung eines akuten Schubes, haben aber bei langfristiger Anwendung klinisch bedeutsame und für die Patienten relevante Unverträglichkeiten. Deshalb dürfen Glukokortikoide nie langfristig in der Therapie des Morbus Crohn angewandt werden. Beispiele für solche Unverträglichkeiten, unerwünschten Wirkungen und medizinischen Risiken einer langfristigen Glukokortikoidtherapie sind folgende:
 - Bei langfristiger systemischer Anwendung von Glukokortikoiden kommt es zu vermehrter Infektionsneigung und zu Wundheilungsstörungen.
 - Die Glukokortikoidwirkung fördert u. a. die Glukoneogenese bis hin zum „Steroid-Diabetes“ sowie Fettstoffwechselstörungen. Diese metabolischen Störungen werden für den Patienten durch ein cushingoides Aussehen (Vollmondgesicht, Büffelnacken, Stammfettsucht) sichtbar.

- Weitere Nebenwirkungen sind Muskelschwäche, Knochenschwund (Osteoporose), Wachstumshemmung beim Kind und Hautverdünnung (Lüllmann et al., 2008).
- Osteoporose ist insbesondere für Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen relevant, da für diese ohnehin ein erhöhtes Osteoporose-Risiko besteht (Yang und Lichtenstein, 2002).
- Weiterhin kann es zu psychiatrischen Erkrankungen (Depressionen), Augenerkrankungen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts kommen (Yang und Lichtenstein, 2002; mibe GmbH Arzneimittel, 2012).
- Bei langfristiger Glukokortikoidbehandlung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wurde eine erhöhte Mortalität beschrieben (Lewis et al., 2008).
- Bei topischen Glukokortikoiden wie Budesonid treten die oben genannten Nebenwirkungen aufgrund des geringen Einflusses auf den körpereigenen Kortisol-Stoffwechsel insgesamt seltener auf, sind jedoch für ca. 40 % der Patienten relevant (Dr. Falk Pharma GmbH, 2011; Dr. Falk Pharma GmbH, 2012b; AstraZeneca GmbH, 2013a; AstraZeneca GmbH, 2013b).
- Unter AZA-Therapie kann es zu Nebenwirkungen kommen, die bei ca. 20 % der Patienten zu einem Therapieabbruch führen können. Eine prospektive Studie untersuchte 3931 CED-Patienten unter Thiopurin-Therapie, darunter 2688 Patienten mit Diagnose Morbus Crohn (Chaparro et al., 2013). Die kumulative Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen während der Thiopurin-Behandlung lag bei jeweils 10 %, 18 % und 19 % (1, 12, 24 Monate nach Therapiebeginn). In einer erst kürzlich veröffentlichten klinischen Studie haben 20,6 % der Patienten unter Azathioprin-Behandlung diese innerhalb des ersten Jahres wegen des Auftretens von bedeutsamen Nebenwirkungen abgebrochen (Panés et al., 2013).
 - Als häufigste Nebenwirkung von AZA wird in der Fachinformation neben erhöhter Infektionsneigung eine dosisabhängige, meist reversible Depression des Knochenmarks beschrieben (siehe oben, TPMT-Defizienz) (Dr. Falk Pharma GmbH, 2012c; aspen, 2013).
 - Übelkeit, Hautausschläge, Fieber, Haarausfall und Myalgien gehören zu den häufiger beobachteten Nebenwirkungen von AZA (Seiderer-Nack, 2013). Eine akute Pankreatitis wird in ca. 3-5 % der Fälle beobachtet.
 - Ein erhöhtes Risiko für lymphoproliferative Erkrankungen beim Einsatz von Thiopurinen (AZA, 6-MP) zeigte die Analyse einer Kohorte von 19.486 Patienten mit CED, davon 60 % mit Morbus Crohn. Im Vergleich zu Patienten,

die nicht mit Thiopurinen behandelt wurden, war das Risiko für lymphoproliferative Erkrankungen um das Siebenfache erhöht (Lopez et al., 2014).

Nichtansprechen (Primäres Therapieversagen)

Ein Nichtansprechen wird als primäres Therapieversagen bezeichnet. Ein solches liegt vor, wenn trotz eingeleiteter Therapie keine Verbesserung der klinischen Symptomatik (klinisches Ansprechen) erreicht werden kann. Eine allgemeine Definition des „Therapieversagens“ durch das alleinige Festlegen einer maximalen Behandlungsdauer ist angesichts der Variabilität des Schweregrades und des Verlaufs unter der gewählten Therapie nicht sinnvoll. Patienten, die auf eine konventionelle Therapie primär nicht ansprechen, müssen zur nächsten Therapielinie eskaliert werden. Beispiele für ein primäres Therapieversagen auf konventionelle Therapien sind folgende:

- In klinischen Studien erreichen zwischen 50-80 % der Patienten unter systemischer Glukokortikoidtherapie eine Remission (Benchimol et al., 2008). 20-50 % sprechen somit nicht auf diese Therapie an. Patienten gelten als steroidrefraktär, wenn sie für mindestens 4 Wochen mit mindestens 0,75 mg Prednison/kg/Tag behandelt werden und dennoch eine aktive Erkrankung zeigen (Hoffmann et al., 2008). Auch diese Patienten müssen, wie die bereits oben erwähnten steroidabhängigen Patienten, auf eine andere Medikation, in der Regel AZA oder Methotrexat, eskaliert werden.
- Mit AZA lässt sich ein klinischer Effekt erst nach 2-6 Monaten erreichen (Aspen, 2013), viele Patienten sprechen gar nicht auf eine Therapie mit AZA an (Chande et al., 2013). In einer prospektiven Studie über 50 Wochen bei Patienten mit mäßigem bis schwerem Morbus Crohn sprachen insgesamt nur 30 % der Patienten auf die Mono-Therapie mit AZA an (Colombel et al., 2010). Morbus Crohn-Patienten mit steroidabhängigem Verlauf zeigten in einer prospektiven Studie eine Ansprechrate von ca. 80 %.
- Eine retrospektive Analyse von 272 Morbus Crohn-Patienten aller Schweregrade zeigte eine Remissionsrate von 45 % für alle mit AZA behandelten Patienten. Von den Patienten, die mindestens sechs Monate behandelt worden waren, erreichten 64 % eine Remission (Fraser et al., 2002).
- Eine Meta-Analyse von fünf randomisierten kontrollierten Studien mit AZA und 6-MP zeigte keine statistisch signifikanten Vorteile der Thiopurine gegenüber Placebo bezüglich der Erreichung einer Remission (Chande et al., 2013).
- Für Methotrexat konnte in der Indikation Morbus Crohn bislang erst eine Studie einen klinischen Effekt gegenüber Placebo zeigen (Feagan et al., 1995). In dieser Studie wurden die Patienten mit 25 mg Methotrexat einmal pro Woche bei intramuskulärer Anwendung behandelt. Die Ansprechrate unter Methotrexat war signifikant höher als bei den Placebo-Patienten, lag aber dennoch nur bei etwa 40 %. Studien, in denen Methotrexat mit geringerer Dosierung und oraler Applikation getestet wurde, zeigten

keine Vorteile gegenüber Placebo oder anderen Immunsuppressiva (AZA, 6-MP) (McDonald et al., 2012).

Es ergibt sich somit ein substanzieller Anteil an Patienten, der aufgrund von Kontraindikationen, Unverträglichkeiten oder Nichtansprechen mit konventionellen Therapien nicht ausreichend behandelbar ist und für eine Therapie mit einer neuen Therapieoption infrage kommt.

TNF- α -Inhibitoren: Kontraindikation, Unverträglichkeit und Therapieversagen

In Deutschland stehen die TNF- α -Inhibitoren Infliximab und Adalimumab für die Therapie des Morbus Crohn zur Verfügung. Zulassungsstatus und Wirkmechanismus der TNF- α -Inhibitoren sind in Modul 2 dargestellt.

TNF- α -Inhibitoren werden vor allem dann eingesetzt, wenn trotz einer vollständigen und adäquaten Anwendung einer konventionellen Therapie kein ausreichendes Ansprechen erreicht werden konnte, wenn eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen konventionellen Therapie besteht oder wenn eine solche konventionelle Therapie kontraindiziert ist.

Die Gruppe der TNF- α -Inhibitoren stellt die bisher wirksamste Gruppe von Medikamenten zur Behandlung des Morbus Crohn dar – insbesondere für Patienten mit komplexen Verlauf, für Patienten mit mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität und für Patienten mit Steroidabhängigkeit bzw. Steroidrefraktärität oder für Patienten, bei denen es zu relevanten Komplikationen der Erkrankung gekommen ist (z.B. Fisteln).

Für Patienten, bei denen TNF- α -Inhibitoren keine ausreichende Wirkung zeigen (primäre Unwirksamkeit, Wirkungsverlust oder Nebenwirkungen, die zum Abbrechen zwingen), gibt es zurzeit keine Standardtherapie oder eine durch Leitlinien empfohlene Behandlung. Die weitere Therapie erfolgt patientenindividuell. Patienten, die auf konventionelle Therapie sowie eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren versagen, haben keine allgemeingültigen therapeutischen Alternativen mehr. In dieser Situation ist eine neue effektive Therapieoption dringend notwendig.

Kontraindikation

Es gibt eine Vielzahl von Patienten bei denen eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren kontraindiziert ist. Hier werden einige Beispiele für solche möglichen Kontraindikationen aufgezählt:

- Zu den wichtigsten Kontraindikationen für eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren gehören die aktive Tuberkulose, Abszesse, schwere Infektionen, opportunistische Infektionen, eine aktive Hepatitis B, Infektionen mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV), Herzinsuffizienz New York Heart Association (NYHA)-Stadium III/IV, demyelinisierende Erkrankungen sowie Überempfindlichkeit gegenüber murinen Proteinen (Infliximab) (Seiderer-Nack, 2013).

- Innerhalb kontrollierter klinischer Studien wurden bei Patienten unter Therapie mit TNF- α -Inhibitoren im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr Fälle von malignen Erkrankungen beobachtet. Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte eingeschlossen wurden oder in denen die Behandlung bei Patienten fortgesetzt wurde, nachdem sich eine maligne Erkrankung entwickelte. Daher wird empfohlen, Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte keine TNF- α -Inhibitoren zu verordnen.
- Aus einer Anwendungsbeobachtung zu Infliximab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wurde bei den mit Infliximab behandelten Patienten häufiger über maligne Erkrankungen berichtet als bei Patienten in der Kontrollgruppe (Rennard et al., 2007). Alle Patienten hatten eine Vorgeschichte als starke Raucher. Deshalb wird allgemein zur Vorsicht bei der Behandlung von COPD-Patienten mit TNF- α -Inhibitoren geraten.

Unverträglichkeiten und unerwünschte Wirkungen

Die Therapie mit TNF- α -Inhibitoren kann zu schweren, teilweise lebensgefährlichen Nebenwirkungen führen, die eine Weiterbehandlung mit dieser Therapiekategorie unmöglich machen. Hier werden einige Beispiele für solche möglichen Unverträglichkeiten aufgezählt:

- Es gibt Hinweise dafür, dass eine langfristige Therapie mit TNF- α -Inhibitoren das Risiko an malignen Tumoren zu erkranken, erhöht. Bei Patienten mit CED gibt es Hinweise darauf, dass das Risiko für Hautkrebs (Non-Melanom) nach einer Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren erhöht ist, und dass dieses Risiko durch eine begleitende Therapie mit Thiopurinen weiter verstärkt wird. Auch das Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome ist bei Patienten, die eine Kombinationstherapie aus TNF- α -Inhibitoren und Thiopurinen erhalten, erhöht (Targownik und Bernstein, 2013).
- In der Fachinformation von Adalimumab werden als häufige Nebenwirkungen unter anderem systemische Infektionen (einschließlich Sepsis, Candidasis und Influenza) und Hautkrebs genannt. Sehr häufig treten Infektionen des Respirationstraktes auf sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, inklusive Blutungen (Abbvie, 2013).
- Während der Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren wurde über Fälle von Panzytopenie, Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie berichtet. Ein Abbruch der Therapie muss bei diesen Patienten mit bestätigten, erheblichen hämatologischen Auffälligkeiten immer in Erwägung gezogen werden.
- Unter der Therapie mit TNF- α -Inhibitoren werden bei mehr als 20 % der CED-Patienten sogenannte „paradoxe Nebenwirkungen“ gefunden. Diese sind zumeist Haut- oder Gelenkveränderungen, die durch die Therapie mit TNF- α -Inhibitoren induziert werden, aber die phänotypisch den mit diesen TNF- α -Inhibitoren behandelten Grunderkrankungen (Psoriasis, Rheumatoide Arthritis) ähnlich sehen. Die verfügbaren Daten zeigen, dass solche paradoxen Nebenwirkungen der TNF- α -Inhibitoren vor allem bei solchen Patienten auftreten, die längerfristig mit dieser

Substanzklasse behandelt wurden und die auf TNF- α -Inhibitoren angesprochen haben (Cleynen und Vermeire, 2012). Diese paradoxen Nebenwirkungen der TNF- α -Inhibitoren sind für den Patienten und seine Lebensqualität relevant und führen oft zum Therapieabbruch. Ein Wechsel von einem TNF-Inhibitor zu einem anderen kann versucht werden; sehr oft treten aber diese paradoxen Nebenwirkungen erneut oder sogar stärker auf („Klasseneffekt“) (Iborra et al., 2011).

- Bei ältere Patienten ist die Therapie mit einem TNF- α -Inhibitor mit einer signifikant gesteigerten Mortalitätsrate verknüpft (Cottone et al., 2011). Die Indikation zur Einleitung dieser Therapie muss deshalb bei dieser Patientengruppe, die zahlenmäßig immer stärker zunimmt, besonders sorgfältig gestellt werden.

Primäres Therapieversagen

Primäres Therapieversagen ist definiert als eine fehlende Verbesserung der klinischen Symptome unter Induktionsbehandlung (Yanai und Hanauer, 2011). Etwa ein Drittel der Patienten in klinischen Studien spricht nicht auf die Induktionsbehandlung an (Hanauer et al., 2002; Hanauer et al., 2006; Colombel et al., 2007; Sandborn et al., 2007).

Das primäre Therapieversagen auf einen TNF- α -Inhibitor beinhaltet die hohe Wahrscheinlichkeit, dass auch ein Nichtansprechen bei Einsatz eines zweiten, alternativen TNF- α -Inhibitors zu beobachten ist (D'Haens et al., 2014).

Patienten mit primärem Therapieversagen (Primärversager) wurden in der Regel aus der Weiterbeobachtung in den klinischen Studien mit TNF- α -Inhibitoren ausgeschlossen, weshalb für TNF- α -Inhibitoren auch keine ausreichenden klinischen Daten für diese Patientengruppe vorliegen. Insbesondere für diese Primärversager gibt es daher keine evidenz-gesicherten Therapiealternativen. Es besteht somit ein eindeutiger therapeutischer Bedarf an neuen Behandlungsoptionen für diese Patienten.

Sekundäres Therapieversagen

Als sekundäres Therapieversagen (auch Wirkungsverlust genannt) wird das Versagen auf Anti-TNF- α -Therapie (inklusive Nachlassen der therapeutischen Wirkung) nach vorherigem Ansprechen in der Induktionsphase bezeichnet. Für ein solches sekundäres Therapieversagen kann es verschiedene Gründe geben. Dazu zählen die mögliche Bildung von körpereigenen Antikörpern (Yarur et al., 2013) oder spezielle Patienten- und Krankheitscharakteristika (Yanai und Hanauer, 2011; Ordas et al., 2012b). Insgesamt zeigen pro Jahr zwischen 23 % und 46 % der Patienten, unabhängig vom gewählten TNF- α -Inhibitor, einen Wirkungsverlust (Ben-Horin und Chowers, 2011).

Klinisch wird in der Regel dem sekundären Therapieversagen zuerst mit einer Dosisescalation (Verkürzung des Dosisintervalls und/oder Dosiserhöhung) der TNF- α -Inhibitoren begegnet. Bei Patienten mit Morbus Crohn führt eine Dosisescalation bei 60-90 % kurzfristig zu einem erneuten Ansprechen, langfristig, d. h. über 12 Monate, ist dieses Ansprechen aber nur bei 35-47 % der Patienten mit Dosisescalation zu beobachten (Ben-Horin et al., 2014). Bei der Mehrheit der Patienten muss also nach sekundärem

Therapieversagen die Therapie mit TNF- α -Inhibitoren trotz Dosisescalation abgebrochen werden. Wegen der Möglichkeit des sekundären Therapieversagens wird eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren deshalb immer als eine temporäre Therapieoption gesehen, meist ist diese in der Praxis auf 3-5 Jahre begrenzt.

Klinisch wird bei Versagen eines TNF- α -Inhibitors (und Versagen der Dosisescalation) und weiterbestehender Indikation für eine solche Therapie der Versuch gemacht, den Patienten auf einen anderen TNF- α -Inhibitor umzustellen. Dieses entspricht der klinischen Praxis und angesichts des Mangels an Therapieoptionen ist dies oft die einzige Möglichkeit. Allerdings ist bekannt, dass mit jeder Umstellung auf einen weiteren TNF- α -Inhibitor die Wirksamkeit rascher nachlässt. Eine klinische Studie hat bestätigt, dass die Therapie mit einem zweiten TNF- α -Inhibitor sehr viel weniger effektiv als mit dem ersten ist (Van Assche et al., 2012).

Für Patienten mit Therapieversagen auf einen oder mehrere TNF- α -Inhibitoren (Mehrfach-Anti-TNF- α -Versager) ohne weitere Therapieoptionen gibt es zurzeit keine Standardtherapie oder eine durch Leitlinien empfohlene Behandlung. Die weitere Therapie erfolgt deshalb patientenindividuell. Patienten, bei denen eine konventionelle Therapie sowie eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren versagt, haben keine allgemeingültigen therapeutischen Alternativen mehr.

Zusammenfassung des therapeutischen Bedarfs

Es besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf

- an einer in der Langzeitbetrachtung sichereren und effektiven Therapie des mittelschweren bis schweren Morbus Crohn im Vergleich zur Effektivität und Verträglichkeit der bisherigen immunsuppressiven Therapien,
- an einer Therapie, die sowohl Induktion als auch Erhalt einer langfristigen Remission ermöglicht,
- an einer zielgerichteten Therapie, die vorwiegend oder ausschließlich am Ort des Entzündungsprozesses – dem Darm – wirkt, aber keine systemische Immunsuppression hervorruft, wie das bei Glukokortikoiden, Thiopurinen und TNF- α -Inhibitoren der Fall ist,
- an einer glukokortikoidfreien Therapie bzw an einer Therapie, die eine langfristige Reduktion der Glukokortikoiddosis zur Vermeidung der assoziierten Nebenwirkungen ermöglicht, und
- an einer alternativen Therapie, die wirksam ist in Patienten, die nicht (mehr) auf die aktuell verfügbaren Therapiemöglichkeiten ansprechen oder intolerant dagegen sind.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Erfassung der Häufigkeit von CED gestaltet sich durch den zeitlich häufig unklaren Krankheitsbeginn, die Schwierigkeiten bei der sicheren Diagnosestellung sowie vor allem durch die große Spannbreite an klinischen Symptomen problematisch (Stallmach et al., 2012). Der Vergleich von Inzidenz- und Prävalenzraten von CED über verschiedene Studien hinweg ist schwierig, da z. B. diagnostische Kriterien und Detektionsraten zwischen den Studien variieren, ebenso wie der Zugang zu diagnostischen Verfahren über die Zeit und zwischen verschiedenen Zentren (Burisch et al., 2013).

Inzidenz des Morbus Crohn

Frühzeitig fielen in der Epidemiologie der CED und damit des Morbus Crohn ein Nord-Süd- sowie ein West-Ost-Gefälle in Europa auf. Allerdings liegen aus den nördlichen Ländern wesentlich mehr Daten vor als aus den übrigen Ländern, und die Vergleichbarkeit der Studien ist nicht grundsätzlich gewährleistet (Timmer, 2009).

Zur Klärung des Nord-Süd- bzw. West-Ost-Gefälles in Europa wurden zwei Studien durchgeführt, die Daten über ganz Europa einheitlich erhoben. Das Nord-Süd-Gefälle war in der Studie von Shivananda et al. (1996), in der die Daten zwischen 1991 und 1993 erfasst wurden, erkennbar. Durchschnittlich lag die Inzidenz in den nördlichen Zentren bei 7,0, in den südlichen Zentren bei 3,9 pro 100.000 Einwohner. Allerdings fielen einige deutlich abweichende Zentren auf, beispielsweise lagen die höchsten Inzidenzen in Zentren in Maastricht und in Amiens (Frankreich). Insgesamt wird bei Shivananda et al. (1996) eine durchschnittliche Inzidenz von 5,6 pro 100.000 Einwohner für ganz Europa angegeben.

In der Studie von Burisch et al. (2014a) mit Daten aus dem Jahr 2010 fiel ein deutlicher Unterschied zwischen den westlichen und östlichen Ländern auf: Während für die westlichen Länder eine durchschnittliche Inzidenz von 6,3 pro 100.000 angegeben wurde, ergab sich eine Inzidenz von 3,3 pro 100.000 für die östlichen Länder. Es wurden deutlich mehr westeuropäische (22 Zentren in 14 Ländern) als osteuropäische Zentren (9 Zentren aus 8 Ländern) eingeschlossen, so dass hier eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen ist. Die Inzidenz für Gesamteuropa in dieser Studie wurde mit 5,4 pro 100.000 Einwohner angegeben.

Wie bereits im Abschnitt 3.2.1 unter „Ursachen und Risikofaktoren“ erläutert, werden die geografischen Inzidenzgefälle mittlerweile kontrovers diskutiert. Verschiedene Faktoren wie

die Lebensweise, der Zugang zu medizinischer Versorgung, kulturelle Aspekte, aber auch die abweichende Datenlage in den verschiedenen Ländern könnten zu diesen Abweichungen beitragen.

Beide europäischen Studien ergaben trotz der unterschiedlichen Erhebungszeiträume (1991-1993 vs. 2010) sehr ähnliche Werte von 5,6 bzw. 5,4 pro 100.000 Einwohner für die Gesamtinzidenz des Morbus Crohn in Europa. Ein Anstieg in den letzten Jahren ist demnach für Gesamteuropa nicht zu verzeichnen.

Die frühesten Aufzeichnungen zur Inzidenz von CED stammen aus Cardiff in Wales, wo retrospektive Daten bis in die 1930er Jahre vorliegen, weitere Langzeitdaten liegen aus anderen britischen und skandinavischen Zentren vor. Daten aus anderen Ländern Europas kamen erst deutlich später hinzu (Timmer, 2009). In den Regionen, in denen Langzeitdaten zur Verfügung stehen, zeigte sich für Morbus Crohn ein in den meisten Zentren ähnlich verlaufender Anstieg der Inzidenz (Abbildung 8) (Farrokhyar et al., 2001; Timmer, 2009).

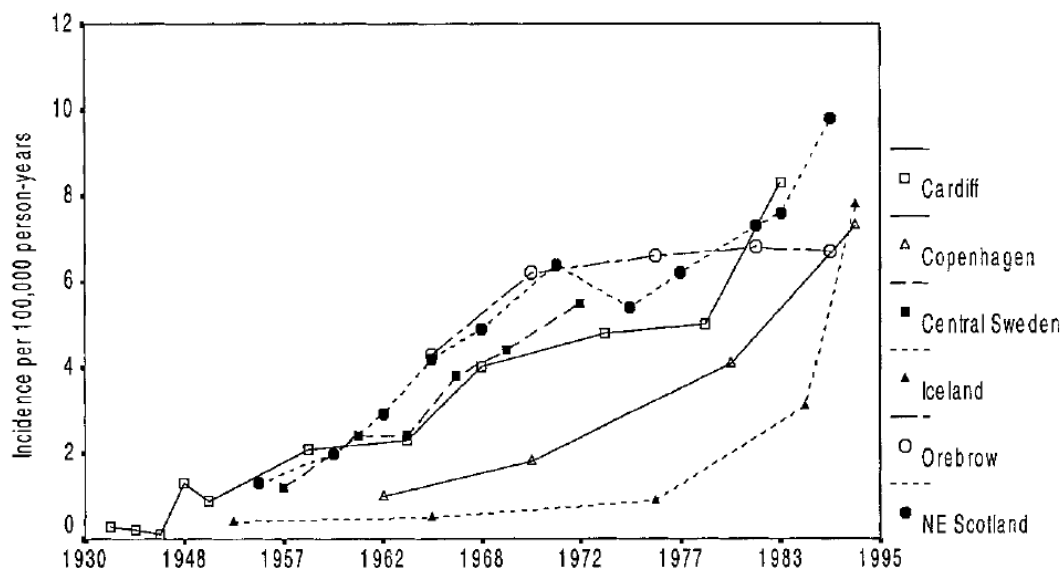


Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz des Morbus Crohn aus populationsbasierten Studien nach Farrokhyar et al. (2001)

In einem systematischen Review von Molodecky et al. (2012) wurden Studien separat ausgewertet, die Inzidenzdaten über mindestens zehn Jahre berichteten (weltweite Daten). Insgesamt zeigten 75 % der Studien einen Anstieg der Inzidenz, mit sehr variablen Anstiegsraten zwischen 1,2 und 23,3 % pro Jahr. Von den Studien, die nach dem Jahr 1980 durchgeführt worden waren, zeigten noch 56 % einen Anstieg der Inzidenz, so dass von einer langsamen Stabilisierung des Inzidenzanstiegs auszugehen ist.

Weiterhin stellten Molodecky et al. (2012) gepoolte Daten von Prävalenz und Inzidenz über den Verlauf der Zeit dar, die einen Anstieg seit dem Jahr 1930 zeigen. Allerdings ist hier

einerseits zu berücksichtigen, dass für die meisten Länder in den frühen Jahren keine Daten vorliegen, und daraus nicht geschlossen werden kann, dass keine Fälle von Morbus Crohn aufgetreten sind. Weiterhin haben sich im Verlauf der Zeit die diagnostischen Möglichkeiten verändert, sich der Zugang zu und die Qualität medizinischer Versorgung verbessert und die Lebenserwartung erhöht, wodurch die Prävalenz insgesamt steigt (Farrokhyar et al., 2001). Während sich in Skandinavien ein deutlicher Anstieg der Prävalenz und Inzidenz zeigt, ist der Anstieg in Deutschland eher gering (Molodecky et al., 2012).

Die von Molodecky et al. (2012) einbezogenen deutschen Studien sind die einzigen verfügbaren Angaben zur Epidemiologie des Morbus Crohn in Deutschland (Tabelle 3-10). Die älteste Studie liefert Daten aus den Jahren 1962-1975, während die neueste Studie den Zeitraum 2004-2006 untersucht hat.

Tabelle 3-10: Zahlen zur Inzidenz des Morbus Crohn in Deutschland

Populationsbezug	Populationsgröße	Studiendauer	Inzidenz (pro 100.000 Einwohner)	Referenz
Marburg (Lahn)	160.000	1962-1975	3,0	(Brandes und Lorenz-Meyer, 1983)
Tübingen	1.600.000	1981-1984	ca. 4,0	(Daiss et al., 1989)
Ruhrgebiet	1.600.000	1980-1984	4,0	(Goebell et al., 1994)
Ruhrgebiet, Westdeutschland	830.000	1980-1984	4,9	(Timmer et al., 1999)
Köln	900.000	1985-1986	5,1	(Loffler und Glados, 1993)
Essen	nicht bekannt	1991-1993	4,4	(Shivananda et al., 1996)
Ruhrgebiet, Westdeutschland	800.000	1991-1995	5,2	(Timmer et al., 1999)
Oberpfalz	1.089.000	2004-2006	6,6	(Ott et al., 2008)

Die Zahlen für die Inzidenz liegen zwischen 3 und 7 pro 100.000 Einwohner und haben im Verlauf der Zeit stetig zugenommen. Die einzige Ausnahme stellt die von Shivananda et al. (1996) veröffentlichte Zahl von 4,4 dar, die aber gemäß der Angaben von Timmer (2009) falsche Daten zugrunde gelegt hat und auf etwa 5,1 korrigiert werden muss. Werden die für Deutschland verfügbaren Daten aus Tabelle 3-10 linear extrapoliert, ergibt sich ein Anstieg von etwa 0,08 pro Jahr und eine geschätzte Inzidenz von 7,6 pro 100.000 Einwohner für das Jahr 2014, was auch im Hinblick auf den europäischen Durchschnitt plausibel ist. Unter Berücksichtigung einer geschätzten Unsicherheitsspanne von $\pm 10\%$ ergibt sich für Deutschland eine Inzidenz von 6,8-8,3 pro 100.000 Einwohner.

Prävalenz des Morbus Crohn

Farrokhyar et al. (2001) haben die verfügbaren Daten aus Europa aus verschiedenen Studien zusammengestellt, wobei hier zu berücksichtigen ist, dass die neuesten Daten aus dem Jahr 1995 stammen und damit bereits etwa 20 Jahre alt sind. Aus den dort berichteten Prävalenzzahlen ergibt sich ein europäischer Durchschnitt von etwa 63 pro 100.000 Einwohner mit den höchsten Werten in Schweden und Großbritannien (146 und 156 pro 100.000 Einwohner) und den niedrigsten Werten in Island und Spanien (10 und 9 pro 100.000 Einwohner). Einige der bereits im Abschnitt Inzidenz erwähnten Studien zur Epidemiologie des Morbus Crohn in Deutschland berichten auch Werte zur Prävalenz (Tabelle 3-11). Die berichteten Zahlen für die Prävalenz bewegen sich darin zwischen 30 und 54 pro 100.000 Einwohner, wobei die Studie von Daiss et al. (1989) mit 54,6 die höchste Prävalenz angibt. Da die zugrundeliegenden Prävalenzdaten sich auf Erhebungszeiträume bis 1986 beziehen und somit die Prävalenz vor ca. 30 Jahren und älter abbilden, werden diese Studien folglich nicht als Grundlage der Prävalenzdarstellungen für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

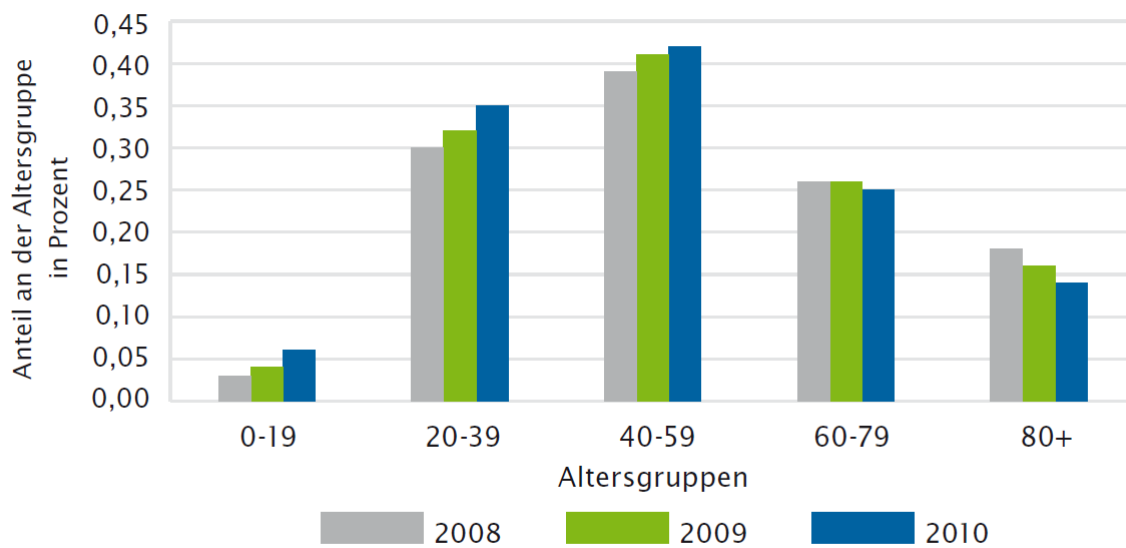
Tabelle 3-11: Zahlen zur Prävalenz des Morbus Crohn in Deutschland

Populationsbezug	Populationsgröße	Erhebungsjahr	Prävalenz (pro 100.000 Einwohner)	Referenz
Marburg (Lahn)	160.000	1975	30,5	(Brandes und Lorenz-Meyer, 1983)
Tübingen	1.600.000	1984	54,6	(Daiss et al., 1989)
Ruhrgebiet	1.600.000	1984	36	(Goebell et al., 1994)
Köln	900.000	1986	30,67	(Löffler und Glados, 1993)

Bokemeyer (2007) berechnete aus einer durchschnittlichen Inzidenz von 5 pro 100.000 Einwohner und einem medianen Erkrankungsalter von 35 Jahren unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Lebenserwartung von 71 Jahren in Deutschland eine Prävalenz von etwa 180 pro 100.000 Einwohner. Bei einer geschätzten Inzidenz von 6,8-8,3 (im Jahr 2014) ergäbe diese Berechnung eine Prävalenz von 244-298 pro 100.000 Einwohner.

Ähnliche Werte lieferte die Analyse der administrativen Prävalenz, also der aus ärztlichen Diagnosen kassenärztlicher Abrechnungen ermittelte Prävalenz der BARMER GEK (Gmünder Ersatzkasse) (Stallmach et al., 2012). Die berechnete administrative Prävalenz wurde für 2008 mit 255 Betroffenen pro 100.000 Versicherte und für das Jahr 2010 mit 277 Betroffenen pro 100.000 Versicherte berichtet (Tabelle 3-12).

Der Anstieg der administrativen Prävalenz in den Krankenkassendaten der BARMER GEK im Zeitraum 2008-2010 ist dabei auf einen kontinuierlichen Anstieg in den Altersgruppen der unter 60-jährigen zurückzuführen (Abbildung 9; (Stallmach et al., 2012)).



Quelle: BARMER GEK Daten der Jahre 2008 bis 2010

Abbildung 9: Altersspezifische Prävalenz des Morbus Crohn in den Jahren 2008-2010

Quelle: (Stallmach et al., 2012)

Eine Prävalenzschätzung anhand einer repräsentativen Stichprobe aus Versicherten der AOK Hessen/KV Hessen bestehend aus 265.422 Patienten aus dem Jahr 2009 ergab eine Prävalenz des Morbus Crohn von 229/100.000 Versicherten (Hein et al., 2012) (Tabelle 3-12). Damit liegt die Prävalenz etwas niedriger als die administrative Prävalenz basierend auf den BARMER GEK-Daten, bewegt sich aber in einem ähnlichen Bereich. Auch eine von Takeda beauftragte Analyse des Versicherten-Volldatensatzes der AOK Hessen ergab mit einer Schätzung der administrativen Prävalenz von 283-324/100.000 Versicherte ähnliche Werte, die gegenüber den älteren Publikationen einen anhaltenden Anstieg der Prävalenz in Deutschland nahe legen (Hein et al., 2014) (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Administrative Prävalenz des Morbus Crohn in Deutschland basierend auf Krankenkassendaten der BARMER GEK und der AOK Hessen

Populationsbezug	Populationsgröße	Erhebungs-jahr	Administrative Prävalenz	Referenz
Deutschland (Versicherte der BARMER GEK)	70,102 Mio (GKV-Population des Jahres 2009)	2008	255/100.000 Versicherte	(Stallmach et al., 2012)
Hessen (Versicherte der AOK Hessen)	265.422 Versicherte, repräsentative Stichprobe	2009	229/100.000	(Hein et al., 2012)
Deutschland (Versicherte der BARMER GEK)	70,102 Mio (GKV-Population des Jahres 2009)	2010	277/100.000 Versicherte	(Stallmach et al., 2012)
Hessen (Versicherte der AOK Hessen)	1,147 Mio Versicherte, Volldatensatz	2011	283-324/100.000 Versicherte	(Hein et al., 2014)

AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse, GEK: Gmünder Ersatzkasse, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Die Zahlen aus der Analyse der BARMER GEK sowie die Zahlen aus der Analyse der Daten aus der AOK Hessen sind aktuell und zur Gesamtbevölkerung alters- und geschlechtsstandardisiert, repräsentieren jeweils große Kohorten und erscheinen im Hinblick auf die europäischen Inzidenzzahlen plausibel. Im Folgenden werden diese Daten daher als Grundlage für die weiteren Berechnungen der Prävalenzentwicklung herangezogen. Das Vorliegen von Prävalenzzahlen für 2008 und 2010 aus der Analyse der BARMER GEK ermöglicht dabei eine Extrapolation (durchschnittliche Zunahme der Prävalenz um 4,3 % pro Jahr), so dass sich für das Jahr 2014 eine administrative Prävalenz von 327 pro 100.000 Versicherte hochrechnen lässt. Bei der Extrapolation wird aufgrund der starken Abweichung der Größenordnung gegenüber früher publizierten Prävalenzzahlen von einer Unsicherheit von -25 % und +10 % ausgegangen. Daraus ergibt sich eine administrative Prävalenz des Morbus Crohn in Deutschland im Jahr 2014 von 245-360 pro 100.000 Versicherte. Die in der Versichertenpopulation der AOK Hessen ermittelten Werte für die Prävalenz des Morbus Crohn liegen innerhalb dieses aus der BARMER GEK hergeleiteten Rahmens und bestätigen somit dessen Plausibilität.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Eine Ausbreitung des Morbus Crohn über infektiöse Kontakte wird ausgeschlossen, weshalb nicht mit einer sprunghaften Veränderung der Inzidenz zu rechnen ist. Aus den für Deutschland verfügbaren Daten lässt sich ein leichter Anstieg von etwa 0,08 pro Jahr ableiten, woraus sich für das Jahr 2019 unter Berücksichtigung einer Unsicherheit von $\pm 10\%$ eine Inzidenz von 7,2-8,8 pro 100.000 Einwohner ergäbe (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Schätzung der Inzidenzentwicklung des Morbus Crohn in Deutschland in den nächsten fünf Jahren

Jahr	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Inzidenz pro 100.000 Einwohner^a	6,81-8,33	6,89-8,43	6,98-8,53	7,07-8,64	7,15-8,73	7,23-8,83
^a unter Berücksichtigung einer Unsicherheit von ± 10 %						

Für die administrative Prävalenz wird in der Krankenkassenanalyse der BARMER GEK ein Anstieg von 255 auf 277 pro 100.000 Versicherte vom Jahr 2008 zum Jahr 2010 berichtet, entsprechend 4,3 % pro Jahr (Stallmach et al., 2012). Wird dieser Anstieg extrapoliert, ergeben sich die in Tabelle 3-14 dargestellten Werte für die Entwicklung der administrativen Prävalenz bis zum Jahr 2019.

Tabelle 3-14: Entwicklung der administrativen Prävalenz des Morbus Crohn in den nächsten fünf Jahren basierend auf den Krankenkassendaten der BARMER GEK aus den Jahren 2008 und 2010

Jahr	2008	2010	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Prävalenz pro 100.000 Versicherte	255	277	327 (245-360)	341 (256-375)	355 (266-391)	370 (278-407)	386 (290-425)	402 (302-442)
2008 und 2010: (Stallmach et al., 2012)								
2014 bis 2019 extrapoliert auf Basis von (Stallmach et al., 2012) unter Berücksichtigung einer Unsicherheit von -25 % und +10 %								

GEK: Gmünder Ersatzkasse

In der Analyse des Versicherten-Volldatensatzes der AOK Hessen wurde die ermittelte administrative Prävalenz von 283-324/100.000 Versicherte nach der Alters- und Geschlechtsverteilung der Bevölkerung Deutschlands adjustiert und eine Morbus Crohn-Fallzahl (Patienten ≥ 18 Jahre) in Deutschland von 187.863 im Jahr 2011 hochgerechnet. Entsprechende Hochrechnungen liegen für die Analysen der BARMER GEK nicht vor, so dass es sich hierbei um die aktuellste und vermutlich bestmögliche Annäherung an die Zahl der erwachsenen Patienten mit Morbus Crohn in Deutschland handelt. Die in dem Volldatensatz der AOK Hessen ermittelte administrative Prävalenz von 283-324/100.000 Versicherte liegt zudem in einem ähnlichen Bereich wie die aus der Analyse der BARMER GEK extrapolierte administrative Prävalenz (bei einem Anstieg um 4,3 % ergäbe sich aus den BARMER-Daten eine Prävalenz von 289/100.000 Versicherte für das Jahr 2011) und ist somit als plausibel anzusehen. Die Entwicklung der Prävalenz des Morbus Crohn über die nächsten fünf Jahre erfolgt daher auf Basis dieser Fallzahlschätzung unter Berücksichtigung der Entwicklung der Bevölkerungsanteile (Statistisches Bundesamt, 2009) und der Steigerung der Prävalenz um 4,3 % pro Jahr basierend auf den Krankenkassendaten der BARMER GEK sowie einer Unsicherheit von ± 10 % (Tabelle 3-14). Für das Jahr 2014 ergibt sich so eine Prävalenz des Morbus Crohn von 211.899 (190.709-233.089).

Für die Entwicklung der Bevölkerungsanteile wurden die Zahlen der koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2009 zugrunde gelegt. Gewählt wurde das erste Szenario des statistischen Bundesamtes (Variante 1-W1). Eine Bevölkerungshochrechnung auf Basis des Mikrozensus 2011 ist derzeit noch nicht verfügbar.

Tabelle 3-15: Schätzung zur Entwicklung der Prävalenz des Morbus Crohn innerhalb der nächsten fünf Jahre

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Bevölkerung in Deutschland^a (in Mio)	80,9	80,8	80,6	80,5	80,3	80,1
Bevölkerungsrückgang im Vergleich zum Vorjahr	-0,25 %	-0,12 %	-0,25 %	-0,12 %	-0,25 %	-0,25 %
jährliche Steigerung der administrativen Prävalenz^b	4,3 %	4,3 %	4,3 %	4,3 %	4,3 %	4,3 %
jährliche Steigerung der Prävalenz unter Berücksichtigung des Bevölkerungsrückgangs	4,05 %	4,18 %	4,05 %	4,18 %	4,05 %	4,05 %
erwartete Prävalenz (Patienten ≥ 18 Jahre) des Morbus Crohn in Deutschland^c	211.899 (190.709- 233.089)	220.749 (198.674- 242.824)	229.694 (206.725- 252.664)	239.286 (215.358- 263.215)	248.981 (224.083- 273.879)	259.067 (233.160- 284.974)
^a Schätzung nach (Statistisches Bundesamt, 2009)						
^b prozentuale Steigerung basierend auf der Steigerung der administrativen Prävalenz zwischen 2008 und 2010 in den Krankenkassendaten der BARMER GEK (Stallmach et al., 2012)						
^c Ausgehend von geschätzten 187.863 Morbus Crohn-Fällen im Jahr 2011, basierend auf (Hein et al., 2014). Unsicherheitsspanne ± 10 %						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Vedolizumab	12.714 (11.443-13.985)	11.010 (9.910-12.111)

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Zielpopulation für Vedolizumab sind erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder einen der TNF- α -Inhibitoren unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder die eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Takeda, 2014).

Ebenso wie bei Colitis ulcerosa ist die Bestimmung der Größe der in Deutschland prävalenten Population von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn schwierig. Einerseits sind in vielen Studien relativ kleine und wenig repräsentative Kohorten untersucht worden. Andererseits verwenden verschiedene Studien unterschiedliche, z. T. nicht mehr aktuelle Instrumente zur Untersuchung und unterschiedliche Klassifikationssysteme zur Einteilung der Schwere der Erkrankung. Publierte Studien präsentieren stark unterschiedliche Ergebnisse.

Anhand der Indices CDAI und HBI ist eine Remission einheitlich definiert als ein CDAI <150 bzw. ein HBI <5 und eine schwere aktive Erkrankung als ein CDAI >450 bzw. ein HBI >16 (Best et al., 1976; Best, 2006). Die europäische Leitlinie (Van Assche et al., 2010) klassifiziert den Bereich zwischen CDAI 150 und 220 als „mild“ und den Bereich zwischen 220 und 450 Punkten als „moderat“. In der deutschen Leitlinie (Hoffmann et al., 2008) ist die gleiche Einteilung der CDAI-Werte angegeben, wobei die Krankheitsaktivität mit „leicht“ und „mäßig“ bezeichnet ist. Es ist daher davon auszugehen, dass die Einteilungen „mild-moderate“ mit „leicht-mäßig“ gleichzusetzen ist. In klinischen Studien wird diese Einteilung allerdings nicht einheitlich umgesetzt und die Spanne des CDAI für leichte bis mäßige Krankheitsaktivität variiert zwischen verschiedenen Studien stark (Sandborn et al., 2002).

In einer Versorgungsstudie von CED-Patienten in Deutschland berichteten (Blumenstein et al., 2008) in einer Kohorte von 567 Morbus Crohn-Patienten bei 27,8-58 % eine leichte bis mäßige und bei 2,1-2,7 % der Patienten eine hohe Krankheitsaktivität, 39,9-69,5 % befanden sich in Remission. Die Krankheitsaktivität wurde anhand des HBI eingeteilt (Remission HBI <5 Punkte, leichte bis mäßige Aktivität HBI 5-16 Punkte, hohe Krankheitsaktivität HBI >16 Punkte). In einer weiteren Studie an 511 Patienten mit Morbus Crohn (Prenzler et al., 2011) wurde eine Remission als CDAI <150 definiert und eine milde bis moderate Krankheitsaktivität als CDAI zwischen 150 und 220. Ein CDAI >220 wurde als aktive Erkrankung definiert. Gemäß der deutschen Leitlinie kann bei einem CDAI >220 von einer mäßigen bis schweren Krankheitsaktivität ausgegangen werden (Hoffmann et al., 2008). Es wurden 23,7 % mit aktiver Erkrankung erfasst, die somit der Zielpopulation von Vedolizumab entsprechen. Patienten mit einem CDAI >450 machten in dieser Studie etwa 1,8 % aus, diese sind in der Gruppe mit aktiver Erkrankung enthalten. Da beide Studien unterschiedliche Skalen verwenden und die einzelnen Abstufungen der Skalen unterschiedlich gruppieren (leicht-mäßig vs. mäßig-schwer) lassen sich aus diesen Quellen keine verlässlichen Angaben zu den Anteilen der Zielpopulation von Vedolizumab bestimmen.

Auch in einer Analyse der Verordnungsdaten der AOK Hessen (Hein et al., 2014) wurden Schweregrade aus den Verschreibungen verschiedener Arzneimittelklassen ermittelt. Als Patienten mit „milder“ Krankheitsschwere wurden Patienten zusammengefasst, die im Jahr 2011 entweder keine medikamentöse Behandlung oder nur Verordnungen über 5-ASA-Präparate, intestinale Antiinfektiva oder Budesonid erhielten (88,71 %). „Moderate“ Krankheitsschwere wurde angenommen, wenn neben den Wirkstoffgruppen der Kategorie „mild“ zusätzlich Glukokortikoide zur systemischen Anwendung oder Immunsuppressiva verordnet wurden (8,26 %). Patienten wurden der Kategorie „schwer“ zugeordnet, wenn im Jahr 2011 Medikamente der Kategorie „moderat“ sowie TNF- α -Inhibitoren verordnet worden sind (3,03 %). Der Anteil der moderat bis schwer erkrankten Patienten mit Morbus Crohn ist demnach mit 11,29 % aller Patienten zu beziffern, was für 2014 auf 23.923 Patienten bzw. unter Berücksichtigung einer Unsicherheit in der Berechnung von ± 10 % auf 21.531-26.316 Patienten konkretisiert werden kann (Tabelle 3-17). Da jedoch bei Weitem nicht alle der moderat bis schwer erkrankten Morbus Crohn-Patienten auch auf ihre Vortherapie versagen oder Unverträglichkeiten entwickeln, ist diese Patientenzahl deutlich überschätzt und für die Quantifizierung der Vedolizumab-Zielpopulation nicht geeignet.

Es erscheint eher plausibel, die Größe der Zielpopulation von Vedolizumab unter Einbezug des Einsatzes von TNF- α -Inhibitoren im Anwendungsgebiet zu bestimmen. Die für Vedolizumab genannten Zulassungskriterien finden in gleicher Weise Anwendung auf alle TNF- α -Inhibitoren mit einer Zulassung für Morbus Crohn (Adalimumab, Infliximab) (Abbvie, 2013; MSD, 2013). Unter Beachtung dieser Kriterien ist die Zielpopulation für Vedolizumab identisch mit den zugelassenen Anwendungsgebieten für Adalimumab und Infliximab, abgesehen von Patienten, für die u.a. aufgrund einer Herzinsuffizienz (Klassen NYHA III/IV) die Gabe von TNF- α -Inhibitoren kontraindiziert ist, die jedoch für eine Behandlung mit Vedolizumab geeignet sind.

Die Größe der Zielpopulation für Vedolizumab wird demzufolge durch alle Patienten bestimmt, die für eine Behandlung mit einem TNF- α -Inhibitor in Frage kommen. Es wird dabei vorausgesetzt, dass alle Patienten in Übereinstimmung mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet behandelt werden, d. h. dass zunächst alle konventionellen Behandlungsoptionen patientenindividuell ausgeschöpft worden sind oder wegen Gegenanzeigen oder Nebenwirkungen nicht indiziert waren, bevor eine Behandlung mit einem TNF- α -Inhibitor begonnen wird (G-BA, 2014).

Arzneimittelverschreibungen in Verbindung mit Diagnosedaten sind aus großen Patientenkohorten verfügbar. Diese Kohorten können außerdem entsprechend ihrer Alters- und Geschlechtsverteilung zur Gesamtbevölkerung standardisiert werden und dienen so als zuverlässige Basis für Hochrechnungen für die deutsche GKV-Versichertenpopulation. Für dieses Dossier werden Analysen der gesamten Verschreibungen von zwei gesetzlichen Krankenversicherungen im Zeitraum 2008-2010 (Barmer GEK) bzw. 2011 (Hein et al., 2014) zugrunde gelegt.

In der Auswertung von 511 Patienten von Prenzler et al. (2011) erhielten 8,2 % der Patienten eine Behandlung mit einem TNF- α -Inhibitor, obwohl 23,7 % der Patienten eine mäßige bis schwere Krankheitsaktivität aufwiesen und somit für eine Behandlung in Frage kämen. Bei der Differenz könnte es sich um Patienten handeln, die bei Diagnosestellung eine mittelschwere bis schwere Krankheitsaktivität zeigten aber noch nicht alle Therapieoptionen ausgeschöpft haben oder auf konventionelle Therapien angesprochen haben und während des Beobachtungszeitraums noch keine leichte Krankheitsaktivität oder Remission erreicht haben. Weiterhin könnten Patienten betroffen sein, bei denen aus Kostengründen oder aufgrund von Bedenken bezüglich der Nebenwirkungen nicht auf TNF- α -Inhibitoren umgestellt wurde.

Die Studie zur Versorgungsforschung im „Kompetenznetz CED“ anhand von Querschnittsdaten zwischen 2006 und 2007 (Bokemeyer, 2007) ergab einen Anteil von 10 % an Patienten, die eine Therapie mit Infliximab erhielten. Da diese Daten nur auf einer kleinen, in Spezialpraxen behandelten Patientenpopulation beruhen, wurden zur weiteren Berechnung die Analyseergebnisse der Abrechnungsdaten der Barmer GEK herangezogen. Dazu wurden Patienten, die in zwei Quartalen eine ärztliche Diagnose von Morbus Crohn und eine entsprechende immunsuppressive Arzneimittelverordnung erhielten, analysiert. Mit TNF- α -Inhibitoren wurden dabei 5,0 % der Versicherten mit Morbus Crohn behandelt (Stallmach et al., 2012). Im Gegensatz zu der im „Kompetenznetz CED“ ermittelten Biologika-Rate ist bei

der Auswertung der Barmer GEK davon auszugehen, dass neben der spezialfachärztlichen Behandlung auch Verordnungen anderer Facharztgruppen repräsentativ einbezogen sind, so dass der in der Barmer GEK ermittelte Anteil der mit TNF- α -Inhibitoren behandelten Versicherten von 5,0 % als repräsentativere Berechnungsgrundlage anzunehmen ist. Da diese Angaben auf einer Datenbasis von 2010 beruhen und die Verordnung von TNF- α -Inhibitoren über die letzten Jahre zugenommen hat, wurde für die weitere Berechnung der Patientenzahlen eine Zunahme dieses Anteils der mit TNF- α -Inhibitoren behandelten Patienten auf 6,0 % der Gesamtpopulation der Morbus Crohn-Patienten angenommen.

Tabelle 3-17 Ableitung der Anzahl der (GKV-versicherten) Patienten in der Zielpopulation

Population	Faktor	Anzahl Patienten	Anzahl GKV-Patienten
Gesamtbevölkerung D (Statistisches Bundesamt, 2009)	100 %	80.716.000	
GKV-Population (Bundesministerium für Gesundheit, 2014)	86,6 %		69.861.000
geschätzte Prävalenz von Morbus Crohn Patienten ≥ 18 Jahre in Deutschland im Jahr 2014 basierend auf (Hein et al., 2014), davon		211.899 (190.709-233.089)	183.402 (165.062- 201.742)
Schweregrad mild	88,71 %	187.972 (169.174- 206.769)	162.692 (146.423- 178.962)
Schweregrad moderat	8,26 %	17.506 (15.756- 19.257)	15.152 (13.637-16.667)
Schweregrad schwer	3,03 %	6.421 (5.779- 7.063)	5.558 (5.002- 6.113)
Moderat bis schwer erkrankte Patienten mit Morbus Crohn ≥ 18 Jahre in Deutschland (Hein et al., 2014)	11,29 %	23.923 (21.531-26.316)	20.710 (18.639-22.780)
Anteil der mit TNF- α -Inhibitoren behandelten Morbus Crohn-Patienten (Stallmach et al., 2012) (Bokemeyer, 2007)	6 %	12.714 (11.443-13.985)	11.010 (9.909-12.111)

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, TNF- α : Tumornekrosefaktor- α

Ausgehend von einer Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2013 von 80.716.000 Personen (Statistisches Bundesamt, 2009) wird über eine Anzahl von 69.861.000 GKV-Versicherten (Bundesministerium für Gesundheit, 2014) eine Versicherungsquote von 86,6 % ermittelt. Eine aktuelle Untersuchung aus Verschreibungsdaten der AOK Hessen schätzt die Prävalenz des Morbus Crohn im Jahr 2011 auf 187.863 Erwachsene (Hein et al., 2014), extrapoliert auf das Jahr 2014 sind dies 211.899 (190.709-233.089) Erwachsene (Tabelle 3-15).

Unter der Annahme, dass ca. 6 % der Patienten mit TNF- α -Inhibitoren behandelt werden (Stallmach et al., 2012; Bokemeyer et al., 2013) und dass diese Biologika-Rate auch die maximale Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von Vedolizumab beschreibt, kann die

Vedolizumab-Zielpopulation auf 12.714 (11.443-13.985) Patienten geschätzt werden. Bei ca. 0,3 % der erwachsenen Morbus Crohn-Patienten liegt eine Herzinsuffizienz der Klassen NYHA III/IV vor. Diese Zahl ist sehr gering und im Vergleich zu der einkalkulierten Unsicherheit von ± 10 % in der Abschätzung der Größe der Zielpopulation vernachlässigbar. Auf eine Korrektur der Zielpopulation für bestehende Kontraindikationen wird daher verzichtet. Entsprechend einer GKV-Versichertenquote von 86,6 % ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 11.010 (9.909-12.111) Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Vedolizumab	Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Therapie vorliegt (Anti-TNF- α -naive Patienten)	nicht belegbar	8.808 (7.927-9.689)
Vedolizumab	Patienten, die auf einen TNF- α -Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Therapie vorliegt (Anti-TNF- α -Versager)	nicht quantifizierbar	2.202 (1.982-2.422)

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, TNF- α : Tumornekrosefaktor- α

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Zielpopulation teilt sich nach der zugelassenen Indikation in folgende Patientengruppen auf:

- Anti-TNF- α -naive Patienten
- Anti-TNF- α -Versager

Ergebnisse einer aktuellen Übersichtsarbeit haben ergeben, dass ca. 20 % der mit TNF- α -Inhibitoren behandelten Patienten ihr Ansprechen auf die Therapie verlieren (20-40 % in Studien, 10-20 % im tatsächlichen Versorgungskontext, (Ben-Horin et al., 2014)). Daraus ergibt sich für die Gruppe der Anti-TNF- α -naiven Patienten eine Größe von 8.808 (7.927-9.689), für die der Anti-TNF- α -Versager eine Größe von 2.202 (1.982-2.422) Patienten.

Für die Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten war in Modul M4B ein Zusatznutzen aus den vorhandenen Daten nicht belegbar. Für die Population der Anti-TNF- α -Versager war das Ausmaß des Zusatznutzens aus den vorliegenden Daten nicht quantifizierbar (siehe Modul M4B, Abschnitt 4.4.2).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Erstellung des Abschnitts 3.2 wurden die aktuellen und zur Behandlung von Morbus Crohn gültigen europäischen und deutschen Leitlinien herangezogen. Des Weiteren wurde auf in den Leitlinien erwähnte Quellen zurückgegriffen. Weiterhin wurden zur Beschreibung der Erkrankungen sowie des therapeutischen Bedarfs Übersichts- und Originalartikel mittels orientierender Recherchen gesucht. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt. Außerdem wurde auf interne Dokumente von Takeda zurückgegriffen.

Für Angaben zu den aufgeführten Wirkstoffen wurden die Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe verwendet und davon ausgehend in den medizinischen Datenbanken verfügbare Originalarbeiten und Übersichtsartikel in orientierenden Recherchen gesucht. Des Weiteren wurden pharmakologische Fachbücher herangezogen. Eine systematische bibliografische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Zur Beschreibung der Epidemiologie von Morbus Crohn und zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation wurde nach für Deutschland gültigen Datenquellen in medizinischen Datenbanken und auf den angegebenen Web-Seiten gesucht. Eine orientierende Recherche wurde auf <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> unter Verwendung der Begriffe „crohn“ und „prevalence“ und „germany“ bzw. „crohn“ und „incidence“ und „germany“ durchgeführt. Weiterhin wurde auf öffentlich verfügbare Daten des Statistischen Bundesamtes und des Bundesgesundheitsministeriums zurückgegriffen und eine von Takeda in Auftrag gegebene Analyse der Versichertendaten der AOK Hessen durch die PMV Forschungsgruppe herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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] Albert, J. G., Kotsch, J., Kostler, W., et al. 2008. Course of Crohn's disease prior to establishment of the diagnosis. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 46, 187-92.
- [3] aspen. 2013. Fachinformation Imurek. Stand: Dezember 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [4] AstraZeneca GmbH. 2013a. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Entocort rektal. Stand: September 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [5] AstraZeneca GmbH. 2013b. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Entocort Kapseln. Stand: September 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [6] Baert, F., Caprilli, R. & Angelucci, E. 2007. Medical therapy for Crohn's disease: top-down or step-up? *Digestive diseases*, 25, 260-6.
- [7] Baumgart, D. C. & Sandborn, W. J. 2007. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*, 369, 1641-57.
- [8] Baumgart, D. C. 2009. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Deutsches Arzteblatt international*, 106, 123-33.
- [9] Baumgart, D. C. & Sandborn, W. J. 2012. Crohn's disease. *Lancet*, 380, 1590-605.
- [10] Beaugerie, L., Seksik, P., Nion-Larmurier, I., et al. 2006. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 130, 650-6.
- [11] Beigel, F. 2013. Diganostik bei CED. In: OCHSENKÜHN, T. (Hrsg.) *Umdenken bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Der Bayrische Internist*. 33(1/2), 12-18.
- [12] Ben-Horin, S. & Chowers, Y. 2011. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 33, 987-95.
- [13] Ben-Horin, S., Kopylov, U. & Chowers, Y. 2014. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity reviews*, 13, 24-30.
- [14] Benchimol, E. I., Seow, C. H., Steinhart, A. H., et al. 2008. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD006792.
- [15] Bernell, O., Lapidus, A. & Hellers, G. 2000. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Annals of surgery*, 231, 38-45.
- [16] Bernstein, C. N., Blanchard, J. F., Houston, D. S., et al. 2001. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thrombosis and haemostasis*, 85, 430-4.
- [17] Bernstein, C. N., Wajda, A. & Blanchard, J. F. 2005. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*, 129, 827-36.
- [18] Bernstein, C. N., Wajda, A. & Blanchard, J. F. 2008. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 6, 41-5.

- [19] Best, W. R., Bechtel, J. M., Singleton, J. W., et al. 1976. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*, 70, 439-44.
- [20] Best, W. R. 2006. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflammatory bowel diseases*, 12, 304-10.
- [21] Blumenstein, I., Bock, H., Weber, C., et al. 2008. Health care and cost of medication for inflammatory bowel disease in the Rhein-Main region, Germany: a multicenter, prospective, internet-based study. *Inflammatory bowel diseases*, 14, 53-60.
- [22] Boffetta, P. 2008. Tobacco smoking and risk of bladder cancer. *Scandinavian journal of urology and nephrology. Supplementum*, 45-54.
- [23] Bokemeyer, B. 2007. CED-Behandlung in Deutschland. *Gastroenterologe*, 2, 447-55.
- [24] Bokemeyer, B., Hardt, J., Huppe, D., et al. 2013. Clinical status, psychosocial impairments, medical treatment and health care costs for patients with inflammatory bowel disease (IBD) in Germany: an online IBD registry. *Journal of Crohn's & colitis*, 7, 355-68.
- [25] Bouguen, G. & Peyrin-Biroulet, L. 2011. Surgery for adult Crohn's disease: what is the actual risk? *Gut*, 60, 1178-81.
- [26] Brandes, J. W. & Lorenz-Meyer, H. 1983. [Epidemiologic aspects of Crohn regional enterocolitis and ulcerative colitis in Marburg/Lahn (West Germany) between 1962 and 1975]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 21, 69-78.
- [27] 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.
- [28] Bundesministerium für Gesundheit. 2014. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juni 2014. Verfügbar: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2013Bund_Juli_2013.pdf [Aufgerufen am 04.06.2014].
- [29] Burisch, J., Jess, T., Martinato, M., et al. 2013. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's & colitis*, 7, 322-37.
- [30] Burisch, J., Pedersen, N., Cukovi, X. C. S., et al. 2014a. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*, 63, 588-97.
- [31] Burisch, J., Weimers, P., Pedersen, N., et al. 2014b. Health-related quality of life improves during one year of medical and surgical treatment in a European population-based inception cohort of patients with Inflammatory Bowel Disease - An ECCO-EpiCom study. *Journal of Crohn's & colitis*, in press.
- [32] Canavan, C., Abrams, K. R. & Mayberry, J. 2006. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 23, 1097-104.
- [33] Carbonnel, F., Jantchou, P., Monnet, E., et al. 2009. Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update. *Gastroenterologie clinique et biologique*, 33 Suppl 3, S145-57.
- [34] Chande, N., Tsoulis, D. J. & MacDonald, J. K. 2013. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4, CD000545.
- [35] 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.

- [36] Chouchana, L., Narjoz, C., Roche, D., et al. 2014. Interindividual variability in TPMT enzyme activity: 10 years of experience with thiopurine pharmacogenetics and therapeutic drug monitoring. *Pharmacogenomics*, 15, 745-57.
- [37] Cleynen, I. & Vermeire, S. 2012. Paradoxical inflammation induced by anti-TNF agents in patients with IBD. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 9, 496-503.
- [38] Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., et al. 2007. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, 132, 52-65.
- [39] Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Reinisch, W., et al. 2010. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine*, 362, 1383-95.
- [40] Cosnes, J., Cattan, S., Blain, A., et al. 2002. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 8, 244-50.
- [41] Cottone, M., Kohn, A., Daperno, M., et al. 2011. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 9, 30-5.
- [42] Crohn, B. B., Ginzburg, L. & Oppenheimer, G. D. 1932. Regional ileitis: A pathologic and clinical entity. *Journal of the American Medical Association*, 99, 1323-1329.
- [43] D'Haens, G., Bressler, B., Danese, S., et al. 2014. DOP082. Identified areas of need to enhance evidence-based inflammatory bowel disease management and patient care. *ECCO Congress Abstracts 2014* [Online], DOP Session 10 - Clinical practice. Verfügbar: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstract-s/abstracts-2014/item/dop082-identified-areas-of-need-to-enhance-evidence-based-inflammatory-bowel-disease-management-and-patient-care.html> [Aufgerufen am 12.06.2014].
- [44] Daiss, W., Scheurlen, M. & Malchow, H. 1989. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the county of Tübingen (West Germany). *Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement*, 170, 39-43; discussion 50-5.
- [45] Danese, S., Semeraro, S., Papa, A., et al. 2005. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG*, 11, 7227-36.
- [46] 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.
- [47] DIMDI. 2013. *ICD-10-GM Version 2013. Kapitel XI Krankheiten des Verdauungssystems (K00-K93)* [Online]. Adresse: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2013/block-k50-k52.htm> [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [48] DIMDI. 2014. *ICD-10-GM* [Online]. Adresse: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/index.htm> [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [49] 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].
- [50] Dr. Falk Pharma GmbH. 2012a. Fachinformation Salofalk 500 mg. Stand: April 2012. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].

- [51] Dr. Falk Pharma GmbH. 2012b. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Budenofalk 3 mg magensaftresistente Hartkapseln. Stand: Juni 2012. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [52] Dr. Falk Pharma GmbH. 2012c. Fachinformation Azafalk 75 mg Filmtabletten, Azafalk 100 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2012. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [53] Duricova, D., Pedersen, N., Elkjaer, M., et al. 2010. Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based studies. *Inflammatory bowel diseases*, 16, 347-53.
- [54] EFCCA. 2011. IMPACT Crohn's and Ulcerative Colitis Patient Life Impact Survey. First full results – November 2011 Country Report - Germany. Verfügbar: <http://efcca-solutions.net/country.php> [Aufgerufen am 11.04.2014].
- [55] Farraye, F. A., Odze, R. D., Eaden, J., et al. 2010. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 138, 746-74, 774 e1-4; quiz e12-3.
- [56] Farrokhyar, F., Swarbrick, E. T. & Irvine, E. J. 2001. A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 36, 2-15.
- [57] Feagan, B. G., Rochon, J., Fedorak, R. N., et al. 1995. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *The New England journal of medicine*, 332, 292-7.
- [58] Fraser, A. G., Orchard, T. R. & Jewell, D. P. 2002. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut*, 50, 485-9.
- [59] Fuller-Thomson, E. & Sulman, J. 2006. Depression and inflammatory bowel disease: findings from two nationally representative Canadian surveys. *Inflammatory bowel diseases*, 12, 697-707.
- [60] G-BA 2014. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderungen 2013-B-126; 2013-B-127. Vedolizumab zur Behandlung des Morbus Crohn; Vedolizumab zur Behandlung der Colitis Ulcerosa.
- [61] Gasche, C., Scholmerich, J., Brynskov, J., et al. 2000. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflammatory bowel diseases*, 6, 8-15.
- [62] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2014a. *Durchschnittliches Zugangsalter bei Renten wegen verminderter Erwerbsfähigkeit in der Gesetzlichen Rentenversicherung. Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Geschlecht, 1. Diagnose (ICD-10), Rentenversicherungszweig (Geschlecht: weiblich)* [Online]. Adresse: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=20594736&nummer=183&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=8019213 [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [63] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2014b. *Durchschnittliches Zugangsalter bei Renten wegen verminderter Erwerbsfähigkeit in der Gesetzlichen Rentenversicherung. Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Geschlecht, 1. Diagnose (ICD-10), Rentenversicherungszweig (Geschlecht: männlich)* [Online]. Adresse: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=20594736&nummer=183&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=8019213 [Aufgerufen am 02.06.2014].

- [64] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2014c. *Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner (Arbeitsunfähigkeitsfälle, Arbeitsunfähigkeitsfälle je 100.000 Pflichtmitglieder, Arbeitsunfähigkeitstage, Arbeitsunfähigkeitstage je 100.000 Pflichtmitglieder, Tage je Fall)*. Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Geschlecht, ICD-10 [Online]. Adresse: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=89268273&nummer=683&p_sprache=D&p_indsp=999999999&p_aid=77092251 [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [65] Goebell, H., Dirks, E. & Förster, S. 1994. A prospective analysis of the incidence and prevalence of Crohn's disease in an urban population in Germany. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 6, 1039-1046.
- [66] Gollop, J. H., Phillips, S. F., Melton, L. J., 3rd, et al. 1988. Epidemiologic aspects of Crohn's disease: a population based study in Olmsted County, Minnesota, 1943-1982. *Gut*, 29, 49-56.
- [67] Graff, L. A., Walker, J. R. & Bernstein, C. N. 2009. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflammatory bowel diseases*, 15, 1105-18.
- [68] Halfvarson, J., Bodin, L., Tysk, C., et al. 2003. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology*, 124, 1767-73.
- [69] Halme, L., Paavola-Sakki, P., Turunen, U., et al. 2006. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG*, 12, 3668-72.
- [70] Hanauer, S. B., Feagan, B. G., Lichtenstein, G. R., et al. 2002. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*, 359, 1541-9.
- [71] Hanauer, S. B. 2006. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory bowel diseases*, 12 Suppl 1, S3-9.
- [72] Hanauer, S. B., Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., et al. 2006. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*, 130, 323-33; quiz 591.
- [73] Harvey, R. F. & Bradshaw, J. M. 1980. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*, 1, 514.
- [74] Hein, R., Köster, I. & Schubert, I. 2012. V.30: Schätzung der Prävalenz von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in Deutschland auf der Basis von GKV-Daten. 7. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie. *Populationen und Patienten: Epidemiologie als Brücke in eine gesunde Zukunft*. 26.-29. September 2012 Regensburg.
- [75] Hein, R., Köster, I., Küpper-Nybelen, J., et al. 2014. Bericht Takeda Pharma Vertrieb GmbH - Epidemiologie, Versorgung und Kostenschätzung für Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Modul 1: Administrative Prävalenzschätzungen.
- [76] Henriksen, M., Jahnsen, J., Lygren, I., et al. 2007. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol*, 42, 602-10.
- [77] Heyman, M. B., Kirschner, B. S., Gold, B. D., et al. 2005. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *The Journal of pediatrics*, 146, 35-40.
- [78] Ho, G. T., Chiam, P., Drummond, H., et al. 2006. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 24, 319-30.

- [79] 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.
- [80] Hoivik, M. L., Moum, B., Solberg, I. C., et al. 2013. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. *Gut*, 62, 368-75.
- [81] Howaldt, S. & Borchardt, J. 2013. Der Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen informiert - Schwerpunktpraxis für CED: Versorgungsqualität vor und während der Betreuung. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 51, 1206-8.
- [82] Iborra, M., Beltran, B., Bastida, G., et al. 2011. Infliximab and adalimumab-induced psoriasis in Crohn's disease: a paradoxical side effect. *Journal of Crohn's & colitis*, 5, 157-61.
- [83] Jess, T., Gamborg, M., Matzen, P., et al. 2005. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *The American journal of gastroenterology*, 100, 2724-9.
- [84] Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R. K., et al. 2012. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 491, 119-24.
- [85] Karwowski, C. A., Keljo, D. & Szigethy, E. 2009. Strategies to improve quality of life in adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 15, 1755-64.
- [86] Kaser, A., Zeissig, S. & Blumberg, R. S. 2010. Inflammatory bowel disease. *Annual review of immunology*, 28, 573-621.
- [87] Kaser, A. 2013. Ursachen von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. In: OCHSENKÜHN, T. (Hrsg.) *Umdenken bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Der Bayerische Internist*. 33(1/2), 6-10.
- [88] Kruis, W., Katalinic, A., Klugmann, T., et al. 2013. Predictive factors for an uncomplicated long-term course of Crohn's disease: a retrospective analysis. *Journal of Crohn's & colitis*, 7, e263-70.
- [89] Kurina, L. M., Goldacre, M. J., Yeates, D., et al. 2001. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *Journal of epidemiology and community health*, 55, 716-20.
- [90] Lakatos, L., Pandur, T., David, G., et al. 2003. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World journal of gastroenterology : WJG*, 9, 2300-7.
- [91] Lakatos, P. L., Szamosi, T. & Lakatos, L. 2007. Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World journal of gastroenterology : WJG*, 13, 6134-9.
- [92] Lange, K. & Stallmach, A. 2014. Morbus Crohn - Erstdiagnose und Verlauf. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 139, 714-717.
- [93] Langholz, E. 2010. Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 3, 77-86.
- [94] Levy, C. & Tremaine, W. J. 2002. Management of internal fistulas in Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 8, 106-11.
- [95] Lewis, J. D., Gelfand, J. M., Troxel, A. B., et al. 2008. Immunosuppressant medications and mortality in inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*, 103, 1428-35; quiz 1436.

- [96] Lichtenstein, G. R., Yan, S., Bala, M., et al. 2004. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *The American journal of gastroenterology*, 99, 91-6.
- [97] Loffler, A. & Glados, M. 1993. [Data on the epidemiology of Crohn disease in the city of Cologne]. *Medizinische Klinik*, 88, 516-9.
- [98] Loftus, E. V., Jr., Schoenfeld, P. & Sandborn, W. J. 2002. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 16, 51-60.
- [99] Loftus, E. V., Jr. 2004. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 126, 1504-17.
- [100] Lopez, A., Mounier, M., Bouvier, A. M., et al. 2014. Increased Risk of Acute Myeloid Leukemias and Myelodysplastic Syndromes in Patients Who Received Thiopurine Treatment for Inflammatory Bowel Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*.
- [101] Louis, E., Collard, A., Oger, A. F., et al. 2001. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*, 49, 777-82.
- [102] Louis, E., Lofberg, R., Reinisch, W., et al. 2013. Adalimumab improves patient-reported outcomes and reduces indirect costs in patients with moderate to severe Crohn's disease: results from the CARE trial. *Journal of Crohn's & colitis*, 7, 34-43.
- [103] Lüllmann, H., Mohr, K. & Hein, L. 2008. Therapie mit Glucocorticoiden. *Taschenatlas Pharmakologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 6. Auflage, 226-229.
- [104] McDonald, J. W., Tsoulis, D. J., Macdonald, J. K., et al. 2012. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12, CD003459.
- [105] McLeod, R. S., Wolff, B. G., Steinhart, A. H., et al. 1997. Risk and significance of endoscopic/radiological evidence of recurrent Crohn's disease. *Gastroenterology*, 113, 1823-7.
- [106] 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].
- [107] mibe GmbH Arzneimittel. 2012. Fachinformation Prednisolon JENAPHARM. Stand: September 2012. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 04.06.2014].
- [108] Millennium Pharmaceuticals Inc. 2012. FINAL CLINICAL STUDY REPORT C13007: A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease.
- [109] Molodecky, N. A., Soon, I. S., Rabi, D. M., et al. 2012. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 142, 46-54 e42; quiz e30.
- [110] Monteleone, G. & Caprioli, F. 2010. T-cell-directed therapies in inflammatory bowel diseases. *Clinical science*, 118, 707-15.
- [111] Moser, G., Tillinger, W., Sachs, G., et al. 1995. Disease-related worries and concerns: a study on out-patients with inflammatory bowel disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 7, 853-8.

- [112] 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.
- [113] Mountifield, R., Bampton, P., Prosser, R., et al. 2009. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflammatory bowel diseases*, 15, 720-5.
- [114] MSD. 2013. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [115] Mudter, J. & Neurath, M. F. 2003. Die Rolle von Zytokinen in der Pathogenese und Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*, 46, 217-24.
- [116] Mudter, J. & Neurath, M. F. 2007. Apoptosis of T cells and the control of inflammatory bowel disease: therapeutic implications. *Gut*, 56, 293-303.
- [117] Munkholm, P., Langholz, E., Davidsen, M., et al. 1995. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 30, 699-706.
- [118] Munkholm, P. 1997. Crohn's disease--occurrence, course and prognosis. An epidemiologic cohort-study. *Danish medical bulletin*, 44, 287-302.
- [119] Olaison, G., Smedh, K. & Sjødahl, R. 1992. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut*, 33, 331-5.
- [120] Ordas, I., Eckmann, L., Talamini, M., et al. 2012a. Ulcerative colitis. *Lancet*, 380, 1606-19.
- [121] Ordas, I., Mould, D. R., Feagan, B. G., et al. 2012b. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 91, 635-46.
- [122] Ott, C., Obermeier, F., Thiel, S., et al. 2008. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 20, 917-23.
- [123] 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.
- [124] Papa, A., Mocci, G., Scaldaferri, F., et al. 2009. New therapeutic approach in inflammatory bowel disease. *European review for medical and pharmacological sciences*, 13 Suppl 1, 33-5.
- [125] Parrish, J. A. 2005. Immunosuppression, skin cancer, and ultraviolet A radiation. *The New England journal of medicine*, 353, 2712-3.
- [126] Pedersen, N., Duricova, D., Elkjaer, M., et al. 2010. Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: meta-analysis of population-based cohort studies. *The American journal of gastroenterology*, 105, 1480-7.
- [127] Peyrin-Biroulet, L., Loftus, E. V., Jr., Colombel, J. F., et al. 2010. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *The American journal of gastroenterology*, 105, 289-97.
- [128] Peyrin-Biroulet, L., Loftus, E. V., Jr., Colombel, J. F., et al. 2011. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflammatory bowel diseases*, 17, 471-8.

- [129] Peyrin-Biroulet, L., Harmsen, W. S., Tremaine, W. J., et al. 2012. Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *The American journal of gastroenterology*, 107, 1693-701.
- [130] Pfizer. 2013. Fachinformation Azulfidine. Stand: August 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [131] Prenzler, A., Bokemeyer, B., von der Schulenburg, J. M., et al. 2011. Health care costs and their predictors of inflammatory bowel diseases in Germany. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*, 12, 273-83.
- [132] Rennard, S. I., Fogarty, C., Kelsen, S., et al. 2007. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 175, 926-34.
- [133] Repiso, A., Alcantara, M., Munoz-Rosas, C., et al. 2006. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: prevalence and related factors. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 98, 510-7.
- [134] Rutgeerts, P., Geboes, K., Vantrappen, G., et al. 1990. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 99, 956-63.
- [135] Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Hanauer, S. B., et al. 2002. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 122, 512-30.
- [136] Sandborn, W. J., Hanauer, S. B., Rutgeerts, P., et al. 2007. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*, 56, 1232-9.
- [137] Sands, B. E., Arsenault, J. E., Rosen, M. J., et al. 2003. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *The American journal of gastroenterology*, 98, 2712-8.
- [138] Sands, B. E. 2004. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*, 126, 1518-32.
- [139] Sartor, R. B. 2006. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature clinical practice. Gastroenterology & hepatology*, 3, 390-407.
- [140] Schnitzler, F. 2013. Therapie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED). In: OCHSENKÜHN, T. (Hrsg.) *Umdenken bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Der Bayerische Internist. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen*.
- [141] Schoepfer, A. M., Trummel, M., Seeholzer, P., et al. 2008. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflammatory bowel diseases*, 14, 32-9.
- [142] Schoepfer, A. M., Dehlavi, M. A., Fournier, N., et al. 2013. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate. *The American journal of gastroenterology*, 108, 1744-53; quiz 1754.
- [143] Schröder, O., Naumann, M., Shastri, Y., et al. 2007. Prospective evaluation of faecal neutrophil-derived proteins in identifying intestinal inflammation: combination of parameters does not improve diagnostic accuracy of calprotectin. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 26, 1035-42.
- [144] Seiderer-Nack, J. 2013. Sicherheit der medikamentösen Therapie bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. In: OCHSENKÜHN, T. (Hrsg.) *Umdenken bei Morbus Crohn*

- und Colitis ulcerosa. Der Bayerische Internist. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen.* 33(1/2), 28-40.
- [145] Shivananda, S., Lennard-Jones, J., Logan, R., et al. 1996. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*, 39, 690-7.
 - [146] Siegenthaler & Blum 2006. Spezielle Pathophysiologie. In: SIEGENTHALER & BLUM (Hrsg.) Klinische Pathophysiologie. *Georg Thieme Verlag KG*. 9, 838-49.
 - [147] Silverberg, M. S., Satsangi, J., Ahmad, T., et al. 2005. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*, 19 Suppl A, 5A-36A.
 - [148] Silverstein, M. D., Loftus, E. V., Sandborn, W. J., et al. 1999. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology*, 117, 49-57.
 - [149] Sokol, H. & Beaugerie, L. 2009. Inflammatory bowel disease and lymphoproliferative disorders: the dust is starting to settle. *Gut*, 58, 1427-36.
 - [150] Solberg, I. C., Vatn, M. H., Hoie, O., et al. 2007. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 5, 1430-8.
 - [151] Stallmach, A., Häuser, W., L'hoest, H., et al. 2012. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung. In: REPSCHLÄGER, U., SCHULTE, C. & OSTERKAMP, N. (Hrsg.) BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell. Beiträge und Analysen. 286-309. Verfügbar: <http://www.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Versicherte/Rundum-gutversichert/Infothek/Wissenschaft-Forschung/Publicationen/Gesundheitswesen-aktuell-2012/13-Stallmach-Marschall-2012,property=Data.pdf> [Aufgerufen am 30.05.2014].
 - [152] Statistisches Bundesamt. 2009. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Begleitmaterial zur Pressekonferenz am 18. November 2009 in Berlin. Verfügbar: https://www.destatis.de/DE/Publicationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204099004.pdf?__blob=publicationFile [Aufgerufen am 04.06.2014].
 - [153] Takeda 2014. Fachinformation ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2014.
 - [154] Targownik, L. E. & Bernstein, C. N. 2013. Infectious and malignant complications of TNF inhibitor therapy in IBD. *The American journal of gastroenterology*, 108, 1835-42, quiz 1843.
 - [155] Teva. 2008. Fachinformation Azathioprin Teva 50 mg Tabletten. Stand: Juni 2008. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
 - [156] Thomson, A. B., Gupta, M. & Freeman, H. J. 2012. Use of the tumor necrosis factor-blockers for Crohn's disease. *World journal of gastroenterology : WJG*, 18, 4823-54.
 - [157] Timmer, A., Breuer-Katschinski, B. & Goebell, H. 1999. Time trends in the incidence and disease location of Crohn's disease 1980-1995: a prospective analysis in an urban population in Germany. *Inflammatory bowel diseases*, 5, 79-84.

- [158] Timmer, A. 2009. Epidemiologie der CED. In: HOFFMANN, J. C., KROESEN, A. J. & KLUMP, B. (Hrsg.) *Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage*. Stuttgart, New York: Thieme. 8-19.
- [159] ucb. 2010. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) DIPENTUM 500 mg Tabletten. Stand: August 2010. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [160] 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.
- [161] Van Assche, G., Dignass, A., Panes, J., et al. 2010. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & colitis*, 4, 7-27.
- [162] Van Assche, G., Vermeire, S., Ballet, V., et al. 2012. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut*, 61, 229-34.
- [163] Velayos, F. S. & Sandborn, W. J. 2007. Positioning biologic therapy for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Current gastroenterology reports*, 9, 521-7.
- [164] Veloso, F. T., Carvalho, J. & Magro, F. 1996. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *Journal of clinical gastroenterology*, 23, 29-34.
- [165] Vermeire, S., van Assche, G. & Rutgeerts, P. 2007. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 25, 3-12.
- [166] von Roon, A. C., Reese, G., Teare, J., et al. 2007. The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Diseases of the colon and rectum*, 50, 839-55.
- [167] Xavier, R. J. & Podolsky, D. K. 2007. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 448, 427-34.
- [168] 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.
- [169] Yang, Y. X. & Lichtenstein, G. R. 2002. Corticosteroids in Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*, 97, 803-23.
- [170] Yarur, A. J., Deshpande, A. R., Sussman, D. A., et al. 2013. Serum Adalimumab Levels and Antibodies Correlate with Endoscopic Intestinal Inflammation and Inflammatory Markers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*, Volume 9, 6.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
zu bewertende Therapie: Vedolizumab				
Vedolizumab	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich; nach Induktionsbehandlung alle 8 Wochen	im ersten Jahr: 8 in folgenden Jahren: 6	1
	Teilpopulation mit nachlassendem Ansprechen	kontinuierlich; nach nachlassendem Ansprechen alle 4 Wochen	bis zu 13	1
Vergleichstherapien:				
Adalimumab	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich; nach Induktionsbehandlung alle 2 Wochen	im ersten Jahr: 27 in folgenden Jahren : 26	1
	Teilpopulation mit Wirkverlust	kontinuierlich; nach Wirkverlust wöchentlich	bei Dosiserhöhung nach Wirkverlust: bis zu 52	1
Infliximab	Teilpopulation mit Erhaltungstherapie	kontinuierlich; nach Induktionsbehandlung alle 8 Wochen (Erhaltungstherapie)	im ersten Jahr: 8 in folgenden Jahren : 6	1
	Teilpopulation mit Wiederholungstherapie	Induktionsbehandlung, Wiederholungsbehandlungen (je nach Symptomatik)	variabel	1
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Vedolizumab wird in einer Dosis von 300 mg als intravenöse Infusion zur Einleitung der Behandlung, anschließend nach 2 und 6 Wochen und dann alle 8 Wochen verabreicht.

Einige Patienten, bei denen das Ansprechen nachlässt, profitieren möglicherweise von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 300 mg Vedolizumab alle 4 Wochen (Takeda, 2014).

Daraus ergibt sich im ersten Jahr eine Anzahl von 8 Infusionen (Behandlungsintervall 8 Wochen) bzw. bei nachlassendem Ansprechen maximal 13 Infusionen (Behandlungsintervall 4 Wochen), da zunächst das Ansprechen in mindestens einem 8-Wochen-Intervall getestet werden wird. Bei fortgesetzter Behandlung sind dies in den folgenden Jahren 6 bzw. bis zu 13 Behandlungen.

Adalimumab wird in einer initialen Dosis von 80 mg subkutan und anschließend 40 mg jede zweite Woche subkutan injiziert (Abbvie, 2013). Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich kann die Dosis auf 160 mg in Woche 0 (als 4 Injektionen à 40 mg an einem Tag oder mit jeweils 2 Injektionen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und 80 mg in Woche 2 erhöht werden. Dies entspricht einer Behandlungsanzahl von 27 Behandlungen im ersten Jahr und 26 Behandlungen in den folgenden Jahren. Patienten, bei denen ein Wirkverlust eintritt, können von einer Verkürzung des Dosierungsintervalls auf 40 mg pro Woche profitieren (Abbvie, 2013). Dies entspricht dann einer maximalen Anzahl von 52 Behandlungen pro Jahr.

Infliximab wird in einer Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion zur Einleitung der Behandlung, anschließend nach 2 und 6 Wochen und dann entweder alle 8 Wochen (Erhaltungstherapie), oder erst bei Wiederauftreten der Krankheitssymptomatik innerhalb von 16 Wochen nach letzter Gabe in einer Dosis von 5 mg/kg alle 8 Wochen (Wiederholungstherapie) verabreicht. Daraus ergibt sich für die Erhaltungstherapie im ersten Jahr eine Anzahl von 8 Behandlungen. Bei fortgesetzter Behandlung sind dies in den folgenden Jahren 6 Infusionen (MSD, 2013). Für die Wiederholungstherapie variiert die Anzahl der Behandlungen im 8-wöchigen Rhythmus in Abhängigkeit von der Symptomatik und kann im Rahmen dieses Dossiers nicht näher bestimmt werden. Die Anzahl der Behandlungen einer kontinuierlichen Erhaltungstherapie wird dabei nicht erreicht. Sowohl in der Erhaltungstherapie als auch in der Wiederholungstherapie können Patienten mit Wirkverlust unter 5 mg/kg Infliximab von einer Dosiserhöhung auf 10 mg/kg Körpergewicht profitieren (MSD, 2013).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-19). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
zu bewertende Therapie: Vedolizumab			
Vedolizumab	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	6 bis 8
	Teilpopulation mit nachlassendem Ansprechen	kontinuierlich	Bis zu 13
Vergleichstherapien:			
Adalimumab	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	26 bis 27
	Teilpopulation mit Wirkverlust	kontinuierlich	Bis zu 52
Infliximab	Teilpopulation mit Erhaltungstherapie	kontinuierlich	6 bis 8
	Teilpopulation mit Wiederholungstherapie	Induktionsbehandlung, Wiederholungsbehandlungen (je nach Symptomatik)	variabel
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	
zu bewertende Therapie: Vedolizumab				1. Jahr	Folgejahr
Vedolizumab	gesamte Zielpopulation	6 bis 13	300 mg	2.400 mg bei Dosisanpassung: 3.900 mg	2.100 mg
				gewichtetes Mittel: 2.775 mg	3.900 mg
Vergleichstherapien:				1. Jahr	Folgejahr
Adalimumab	gesamte Zielpopulation	26 bis 52	40-160 mg	1.080 mg (372 DDD) bei Dosisanpassung: 2.080 mg (717 DDD)	1.040 mg (359 DDD)
				gewichtetes Mittel: 1.338 mg (462 DDD)	2.080 mg (717 DDD)
Infliximab	gesamte Zielpopulation	6 bis 8	5 mg/kg KG, bei Wirkverlust Wechsel auf 10 mg/kg KG möglich	2.953 mg (787 DDD) Bei Dosisanpassung: 5.906 mg (1.575 DDD)	2.215 mg (591 DDD)
				berechnet nach Verordnungen: durchschnittlich 2,587 mg (690 DDD)	

DDD: Defined Daily Dose, KG: Körpergewicht

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Vedolizumab

Eine DDD liegt für Vedolizumab noch nicht vor. Eine Dosierung entsprechend den Vorschriften der Fachinformation ergibt im Fall eines dauerhaften Ansprechens einen Bedarf von 8 Einheiten (à 300 mg) im ersten Jahr und 6 Einheiten in den folgenden Jahren. Bei Dosisanpassung aufgrund einer nachlassenden Wirkung erhöht sich der Verbrauch auf 13 Einheiten pro Jahr. Daraus folgen ein Verbrauch von 2.400 mg im ersten Jahr und 2.100 mg in den Folgejahren bzw. bei Dosisanpassung von 3.900 mg im ersten Jahr und in den Folgejahren.

Diese Berechnung geht davon aus, dass bei Patienten, die eine Dosisanpassung benötigen, diese sofort nach der Induktionsphase und einem ersten 8-wöchigen Behandlungsintervall beginnt. Tatsächlich wird dies selten der Fall sein, da eine Dosisanpassung in vielen Fällen nach einem Nachlassen des Ansprechens erst zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen wird. Deshalb beinhaltet die Angabe des Verbrauchs für Patienten mit Dosisanpassung im ersten Jahr eine Überschätzung des tatsächlichen Verbrauchs. Ebenfalls nicht berücksichtigt bleibt die Möglichkeit, bei dauerhaft gutem Ansprechen die Dosis wieder zu reduzieren.

Über längere Zeiträume wird davon ausgegangen, dass bei Morbus Crohn ca. 75 % der Patienten in einem 8-wöchigen und 25 % der Patienten in einem 4-wöchigen Rhythmus behandelt werden. Diese Schätzung beruht auf Studiendaten der klinischen Erprobung von Vedolizumab. In der Studie C13007 brachen 38 % der Patienten, die in der Erhaltungsphase mit Vedolizumab in 8-wöchigem Rhythmus behandelt wurden, die Studie wegen Nicht-Ansprechens vorzeitig ab ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012a), zus. Tab 14.1.1.2AM). Demnach werden 62 % weiterhin im 8-wöchigen Dosierungsintervall behandelt. In der Anschlussstudie C13008 erzielten 54,4 % der Patienten, die zuvor in dem Behandlungsarm mit 8-wöchiger Vedolizumab-Gabe randomisiert waren und wegen unzureichender Wirksamkeit abgebrochen hatten, ein klinisches Ansprechen nach 26 Wochen unter einer Behandlung mit erhöhter, 4-wöchiger Dosierungsfrequenz ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012b), Tab. 11-29). Dementsprechend wird der Anteil von Patienten mit 4-wöchigem Dosierungsintervall auf 20,7 % der Ausgangspopulation berechnet. Bei Patienten die auch unter 4-wöchiger Gabe von Vedolizumab ohne klinisches Ansprechen blieben, wurde die Behandlung nicht fortgeführt. Längerfristig wird so ein Verhältnis von 75 % Patienten mit 8-wöchigem und 25 % Patienten mit 4-wöchigem Dosierungsintervall geschätzt. Entsprechend gewichtete Mittelwerte bestimmen den Jahresdurchschnittsverbrauch somit auf 2.760 mg im ersten Jahr und 2.460 mg in den Folgejahren. Gesicherte Daten zum tatsächlichen Verhältnis von Patienten mit 8- bzw. 4-wöchigem Dosierungsintervall werden sich erst aus Beobachtungsstudien der klinischen Praxis ergeben.

In der klinischen Versorgung werden bei Patienten mit normalem Dosierungsintervall im ersten Jahr 8 Einzeldosen à 300 mg, verbraucht. In den Folgejahren sind dies 7 Einzeldosen. Patienten mit angepasstem, 4-wöchigem Dosierungsintervall benötigen im ersten Jahr und in den Folgejahren bis zu 13 Einzeldosen.

Für die weiteren Berechnungen wird deshalb für das erste Jahr ein gewichtetes Mittel von 9,25 Einzeldosen und in den Folgejahren ein gewichtetes Mittel von 8,5 Einzeldosen als Verbrauch von Vedolizumab angenommen.

Adalimumab:

Für Adalimumab ist eine DDD von 2,9 mg hinterlegt (DIMDI, 2014). Entsprechend der Fachinformation ergibt sich bei Patienten, die dauerhaft gut auf die Behandlung ansprechen, im ersten Jahr ein Verbrauch von 80 mg (2x40 mg) und 40 mg (Induktionsphase) plus 24x40 mg (Erhaltungsphase), insgesamt 1.080 mg oder ca. 372 DDD. In den Folgejahren werden 26x40 mg, insgesamt 1.040 mg oder ca. 359 DDD verbraucht.

Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis auf 160 mg in Woche 0 (Dosis kann als 4 Injektionen innerhalb eines Tages oder als 2 Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden) und 80 mg in Woche 2 erhöht werden, was den Verbrauch im ersten Behandlungsjahr um 120 mg oder ca. 41 DDD erhöht. Angaben zum Anteil der Patienten, für die eine solche forcierte Induktionsphase erforderlich ist, liegen nicht vor. Zur Berechnung des Verbrauchs kann diese Vorschrift daher nur zur Darstellung einer möglichen Obergrenze verwendet werden. Die weitere Bestimmung des Verbrauchs unter Vernachlässigung der forcierten Induktion stellt somit eine Unterschätzung dar.

Patienten mit Wirkverlust unter Adalimumab und einer darauffolgenden Erhöhung des Dosierungsintervalls auf wöchentliche Gaben verbrauchen im ersten Jahr 2.080 mg oder ca. 717 DDD und in den Folgejahren ebenfalls 2.080 mg. Für Patienten mit Morbus Crohn und Behandlung mit Adalimumab wird in 34 % der Fälle eine Dosiserhöhung aufgrund unzureichender Wirkung beobachtet (66 % bleiben auf dem 2-wöchigen Dosierungsintervall). Von Patienten, die mit erhöhter Dosis behandelt wurden, sprachen 67 % auf die Therapie an (Baert et al., 2013). Die verbleibenden 33 % brachen die Adalimumab Behandlung ab. Es kann deshalb geschätzt werden, dass der Anteil an Patienten, die Adalimumab in einwöchigem Rhythmus erhalten, bei ca. 23 % ($34 \% \times 0,67$) der Ausgangspopulation liegt. Wird der Berechnung des Verbrauchs ein gewichtetes Mittel aus beiden Patientengruppen im Verhältnis 66:23 zugrunde gelegt, ergeben sich im ersten Jahr ein Verbrauch von 1.338 mg (462 DDD) und in den Folgejahren ein Verbrauch von 1.309 mg (451 DDD).

Diese Berechnung geht davon aus, dass bei Patienten, die eine Dosisanpassung benötigen, diese sofort nach der Induktionsphase der Behandlung beginnt. Tatsächlich wird dies kaum der Fall sein, da gemäß Dosierungsanleitung in der Fachinformation zunächst eine Behandlung mit einem Dosierungsintervall von zwei Wochen vorgesehen ist. Deshalb beinhaltet die Angabe des Verbrauchs für Patienten mit Dosisanpassung im ersten Jahr eine

Überschätzung des tatsächlichen Verbrauchs. Weiterhin nicht berücksichtigt ist die Möglichkeit, bei dauerhaft gutem Ansprechen die Dosis wieder zu reduzieren.

In der klinischen Versorgung werden für die Induktionsbehandlung (1x80 mg und 1x40 mg) eine halbe Packung à 6x40 mg Adalimumab benötigt (3x40 mg). Patienten, die mit dem Ziel einer schnelleren Induktion mit der höheren Dosierung von 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 behandelt werden, benötigen für die Induktionsbehandlung eine Packung à 6x40 mg Adalimumab. Bei Patienten mit 2-wöchigem Dosierungsintervall werden darüber hinaus im ersten Jahr weitere 24 Einzeldosen à 40 mg (4 Packungen à 6x40 mg Adalimumab), bei Patienten mit wöchentlichem Dosierungsintervall weitere 49 Einzeldosen à 40 mg (8,16 Packungen à 6x40 mg Adalimumab) verbraucht. Dies ergibt im ersten Behandlungsjahr

- für Patienten, die eine Induktionsbehandlung mit 80/40 mg Adalimumab erhalten haben und anschließend die Erhaltungstherapie zweiwöchentlich fortführen, 4,5 Packungen à 6x40 mg Adalimumab,
- für Patienten, die eine Induktionsbehandlung mit 160/80 mg Adalimumab erhalten haben und anschließend die Erhaltungstherapie zweiwöchentlich fortführen, 5 Packungen à 6x40 mg Adalimumab,
- für Patienten, die eine Induktionsbehandlung mit 80/40 mg Adalimumab erhalten haben und die Erhaltungstherapie wöchentlich fortführen, 8,66 Packungen à 6x40 mg Adalimumab und
- für Patienten, die eine Induktionsbehandlung mit 160/80 mg Adalimumab erhalten haben und die Erhaltungstherapie wöchentlich fortführen, 9,16 Packungen à 6x40 mg Adalimumab.

In den Folgejahren sind dies für die zweiwöchentliche 4,33 bzw. für die wöchentliche Erhaltungstherapie 8,66 Packungen à 6x40 mg Adalimumab.

Für die weiteren Berechnungen werden für das erste Jahr ein aus den Patientengruppen von 2-wöchigem und einwöchigem Behandlungsintervall im Verhältnis 66:23 gewichtetes Mittel von 5,58 Packungen im ersten Jahr und ein gewichtetes Mittel von 5,45 Packungen in den Folgejahren als Verbrauch von Adalimumab angenommen. Dies lässt den erhöhten Verbrauch durch einen unbekannten Anteil von Patienten mit beschleunigter Induktion unberücksichtigt und stellt somit eine Unterschätzung dar.

Infliximab:

Für Infliximab ist eine DDD von 3,75 mg hinterlegt (DIMDI, 2014). Nach der Fachinformation wird Infliximab entsprechend des Körpergewichts des Patienten (5 mg/kg) dosiert (MSD, 2013). Zur Berechnung des durchschnittlichen Verbrauchs wurde deshalb aus einer deutschlandspezifischen Studie zur Versorgung von CED-Patienten (Blumenstein et al., 2008) das Durchschnittsgewicht von Morbus Crohn-Patienten ermittelt. Dazu wurde von 367 ambulant behandelten Patienten mit einem Durchschnittsgewicht von 77 kg und 200 stationär

behandelten Patienten mit einem Durchschnittsgewicht von 68 kg ein gewichtetes Mittel von 73,83 kg ($\pm 23,72$ SD) berechnet. Dies zugrunde gelegt, ergibt sich bei der Normaldosierung von 5 mg/kg eine durchschnittliche Einzeldosis von 369,15 mg oder 98,4 DDD. Bei 8 Behandlungen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 2.953 mg Infliximab oder 787 DDD, in den Folgejahren bei 6 Behandlungen pro Jahr ein Verbrauch von 2.215 mg Infliximab oder 591 DDD. Da die Einzeldosen aus Durchstechflaschen à 100 mg bereitet werden, werden entsprechend pro Behandlung 4 Durchstechflaschen, im ersten Jahr 32 Durchstechflaschen oder 6,4 Packungen Infliximab und in den Folgejahren 24 Durchstechflaschen oder 4,8 Packungen verbraucht.

Für die dosiseskalierte Erhaltungstherapie mit 10 mg Infliximab pro kg Körpergewicht verdoppeln sich diese Mengen auf 738,3 mg pro Behandlung oder ca. 197 DDD. Damit werden im ersten Jahr 5.906 mg oder 1.575 DDD und in den Folgejahren pro Jahr 4.430 mg bzw. 1.181 DDD eingesetzt. Dies entspricht einem maximal möglichen Verbrauch von 12,8 Packungen im ersten Jahr und 9,6 Packungen in den Folgejahren.

Diese Berechnungen sind mit verschiedenen Unsicherheiten behaftet. So ist nur die kontinuierliche Behandlung berücksichtigt (Erhaltungstherapie), während Patienten mit von Behandlungspausen unterbrochenen Therapieschemata (Wiederholungstherapie) nicht einberechnet werden, was zu einer Überschätzung des Verbrauchs führt. Außerdem bleibt der Zeitpunkt einer möglichen Dosiserhöhung auf 10 mg/kg Körpergewicht, wie sie die Fachinformation bei nachlassender oder unzureichender Wirkung vorsieht, bzw. eine Dosisreduktion z.B. wegen Nebenwirkungen, unberücksichtigt.

Eine aktuelle Analyse zur Versorgung von Patienten mit Morbus Crohn im Zeitraum 2011 bis 2013 (Medimed GmbH, 2012) berichtet über eine quartalsweise Auswertung der Verordnungen einen durchschnittlichen Verbrauch von 7,7 mg Infliximab/Tag bei einer Spanne von 2,19 mg/Tag bei einer Verordnung im Quartal bis zu 20,82 mg/Tag bei vier Verordnungen in einem Quartal. Wird von einer repräsentativen Zusammensetzung der Stichprobe hinsichtlich Körpergewicht, Therapieschema und Dosisverteilung (5 mg/kg vs. 10 mg/kg) ausgegangen, so lässt sich daraus ein mittlerer Verbrauch von 429 mg pro Behandlung (bezogen auf eine Infusion/8 Wochen) und 2.587 mg/Patient und Jahr oder 690 DDD errechnen. Diese Berechnung unterschätzt jedoch tendenziell den Verbrauch, da Patienten, die nicht über das volle Quartal behandelt werden mit einem zu niedrigen durchschnittlichen Tagesverbrauch erscheinen.

In der klinischen Versorgung werden die Einzeldosen aus Durchstechflaschen à 100 mg bereitet. Je nach Körpergewicht muss dabei mit mehr oder weniger Verwurf gerechnet werden. Zur Verbrauchsberechnung in diesem Dossier wird für die durchschnittliche Einzeldosis von 423 mg daher mit einem Verbrauch von 5 Durchstechflaschen gerechnet. Pro Jahr (6 Behandlungen) bedeutet dies ein Verbrauch von 6 Packungen à 5x100 mg Infliximab.

Da bei der Behandlung mit Infliximab durch die Abhängigkeit der Dosierung vom Körpergewicht und der Dosisstärke z.T. stark variieren, sind in Tabelle 3-26, entsprechend den laut Fachinformation zugelassenen Dosierungsschemata, beispielhaft Werte für einen

Patienten mit 60 kg Körpergewicht und einer Dosierungsstärke von 5 mg/kg zur Abbildung einer minimalen Dosierung sowie für einen Patienten mit 130 kg Körpergewicht und einer Dosierungsstärke von 10 mg/kg zur Darstellung eines maximalen Verbrauchs dargestellt. Für die Berechnung der Kosten auf der Ebene der GKV-Population (Tabelle 3-27) wurden die oben beschriebenen durchschnittlichen Verbrauchswerte zugrunde gelegt.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Vedolizumab (Entyvio®) 1 Durchstechflasche/Pckg. mit 300 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	4.305,60	4.061,18
Adalimumab (Humira®) z.B. 6 Fertigspritzen à 40 mg/Pckg., N3	5.231,36	4.934,07
Infliximab (Remicade®) 5 Durchstechflaschen/Pckg. à 100 mg	4.674,97	4.409,45

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, Pckg.: Packung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Apothekenabgabepreise wurden der Lauer-Taxe entnommen. Dabei wurden die zum Erreichen des gewünschten Dosierungsschemas günstigsten Packungsgrößen berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.3.2). Die der GKV entstehenden Kosten wurden berechnet durch Berücksichtigung der nach § 130 SGB V, Abs. 1 gültigen Rabatte (Herstellerrabatt 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (ApU), Apothekenrabatt € 1,80).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
zu bewertende Therapie:				
Vedolizumab	gesamte Zielpopulation	keine	-	-
Vergleichstherapien:				
Adalimumab	gesamte Zielpopulation	keine	-	-
Infliximab	gesamte Zielpopulation	keine	-	-

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Fachinformation zu Vedolizumab beschreibt als Kontraindikationen aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalie-Virus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z. B. die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML). Als notwendige GKV-Leistungen können somit diagnostische Verfahren in Frage kommen, die vor der Behandlung mit Vedolizumab die genannten Erkrankungen ausschließen (z. B. Tuberkulin-Test, Anti-Cytomegalie-Virus-Titer-Bestimmung, Blutbild usw.). Da dieselben Infektionen gleichfalls bei den Vergleichstherapien als Kontraindikationen gelten, sind die damit verbundenen Kosten nicht als zusätzliche Kosten zu sehen und bleiben deshalb in diesem Dossier zur Berechnung der Kosten unberücksichtigt.

Für Adalimumab und Infliximab wird als weitere Kontraindikation mittelschwere bis schwere Herzinsuffizienz angegeben (NYHA III/IV, (Abbvie, 2013; MSD, 2013)), bei leichter Herzinsuffizienz (NYHA I/II) wird eine genaue Überwachung vorgeschrieben. Für dieses Dossier wird davon ausgegangen, dass diese Erkrankungen vor einer möglichen Behandlung bekannt sind und deshalb weitere diagnostische Maßnahmen nicht erforderlich sind.

Für Vedolizumab und Infliximab entstehen gegebenenfalls Kosten für Infusionsmaterialien. Da diese in den Fachinformationen nicht genau spezifiziert sind und in bisherigen Verfahren zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln zur Infusion nicht veranschlagt wurden, bleiben sie auch hier unberücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
keine	-

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Kosten an.

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-24 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-16 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-18 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Vedolizumab	gesamte Zielpopulation	keine	-	-
Adalimumab	gesamte Zielpopulation	keine	-	-
Infliximab	gesamte Zielpopulation	keine	-	-

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-18) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Die in der Fachinformation vorgeschriebene Dosierung des zu bewertenden Arzneimittels sowie der Vergleichstherapien variiert z.T. mit dem therapeutischen Ansprechen (Vedolizumab, Adalimumab) bzw. mit dem Körpergewicht und dem Ansprechen der Patienten (Infliximab). Daraus ergeben sich unterschiedliche Verbrauchsmengen und entsprechend unterschiedliche Kosten. Tabelle 3-26 beschreibt die Spannen von Mindest- und Höchstwerten der Jahrestherapiekosten auf Patientenebene berechnet auf eine Erhaltungstherapie ohne Berücksichtigung der Induktionsphase. Da Infliximab direkt proportional zum Körpergewicht dosiert wird, sind absolute Grenzwerte nicht ermittelbar. Es werden deshalb zur Darstellung der Jahrestherapiekosten bei zulassungskonformer Dosierungsspanne die Kosten eines Patienten bei einer Dosierung von 5 mg/kg und 60 kg Körpergewicht als minimale Dosierung und eines Patienten bei einer Dosierung von 10 mg/kg und 130 kg Körpergewicht als oberer Grenzwert dargestellt.

Tabelle 3-26: Spannen der Jahrestherapiekosten für die GKV auf Patientenebene für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie – Minimal- und Maximalwerte für die Kosten einer Erhaltungstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Erhaltungstherapie ohne Berücksichtigung der Induktionsphase)	
zu bewertende Therapie:		mindestens:	höchstens:
Vedolizumab	gesamte Zielpopulation	28.428,26 ^a	52.795,34 ^b
Vergleichstherapien:			
Adalimumab	gesamte Zielpopulation	21.364,52 ^c	42.729,04 ^d
Infliximab	gesamte Zielpopulation	18.519,71 ^e	80.252,09 ^f
^a Vedolizumab in 8-wöchigem Dosierungsintervall ^b Vedolizumab in 4-wöchigem Dosierungsintervall ^c Adalimumab in 2-wöchigem Dosierungsintervall ^d Adalimumab in 1-wöchigem Dosierungsintervall ^e Infliximab bei einer Dosierung von 5 mg/kg und 60 kg Körpergewicht ^f Infliximab bei einer Dosierung von 10 mg/kg und 130 kg Körpergewicht			

Die aus variierendem Ansprechen bzw. unterschiedlichem Körpergewicht resultierenden unterschiedlichen Therapiekosten auf der patientenindividuellen Ebene wurden bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten auf Populationsebene durch das Bestimmen anteilmäßig gewichteter Mittelwerte für die verschiedenen Therapien berücksichtigt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-27 und dem nachfolgenden Text dargestellt.

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro		Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a, b}	
zu bewertende Therapie:		1. Jahr	Folgejahre	1. Jahr	Folgejahre
Vedolizumab	gesamte Zielpopulation	37.565,92 ^c	34.520,03 ^c	413.600.724	380.065.530
	Anti-TNF- α - naive Patienten	37.565,92 ^c	34.520,03 ^c	330.880.579	304.052.424
	Anti-TNF- α - Versager	37.565,92 ^c	34.520,03 ^c	82.720.145	76.013.106
Vergleichstherapien:					
Adalimumab	gesamte Zielpopulation	27.507,71 ^d	26.885,69 ^d	302.859.908	296.011.409
	Anti-TNF- α - naive Patienten	27.507,71 ^d	26.885,69 ^d	242.287.926	236.809.127
	Anti-TNF- α - Versager	27.507,71 ^d	26.885,69 ^d	60.571.982	59.202.282
Infliximab	gesamte Zielpopulation	28.220,51 - 56.441,02 ^e	21.165,38 - 42.330,77 ^e	310.707.823 - 621.415.646 ^e	233.030.867 - 466.061.735 ^e
		26.456,73 ^f		291.288.584 ^f	
		Anti-TNF- α - naive Patienten	28.220,51 - 56.441,02 ^e	21.165,38 - 42.330,77 ^e	248.566.258 - 497.132.517 ^e
	26.456,73 ^f		233.030.867 ^f		
	Anti-TNF- α - Versager		28.220,51 - 56.441,02 ^e	21.165,38 - 42.330,77 ^e	62.141.565 - 124.283.129 ^e
		26.456,73 ^f		58.257.717 ^f	

^a Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-18 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

^b Populationswerte auf volle Euro gerundet.

^c gewichtetes Mittel aus Patienten, die Vedolizumab in 8-wöchigem oder 4-wöchigem Dosisintervall erhalten.

^d gewichtetes Mittel aus Patienten, die Adalimumab in 2-wöchigem oder einwöchigem Dosisintervall erhalten.

^e Spanne aus kontinuierlicher Therapie mit 5 mg/kg und 10 mg/kg berechnet nach Fachinformation.

^f berechnet aus den durchschnittlichen Verordnungen einer Stichprobe von Morbus Crohn-Patienten über 2 Jahre (Medimed GmbH, 2012)

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, TNF- α : Tumornekrosefaktor- α

Als Grundlage zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Angaben zum Verbrauch auf der Ebene der benötigten Packungen aus Abschnitt 3.3.2 und die entsprechenden Kosten pro Packung aus Tabelle 3-22 verwendet. Populationskosten wurden auf volle Euro gerundet.

Vedolizumab:

Zur Berechnung der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten wurde ein gewichtetes Mittel aus Patienten, die Vedolizumab in 8-wöchigem Dosierungsintervall (8 Packungen, 32.489,44 €, 75 %) und in 4-wöchigem Dosierungsintervall (13 Packungen, 52.795,34 €, 25 %) erhalten gebildet. Daraus ergibt sich im ersten Jahr ein durchschnittlicher Bedarf von 9,25 Packungen und Kosten von 37.565,92 €/Jahr. Bezogen auf die gesamte Zielpopulation sind dies 413.600.724 €/Jahr. Davon entfallen 330.880.579 € auf die Behandlung von Anti-TNF- α -naiven Patienten (80 %) und 82.720.145 € auf die Behandlung von Anti-TNF- α -Versagern (20 %) (Ben-Horin et al., 2014).

In den Folgejahren beträgt der durchschnittliche Bedarf 8,5 Packungen/Patient und Jahr (7 Packungen bei 8-wöchigem Dosierungsintervall und 13 Packungen bei 4-wöchigem Dosierungsintervall). Daraus ergeben sich Kosten von 34.520,03 €/Jahr. Für die gesamte Zielpopulation sind dies 380.065.530 €, die sich in 304.052.424 € für die Gruppe der Anti-TNF- α -naiven Patienten und 76.013.106 € für die Gruppe der Anti-TNF- α -Versagern aufteilen.

Adalimumab:

Zur Berechnung der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten wurde ein gewichtetes Mittel aus Patienten mit 2-wöchigem Dosisintervall und Patienten mit einwöchigem Dosisintervall (Baert et al., 2013) im Verhältnis 66:23 gebildet (siehe auch Abschnitt 3.3.2). Für das erste Behandlungsjahr ergeben sich so Kosten in Höhe von 27.507,71 € pro Patient und Jahr. Bezogen auf die gesamte Zielpopulation sind dies 302.859.908 €, wovon 242.287.926 € auf die Gruppe der Anti-TNF- α -naiven Patienten und 60.571.982 € auf die Gruppe der Anti-TNF- α -Versagern entfallen.

In den Folgejahren entstehen im gewichteten Mittel Kosten von 26.885,69 € pro Patient und Jahr und 296.011.409 € für die gesamte GKV-Zielpopulation (Anti-TNF- α -naive Patienten: 236.809.127 €, Anti-TNF- α -Versager: 59.202.282 €).

Infliximab:

Für die Behandlung mit Infliximab wurde zunächst eine Spanne aus einer kontinuierlichen Erhaltungstherapie von jeweils 5 und 10 mg/kg Körpergewicht, bezogen auf ein Durchschnittsgewicht von 73,83 kg (siehe Abschnitt 3.3.2) zugrunde gelegt. Daraus ergeben sich im ersten Jahr Therapiekosten von 28.220,51 - 56.441,02 € und in den Folgejahren von 21.165,38 - 42.330,77 €. Bezogen auf die gesamte Zielpopulation sind dies im ersten Jahr 310.707.823 - 621.415.646 €, wovon 248.566.258 - 497.132.517 € auf die Gruppe der Anti-TNF- α -naiven Patienten und 62.141.565 - 124.283.129 € auf die Gruppe der Anti-TNF- α -Versagern entfallen.

In den Folgejahren entstehen im gewichteten Mittel Kosten von 21.165,38 - 42.330,77 € pro Patient und Jahr und 233.030.867 - 466.061.735 € für die gesamte GKV-Zielpopulation (Anti-TNF- α -naive Patienten: 186.424.694 - 372.849.388 €, Anti-TNF- α -Versager: 46.606.173 - 93.212.347 €).

Als alternative Darstellung wurde eine auf Versorgungsdaten aus dem Jahr 2012 beruhende Verbrauchsberechnung zugrunde gelegt (siehe Abschnitt 3.3.2, (Medimed GmbH, 2012)). Daher wurden die Kosten hier nicht getrennt nach erstem und Folgejahren ausgewiesen. Es werden 6 Packungen/Patient und Jahr benötigt und so Kosten von 26.456,73 € verursacht. Für die gesamte Zielpopulation ergeben sich Kosten von 291.288.584 € (Anti-TNF- α -naive Patienten: 233.030.867 €, Anti-TNF- α -Versager: 58.257.717 €).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anwendung von Vedolizumab wird überwiegend ambulant erfolgen.

Die Behandlung mit Vedolizumab ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiven schweren Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalie-Virus, Listeriose und opportunistischen Infektionen, wie z. B. PML. Diese Erkrankungen sind selten und bei der Berechnung der Größe der Zielpopulation durch die Verwendung der Patientenpopulation, die TNF- α -Inhibitoren erhält und so den selben Kontraindikationen unterliegt, berücksichtigt worden (s.u.).

Vedolizumab ist im Allgemeinen gut verträglich und die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse ist gering (siehe Modul 4B, Tabelle 4-43).

Vedolizumab ist für die Behandlung einer Patientenpopulation vorgesehen, die gegenwärtig in der Regel mit verschiedenen TNF- α -Inhibitoren behandelt wird. Vedolizumab greift aber durch seinen von TNF- α -Inhibitoren unterschiedlichen Wirkmechanismus spezifisch in die Endzündungsreaktion des Darmes ein (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Es wird erwartet, dass Vedolizumab dadurch eine hohe Akzeptanz bei Patienten und behandelnden Ärzten genießen wird.

Wie in den Vergleichstherapien treten bei der Behandlung mit Vedolizumab bei einem bestimmten Anteil der Patienten Wirkverlust ein, oder eine Wirkung tritt nicht ein. Patienten, bei denen das Ansprechen nachlässt, profitieren möglicherweise von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 300 mg Vedolizumab alle vier Wochen. Bei Patienten mit Morbus Crohn sollte die Fortsetzung der Therapie sorgfältig überdacht werden, wenn bis Woche 14 kein therapeutischer Nutzen zu beobachten ist.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da die Berechnung der Zielpopulation von Vedolizumab über die Population der mit TNF- α -Inhibitoren behandelten Patienten erfolgte und für diese Patienten die gleichen Kontraindikationen gelten, wird aufgrund von Kontraindikationen keine weitere Verminderung der Vedolizumab Patientenpopulation erfolgen und keine Minderung der Therapiekosten entstehen.

In den vorliegenden Berechnungen wird eine dauerhafte Behandlung mit Vedolizumab entweder in einem 8-wöchigen oder einem 4-wöchigen Dosierungsintervall zugrunde gelegt. Letzteres stellt eine Überschätzung des Verbrauchs dar, da Patienten für eine Zeit zunächst in 8-wöchigem Rhythmus behandelt werden und nur bei unzureichender Wirkung auf den 4-wöchigen Rhythmus wechseln. Der Zeitpunkt des Wechsels ist dabei patientenindividuell unterschiedlich. Je später die Umstellung erfolgt, desto weniger Vedolizumab wird verbraucht und es entstehen entsprechend geringere Kosten. Aus klinischen Studien wird der Anteil der Patienten, die im Laufe der Behandlung auf einen 4-wöchigen Rhythmus wechseln auf 20 % geschätzt.

Die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von Wirkverlust oder Nicht-Ansprechen wird nach den klinischen Studien über einen längeren Zeitraum auf ca. 17 % der Patienten geschätzt: In der Studie C13007 zeigten ca. 62 % der Patienten klinische Remission. Patienten, bei denen Wirkverlust eintrat, konnten in einer Open-label-Extensionsphase Vedolizumab in 4-wöchigem Dosierungsintervall erhalten. Von diesen Patienten erreichte ca. 54 % eine klinische Remission; bei Patienten, die ohne Remission blieben wurde die Behandlung nicht fortgeführt. Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass ca. 17 % der Patienten die Behandlung wegen Nicht-Ansprechen oder Wirkverlust beenden (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012b). Eine signifikante Verminderung der Therapiekosten kann dadurch erwartet werden. Diese genau zu beziffern ist allerdings kaum möglich, da ein Wirkverlust je nach Krankheitsausprägung und patientenindividuell nach unterschiedlichen Behandlungszeiträumen eintreten kann.

Die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen betragen in der Studie C13007 zwischen 10,7 und 11,5 % (siehe Modul 4A, Tabelle 4-43). Eine entsprechende Verringerung der Jahrestherapiekosten kann angenommen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Beschreibung der Behandlungsmodi und des Verbrauchs des zu bewertenden Arzneimittels und der Vergleichstherapien wurde auf die jeweiligen Fachinformationen zurückgegriffen.

Wo die Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichtes erfolgt (Infliximab) wurde auf eine durch eine orientierende Literaturrecherche identifizierte Studie zur Behandlung von Patienten mit CED in der Rhein-Main-Region und eine von Takeda beauftragte Analyse von Verschreibungsdaten zurückgegriffen.

Die Berechnung zur anteilmäßigen Verteilung von Patienten mit verkürztem Dosierungsintervall wurde bei Vedolizumab auf Studiendaten des pharmazeutischen Unternehmers gestützt, bei Adalimumab auf eine aktuelle Studie zur Dosiseskalation. Diese wurde durch eine orientierende Literaturrecherche identifiziert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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] Baert, F., Glorieus, E., Reenaers, C., et al. 2013. Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort of Crohn's patients. *Journal of Crohn's & colitis*, 7, 154-60.
- [3] Ben-Horin, S., Kopylov, U. & Chowers, Y. 2014. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity reviews*, 13, 24-30.
- [4] Blumenstein, I., Bock, H., Weber, C., et al. 2008. Health care and cost of medication for inflammatory bowel disease in the Rhein-Main region, Germany: a multicenter, prospective, internet-based study. *Inflammatory bowel diseases*, 14, 53-60.
- [5] DIMDI. 2014. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014. Verfügbar: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2014/atc-ddd-amtlich-2014.pdf> [Aufgerufen am 30.05.2014].
- [6] Medimed GmbH 2012. Analyse von Verwaltungsdaten für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa auf Basis des Longitudinal Patient Data Panel
- [7] Millennium Pharmaceuticals Inc. 2012a. FINAL CLINICAL STUDY REPORT C13007: A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease.
- [8] Millennium Pharmaceuticals Inc. 2012b. INTERIM CLINICAL STUDY REPORT C13008 (Results Through 16 July 2012) - A Phase 3, Open-label Study to Determine the Long-term Safety and Efficacy of Vedolizumab (MLN0002) in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease.
- [9] MSD. 2013. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [10] Takeda 2014. Fachinformation ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2014.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Fachinformation zu Vedolizumab (Takeda, 2014) benennt folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:

„Anwendungsgebiete

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.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Entyvio[®] sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn verfügt. Den Patienten sollte die Gebrauchsinformation und die spezielle Hinweiskarte ausgehändigt werden.

Dosierung

Colitis ulcerosa

Die empfohlene Dosierung von 300 mg Entyvio[®] wird als intravenöse Infusion zur Einleitung der Behandlung, nach zwei und sechs Wochen und dann alle acht Wochen verabreicht.

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa sollte die Fortsetzung der Therapie sorgfältig überdacht werden, wenn bis Woche 10 keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind.

Einige Patienten, bei denen das Ansprechen nachlässt, profitieren möglicherweise von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 300 mg Entyvio[®] alle vier Wochen.

Bei Patienten, die auf die Behandlung mit Entyvio[®] angesprochen haben, können Kortikosteroide nach der üblichen Vorgehensweise reduziert und/oder abgesetzt werden.

Erneute Behandlung:

Wenn die Therapie unterbrochen wurde und es erforderlich ist, die Behandlung mit Entyvio[®] neu zu beginnen, kann eine Verabreichung alle vier Wochen erwogen werden. In klinischen Studien wurden die Behandlungspausen bis zu einem Jahr ausgedehnt. Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Vedolizumab wurde die Wirksamkeit ohne erkennbare Zunahme der Nebenwirkungen oder infusionsbedingten Reaktionen zurückgewonnen.

Morbus Crohn

Die empfohlene Dosierung von 300 mg Entyvio[®] wird als intravenöse Infusion zur Einleitung der Behandlung, nach zwei und sechs Wochen und dann alle acht Wochen verabreicht.

Patienten mit Morbus Crohn, die nicht angesprochen haben, profitieren möglicherweise von einer Dosis Entyvio[®] in Woche 10. Bei Patienten, die ansprechen, wird die Therapie ab Woche 14 alle acht Wochen weitergeführt. Bei Patienten mit Morbus Crohn sollte die Therapie nicht weitergeführt werden, wenn bis Woche 14 keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind. Einige Patienten, bei denen das Ansprechen nachlässt, profitieren möglicherweise von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 300 mg Entyvio[®] alle vier Wochen.

Bei Patienten, die auf die Behandlung mit Entyvio[®] angesprochen haben, können die Kortikosteroide nach der üblichen Vorgehensweise reduziert und/oder abgesetzt werden.

Erneute Behandlung:

Wenn die Therapie unterbrochen wurde und es erforderlich ist, die Behandlung mit Entyvio[®] neu zu beginnen, kann eine Verabreichung alle vier Wochen erwogen werden. In klinischen Studien wurden die Behandlungspausen bis zu einem Jahr ausgedehnt. Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Vedolizumab wurde die Wirksamkeit ohne erkennbare Zunahme der Nebenwirkungen oder infusionsbedingten Reaktionen zurückgewonnen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vedolizumab bei Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung für ältere Patienten ist nicht erforderlich. Populationspharmakokinetische Analysen zeigten keinen Einfluss des Alters.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Entyvio[®] wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Dosisempfehlungen können nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Entyvio[®] ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Vor der intravenösen Verabreichung muss es rekonstituiert und weiter verdünnt werden, für Anweisungen siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Entyvio[®] wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht. Die Patienten sollten während und nach der Infusion überwacht werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z. B. PML.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alle Patienten müssen während jeder Infusion kontinuierlich überwacht werden. Für die ersten zwei Infusionen müssen sie auch für etwa zwei Stunden nach Abschluss der Infusion auf Anzeichen und Symptome einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion überwacht werden. Für alle nachfolgenden Infusionen müssen die Patienten für etwa eine Stunde nach Abschluss der Infusion beobachtet werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

In klinischen Studien wurden infusionsbedingte Reaktionen (IR) und Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, deren Schweregrad in den meisten Fällen mild bis mittelschwer war.

Wenn eine schwere IR, anaphylaktische Reaktion oder andere schwere Reaktion auftritt, muss die Verabreichung von Entyvio[®] sofort beendet und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden (z. B. Adrenalin und Antihistaminika).

Wenn eine mild bis mittelschwer ausgeprägte IR auftritt, kann die Infusionsrate verlangsamt oder unterbrochen werden und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Sobald die mild bis mittelschwer ausgeprägte IR nachlässt, kann die Infusion fortgesetzt werden. Bei Patienten mit mild bis mittelschwer ausgeprägter IR auf Vedolizumab in der Anamnese

sollten die Ärzte vor der nächsten Infusion eine Vorbehandlung (z. B. mit Antihistaminika, Hydrocortison und/oder Paracetamol) in Betracht ziehen, um die Risiken zu minimieren.

Infektionen

Vedolizumab ist ein Integrin-Antagonist mit selektiver Wirkung im Gastrointestinaltrakt, bei dem keine systemische immunsuppressive Aktivität nachgewiesen wurde.

Die Ärzte sollten das möglicherweise erhöhte Risiko für opportunistische Infektionen oder Infektionen, gegen die der Darm als schützende Barriere dient, kennen. Bei Patienten mit aktiven, schweren Infektionen darf die Behandlung mit Entyvio® nicht eingeleitet werden, bis die Infektionen unter Kontrolle sind, und die Ärzte sollten in Betracht ziehen, die Behandlung bei solchen Patienten abzusetzen, bei denen sich während der Langzeitbehandlung mit Entyvio® eine schwere Infektion entwickelt. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Vedolizumab bei Patienten mit einer kontrollierten chronischen schweren Infektion oder einer Vorgeschichte von wiederkehrenden schweren Infektionen in Betracht gezogen wird. Die Patienten sollten vor, während und nach der Behandlung engmaschig auf Infektionen überwacht werden. Entyvio® ist bei Patienten mit aktiver Tuberkulose kontraindiziert. Vor Beginn der Behandlung mit Vedolizumab müssen die Patienten nach den lokalen Richtlinien auf Tuberkulose untersucht werden.

Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss eine geeignete Behandlung mit Tuberkulostatika unter Einhaltung der lokalen Richtlinien eingeleitet werden, bevor eine Behandlung mit Vedolizumab begonnen wird. Bei Patienten, bei denen unter einer Vedolizumab-Therapie eine Tuberkulose diagnostiziert wird, muss die Vedolizumab-Therapie unterbrochen werden, bis die Tuberkulose-Infektion abgeklungen ist.

Unter Therapie mit einigen Integrin-Antagonisten und einigen systemischen Immunsuppressiva wurde eine PML beobachtet, eine seltene und oft tödliche verlaufende opportunistische Infektion, die durch das John Cunningham (JC)-Virus verursacht wird. Durch die Bindung an das $\alpha_4\beta_7$ -Integrin auf Lymphozyten, die in die Darmwand eindringen, übt Vedolizumab eine immunsuppressive Wirkung auf den Darm aus. Bei gesunden Probanden wurden zwar keine systemischen immunsuppressiven Wirkungen nachgewiesen, bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind die systemischen Auswirkungen auf das Immunsystem jedoch nicht bekannt.

In klinischen Studien mit Vedolizumab wurden keine Fälle von PML berichtet; das medizinische Fachpersonal sollte jedoch Patienten unter Vedolizumab auf jedes neue Auftreten bzw. jede Verschlechterung von neurologischen Symptomen, die in den Schulungsmaterialien für Ärzte beschrieben werden, überwachen und bei deren Auftreten eine Überweisung an einen Neurologen in Betracht ziehen. Den Patienten muss ein Patientenpass ausgehändigt werden. Wenn PML vermutet wird, muss die Behandlung mit Vedolizumab unterbrochen werden, und wenn sich die Diagnose bestätigt, muss die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.

Krebserkrankungen

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn besteht ein erhöhtes Malignitätsrisiko. Immunmodulatorische Arzneimittel können das Malignitätsrisiko erhöhen.

Vorangegangene und gleichzeitige Behandlung mit Biologika

Für Vedolizumab sind für Patienten, die zuvor mit Natalizumab oder Rituximab behandelt wurden, keine Daten aus klinischen Studien vorhanden. Falls die Anwendung von Entyvio® in dieser Patientengruppe in Betracht gezogen wird, sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Patienten, die zuvor Natalizumab erhielten, sollten, wenn es der klinische Zustand des Patienten zulässt, in der Regel mindestens 12 Wochen warten, bevor eine Therapie mit Entyvio® eingeleitet wird.

Über die gleichzeitige Anwendung von biologischen Immunsuppressiva mit Vedolizumab stehen keine Daten aus klinischen Studien zur Verfügung. Daher wird die Verwendung von Entyvio® bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Lebendimpfstoffe und orale Impfstoffe

In einer Placebo-kontrollierten Studie an gesunden Probanden reduzierte eine Einzeldosis von 750 mg Vedolizumab bei Personen, die intramuskulär mit drei Dosen eines rekombinanten Hepatitis-B-Oberflächen-Antigens geimpft wurden, nicht die schützende Immunität gegen Hepatitis-B-Viren. Bei mit Vedolizumab behandelten Patienten wurden nach Einnahme eines oralen Impfstoffes mit inaktivierten Cholera-Bakterien niedrigere Serokonversionsraten beobachtet. Die Auswirkungen auf andere orale oder nasale Impfstoffe sind unbekannt. Es wird empfohlen, allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Entyvio® alle Impfungen nach den aktuellen Impfeempfehlungen zu verabreichen. Patienten, die mit Vedolizumab behandelt werden, können weiterhin Impfungen mit inaktivierten oder abgetöteten Impfstoffen erhalten. Es gibt keine Daten über Sekundärübertragungen von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die Vedolizumab erhalten. Die Verabreichung von Grippe-Impfstoff sollte per Injektion nach der üblichen klinischen Praxis erfolgen. Andere Lebendvakzine sollten unter der Behandlung mit Vedolizumab nur angewendet werden, wenn der Nutzen eindeutig die Risiken überwiegt.

Die Induktion einer Remission bei Morbus Crohn

Die Induktion der Remission bei Morbus Crohn kann bei einigen Patienten bis zu 14 Wochen dauern. Die Gründe hierfür sind nicht vollständig bekannt, und hängen möglicherweise mit dem Wirkmechanismus zusammen. Dies sollte berücksichtigt werden, insbesondere bei Patienten mit schwerer aktiver Erkrankung, die zuvor nicht mit TNF α -Antagonisten behandelt wurden.

Die explorativen Subgruppen-Analysen der klinischen Studien weisen für Morbus Crohn darauf hin, dass Vedolizumab bei Patienten ohne gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden weniger wirksam zur Induktion einer Remission bei Morbus Crohn sein

könnte, als bei den Patienten, die gleichzeitig Kortikosteroide einnehmen (unabhängig von gleichzeitig verabreichten Immunmodulatoren).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Vedolizumab wurde bei erwachsenen Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn unter gleichzeitiger Behandlung mit Kortikosteroiden, Immunmodulatoren (Azathioprin, 6-Mercaptopurin und Methotrexat) und Aminosalizylaten untersucht. Populationspharmakokinetische Analysen deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung solcher Mittel keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Vedolizumab hatte. Die Wirkung von Vedolizumab auf die Pharmakokinetik von häufig gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln wurde nicht untersucht.

Impfungen

Lebendimpfstoffe und insbesondere oral verabreichte Lebendimpfstoffe sollten während einer Behandlung mit Entyvio® nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Gebärfähigen Frauen wird nachdrücklich empfohlen, zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden und diese mindestens 18 Wochen nach der letzten Gabe von Entyvio® fortzuführen.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Vedolizumab bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität.

Entyvio® darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko für die Mutter und den Föten eindeutig überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vedolizumab in die Muttermilch übergeht oder nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird.

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Vedolizumab in die Milch übergeht.

Da mütterliche Antikörper (IgG) in die Muttermilch übergehen, wird empfohlen, entweder das Stillen zu unterbrechen oder die Behandlung mit Entyvio® zu unterbrechen bzw. darauf zu

verzichten. Dabei sollte sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Wirkungen von Vedolizumab auf die menschliche Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien wurden die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität nicht formell untersucht.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Entyvio[®] hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen, da bei einer kleinen Anzahl der Patienten Schwindel berichtet wurde.

Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung der Nebenwirkungen basiert auf den Erfahrungen aus den klinischen Studien und wird nach Organsystemen aufgelistet. Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100 < 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000 < 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.“

Tabelle 3-28: Nebenwirkungen von Entyvio® aus klinischen Studien nach Systemorganklassen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung(en)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Nasopharyngitis
	Häufig	Bronchitis, Gastroenteritis, Infektionen der oberen Atemwege, Grippe, Sinusitis, Pharyngitis
	Gelegentlich	Infektion der Atemwege, Vulvovaginalkandidose, Mundsoor
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Parästhesie
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Oropharyngeale Schmerzen, verstopfte Nase, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Anale Abszesse, Analfissur, Übelkeit, Verdauungsstörungen, Verstopfung, aufgeblähter Bauch, Blähungen, Hämorrhoiden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag, Juckreiz, Ekzem, Erythem, Nachtschweiß, Akne
	Gelegentlich	Follikulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie
	Häufig	Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Muskelschwäche, Müdigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fieber
	Gelegentlich	Reizungen an der Infusionsstelle (einschließlich: Schmerzen und Reizungen an der Einstichstelle), infusionsbedingte Reaktionen, Schüttelfrost, Kältegefühl

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*Infusionsbedingte Reaktionen*

In den kontrollierten Studien GEMINI I und II kam es bei 4 % der mit Vedolizumab behandelten Patienten und bei 3 % der mit Placebo behandelten Patienten zu unerwünschten Ereignissen, die vom Prüfarzt als IR definiert wurden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Kein einzelnes unerwünschtes Ereignis, das als IR berichtet wurde, kam mit einer Häufigkeit von über 1 % vor. Die meisten IR waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt und führten in < 1 % zum Abbruch der Studienbehandlung. Die beobachteten IR klangen in Regel ohne oder mit minimaler Intervention nach der Infusion wieder ab. Die meisten infusionsbedingten Reaktionen traten innerhalb der ersten 2 Stunden auf. Bei den Patienten, bei denen infusionsbedingte Reaktionen auftraten, kam es bei den Patienten, die

Vedolizumab erhielten, zu mehr infusionsbedingten Reaktionen in den ersten zwei Stunden als bei Patienten, die Placebo erhalten hatten. Die meisten Infusionsreaktionen waren nicht schwerwiegend und traten während der Infusion oder innerhalb der ersten Stunde nach Abschluss der Infusion auf.

Bei einem Patienten mit Morbus Crohn wurde während der zweiten Infusion ein schwerwiegendes unerwünschtes IR-Ereignis berichtet (die berichteten Symptome waren Dyspnoe, Bronchospasmus, Urtikaria, Hitzewallungen, Hautausschlag und erhöhter Blutdruck und Herzfrequenz), das mit Absetzen der Infusion und Behandlung mit Antihistaminika und intravenös verabreichtem Hydrocortison erfolgreich behandelt wurde. Bei Patienten, die in Woche 0 und 2 Vedolizumab, gefolgt von Placebo erhielten, wurde bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Vedolizumab nach dem Verlust des Ansprechens kein Anstieg der IR-Häufigkeit beobachtet.

Infektionen

In den kontrollierten Studien GEMINI I und II betrug die Infektionshäufigkeit 0,85 pro Patientenjahr bei den mit Vedolizumab behandelten Patienten und 0,70 pro Patientenjahr bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die Infektionen umfassten in erster Linie Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis und Infektionen der Harnwege. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Vedolizumab nach Abklingen der Infektion fort.

In den kontrollierten Studien GEMINI I und II betrug die Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen 0,07 pro Patientenjahr bei den mit Vedolizumab behandelten Patienten und 0,06 pro Patientenjahr bei den mit Placebo behandelten Patienten. Im zeitlichen Verlauf gab es keine signifikante Zunahme der Anzahl von schwerwiegenden Infektionen.

In kontrollierten Studien und der Open-Label-Fortsetzungsstudie mit Vedolizumab bei Erwachsenen wurden schwerwiegende Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis (einige mit tödlichem Ausgang), Salmonellen-Sepsis, Listerien-Meningitis und Cytomegalievirus-Colitis berichtet.

Immunogenität

In den kontrollierten Studien GEMINI I und II betrug die Immunogenitäts-Rate für Vedolizumab 4 % (56 von 1.434 Patienten, die eine kontinuierliche Behandlung mit Vedolizumab erhielten, waren zumindest an einem Zeitpunkt während der Behandlung positiv auf Anti-Vedolizumab-Antikörper). Neun von 56 Patienten waren anhaltend positiv (an zwei oder mehr Studienvisiten positiv auf Anti-Vedolizumab-Antikörper) und 33 Patienten entwickelten neutralisierende Anti-Vedolizumab-Antikörper.

Bei ungefähr 10 % der Patienten in GEMINI I und II wurden Anti-Vedolizumab-Antikörper 16 Wochen nach der letzten Dosis Vedolizumab (ca. fünf Halbwertszeiten nach der letzten Dosis) nachgewiesen.

In den kontrollierten Studien GEMINI I und II waren 5 % (3 von 61) der Patienten, bei denen ein unerwünschtes Ereignis vom Prüfarzt als IR eingestuft wurde, anhaltend positiv auf Anti-Vedolizumab-Antikörper.

Insgesamt fand sich keine deutliche Korrelation zwischen der Entwicklung von Anti-Vedolizumab-Antikörpern und dem klinischen Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen. Allerdings war die Anzahl der Patienten, die Anti-Vedolizumab-Antikörper entwickelten, zu begrenzt für eine abschließende Bewertung.

Malignität

Insgesamt lassen die bisherigen Ergebnisse aus dem klinischen Programm nicht auf ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen bei einer Behandlung mit Vedolizumab schließen, jedoch war das Auftreten von Krebserkrankungen gering und die langfristige Exposition war begrenzt. Die Langzeituntersuchungen zur Sicherheit dauern noch an.

Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosierungen bis zu 10 mg/kg (etwa das 2,5-Fache der empfohlenen Dosis) verabreicht. Während der klinischen Studien wurde keine dosislimitierende Toxizität beobachtet.

Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Langzeit-Tierstudien mit Vedolizumab zur Bewertung des kanzerogenen Potenzials wurden nicht durchgeführt, da es keine aussagekräftigen pharmakologischen Modelle für monoklonale Antikörper gibt. In einer pharmakologisch relevanten Art (Cynomolgus-Affen) fanden sich in 13- und 26-wöchigen Toxikologie-Studien keine Anzeichen für Zellhyperplasien oder eine systemische Immunmodulation, die möglicherweise mit der Onkogenese in Verbindung gebracht werden könnte. Darüber hinaus fanden sich in vitro keine Wirkungen von Vedolizumab auf die Proliferationsrate oder Zytotoxizität einer menschlichen Tumorzelllinie, die $\alpha_4\beta_7$ -Integrin exprimiert.

Spezifische Fertilitätsstudien bei Tieren wurden mit Vedolizumab nicht durchgeführt. In Cynomolgus-Affen ließen sich in einer Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung keine definitiven Schlussfolgerungen über die männlichen Fortpflanzungsorgane ziehen, aber angesichts der Tatsachen, dass Vedolizumab bei Affen und Menschen nicht an männliches reproduktives Gewebe bindet und dass eine intakte männliche Fruchtbarkeit bei β_7 Integrin-Knockout-Mäusen beobachtet wurde, ist nicht zu erwarten, dass Vedolizumab die männliche Fruchtbarkeit beeinträchtigt.

Die Verabreichung von Vedolizumab an trächtigen Cynomolgus-Affen während der meisten Zeit der Trächtigkeit ergab keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung oder eine Wirkung auf die prä- oder postnatale Entwicklung der Nachkommen bis zum Alter von 6 Monaten. Niedrige Konzentrationen ($<300 \mu\text{g/l}$) Vedolizumab wurden 28 Tage postpartum in der Milch von 3 von 11 Cynomolgus-Affen nachgewiesen, die 100 mg/kg Vedolizumab alle 2 Wochen erhielten. Bei Tieren, die 10 mg/kg erhielten, wurde Vedolizumab in der Milch nicht nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Vedolizumab in die Muttermilch übergeht.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die untersuchten und beschriebenen Subgruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei Vedolizumab handelt es sich um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung, was in Abschnitt 4.2 der Fachinformation näher erläutert wird: Die Behandlung mit Entyvio® sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn verfügt. Den Patienten sollte die Gebrauchsinformation und die spezielle Hinweiskarte ausgehändigt werden (siehe Abschnitt 3.4.4) (EMA, 2014).

Des Weiteren ist die Anwendung von Entyvio® entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet auf erwachsene Patienten beschränkt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die untersuchten und beschriebenen Subgruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein Annex IV zum EPAR liegt nicht vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

nicht zutreffend

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Anhang IID des EPAR (EMA, 2014) führt aus:

„Risk-Management-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines Periodic Safety Update Reports (PSUR) und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist zu gewährleisten, dass vor der Markteinführung allen Ärzten, die Entyvio voraussichtlich verschreiben/anwenden werden, ein Informationspaket für Ärzte mit folgenden Inhalten zur Verfügung gestellt wird:

- Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels und Gebrauchsinformation
- Schulungsmaterial für Ärzte
- Patienten-Informationskarte

Die Lehrmaterialien für Ärzte sollten folgende Kernaussagen beinhalten:

- Die komplette medizinische Anamnese des Patienten, einschließlich jeglicher vorausgegangenen oder aktuellen Behandlung mit Biologika, ist zu berücksichtigen.
- Es gibt keine klinischen Studien mit Entyvio bei Patienten, die zuvor mit Natalizumab behandelt wurden. Aufgrund des bekannten Risikos für die Entwicklung einer PML bei Patienten, die zuvor Natalizumab erhalten hatten, sollten die Ärzte gewöhnlich 12 Wochen nach der letzten Dosis Natalizumab abwarten, bevor sie eine Behandlung mit Entyvio einleiten.
- Mit Entyvio behandelte Patienten müssen auf sämtliche neu auftretende oder sich verschlechternde neurologische Anzeichen oder Symptome einschließlich der unten aufgelisteten überwacht werden:
 - Progressive Schwäche auf einer Körperseite oder Bewegungsstörungen der Gliedmaßen
 - Sehstörungen
 - Änderungen im Denken, im Gedächtnis und in der Orientierung, die zu Verwirrung und Persönlichkeitsveränderungen führen
- Bei allen Patienten bei denen neue Anzeichen und Symptome, die auf eine PML hinweisen, auftreten oder sich verschlechtern, sollte in Betracht gezogen werden, sie an ein Zentrum zu überweisen, das für die Diagnose von PML ausgestattet ist.“

Die behördlich abgestimmten Informationsmaterialien für Patienten und behandelnde Ärzte liegen vor (Takeda GmbH, 2014a; Takeda GmbH, 2014b).

Im EU-RMP sind folgende risikominimierende Aktivitäten zusammenfassend beschrieben (Tabelle 3-29).

Tabelle 3-29: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (Tabelle VI.1.4 (Takeda Pharma A/S, 2014))

Sicherheitsthema	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Bekanntes Risiko: Infusionsbedingte Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen)	(Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung) <u>Art der Anwendung</u> Entyvio wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht. Die Patienten sollten während und nach der Infusion überwacht werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). (Fachinformation Abschnitt 4.3 Kontraindikationen) Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. (Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Alle Patienten müssen während jeder Infusion kontinuierlich überwacht werden. Für die ersten zwei Infusionen müssen sie auch für etwa zwei Stunden nach Abschluss der Infusion auf Anzeichen und Symptome einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion überwacht werden. Für alle nachfolgenden Infusionen müssen die Patienten für etwa eine Stunde nach Abschluss der Infusion beobachtet werden. In klinischen Studien wurden infusionsbedingte Reaktionen (IR) und Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, deren Schweregrad in den meisten Fällen mild bis mittelschwer war (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Wenn eine schwere IR, anaphylaktische Reaktion oder andere schwere Reaktion auftritt, muss die Verabreichung von Entyvio sofort beendet und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden (z. B. Adrenalin und Antihistaminika) (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Wenn eine mild bis mittelschwer ausgeprägte IR auftritt, kann die Infusionsrate verlangsamt oder unterbrochen werden und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Sobald die mild bis mittelschwer ausgeprägte IR nachlässt, kann die Infusion fortgesetzt werden. Bei Patienten mit mild bis mittelschwer ausgeprägter IR auf Vedolizumab in der Anamnese sollten die Ärzte vor der nächsten Infusion eine Vorbehandlung (z. B. mit Antihistaminika, Hydrocortison und/oder Paracetamol) in Betracht ziehen, um die Risiken zu minimieren (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). (Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen) In den kontrollierten Studien GEMINI I und II kam es bei 4 % der mit Vedolizumab behandelten Patienten und bei 3 % der mit Placebo behandelten Patienten zu unerwünschten Ereignissen, die vom Prüfarzt als IR definiert wurden (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation). Kein einzelnes unerwünschtes Ereignis, das als IR berichtet wurde, kam mit einer Häufigkeit	keine

Sicherheitsthema	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	von über 1 % vor. Die meisten IR waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt und führten in <1 % zum Abbruch der Studienbehandlung. Die beobachteten IR klangen in Regel ohne oder mit minimaler Intervention nach der Infusion wieder ab. Die meisten infusionsbedingten Reaktionen traten innerhalb der ersten 2 Stunden auf. Bei den Patienten, bei denen infusionsbedingte Reaktionen auftraten, kam es bei den Patienten, die Vedolizumab erhielten, zu mehr infusionsbedingten Reaktionen in den ersten zwei Stunden als bei Patienten, die Placebo erhalten hatten. Die meisten Infusionsreaktionen waren nicht schwerwiegend und traten während der Infusion oder innerhalb der ersten Stunde nach Abschluss der Infusion auf. Bei einem Patienten mit Morbus Crohn wurde während der zweiten Infusion ein schwerwiegendes unerwünschtes IR-Ereignis berichtet (die berichteten Symptome waren Dyspnoe, Bronchospasmus, Urtikaria, Hitzewallungen, Hautausschlag und erhöhter Blutdruck und Herzfrequenz), das mit Absetzen der Infusion und Behandlung mit Antihistaminika und intravenös verabreichtem Hydrocortison erfolgreich behandelt wurde. Bei Patienten, die in Woche 0 und 2 Vedolizumab, gefolgt von Placebo erhielten, wurde bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Vedolizumab nach dem Verlust des Ansprechens kein Anstieg der IR-Häufigkeit beobachtet.	
Bekanntes Risiko: Infektionen der oberen Atemwege	<u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</u> In den kontrollierten Studien GEMINI I und II betrug die Infektionshäufigkeit 0,85 pro Patientenjahr bei den mit Vedolizumab behandelten Patienten und 0,70 pro Patientenjahr bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die Infektionen umfassten in erster Linie Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis und Infektionen der Harnwege. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Vedolizumab nach Abklingen der Infektion fort.	keine
Mögliches Risiko: Infektionen Infektionen des Gastrointestinaltrakts und systemische Infektionen (schwerwiegende und nicht schwerwiegende), gegen die der Darm eine Abwehrbarriere darstellt.	<u>Fachinformation Abschnitt 4.3 Kontraindikationen</u> Aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z. B. progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation). <u>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u> Vedolizumab ist ein Integrin-Antagonist mit selektiver Wirkung im Gastrointestinaltrakt, bei dem keine systemische immunsuppressive Aktivität nachgewiesen wurde (siehe Abschnitt 5.1 Fachinformation).	<u>Spezielle Hinweiskarte/ Patientenausweis</u> Zur Erinnerung für Patienten, dass sie einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind und sich an einen Arzt wenden sollen, wenn sie sich unwohl fühlen. Zur Aushändigung an Ärzte, die nicht an der CED-

Sicherheitsthema	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Die Ärzte sollten das möglicherweise erhöhte Risiko für opportunistische Infektionen oder Infektionen, gegen die der Darm als schützende Barriere dient, kennen (siehe Abschnitt 4.8 Fachinformation). Bei Patienten mit aktiven, schweren Infektionen darf die Behandlung mit Entyvio nicht eingeleitet werden, bis die Infektionen unter Kontrolle sind, und die Ärzte sollten in Betracht ziehen, die Behandlung bei solchen Patienten abzusetzen, bei denen sich während der Langzeitbehandlung mit Entyvio eine schwere Infektion entwickelt. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Vedolizumab bei Patienten mit einer kontrollierten chronischen schweren Infektion oder einer Vorgeschichte von wiederkehrenden schweren Infektionen in Betracht gezogen wird. Die Patienten sollten vor, während und nach der Behandlung engmaschig auf Infektionen überwacht werden. Entyvio ist bei Patienten mit aktiver Tuberkulose kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 Fachinformation). Vor Beginn der Behandlung mit Vedolizumab müssen die Patienten nach den lokalen Richtlinien auf Tuberkulose untersucht werden. Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss eine geeignete Behandlung mit Tuberkulostatika unter Einhaltung der lokalen Richtlinien eingeleitet werden, bevor eine Behandlung mit Vedolizumab begonnen wird. Bei Patienten, bei denen unter einer Vedolizumab-Therapie eine Tuberkulose diagnostiziert wird, muss die Vedolizumab-Therapie unterbrochen werden, bis die Tuberkulose-Infektion abgeklungen ist. <u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</u> In den kontrollierten Studien GEMINI I und II betrug die Infektionshäufigkeit 0,85 pro Patientenjahr bei den mit Vedolizumab behandelten Patienten und 0,70 pro Patientenjahr bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die Infektionen umfassten in erster Linie Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis und Infektionen der Harnwege. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Vedolizumab nach Abklingen der Infektion fort. In den kontrollierten Studien GEMINI I und II betrug die Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen 0,07 pro Patientenjahr bei den mit Vedolizumab behandelten Patienten und 0,06 pro Patientenjahr bei den mit Placebo behandelten Patienten. Im zeitlichen Verlauf gab es keine signifikante Zunahme der Anzahl von schwerwiegenden Infektionen. In kontrollierten Studien und der Open-Label-Fortsetzungsstudie mit Vedolizumab bei Erwachsenen wurden schwerwiegende Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis (einige mit tödlichem Ausgang), Salmonellen-Sepsis, Listerien-Meningitis und Cytomegalievirus-Colitis berichtet. <u>Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</u>	Behandlung beteiligt sind, zur Information, dass der Patient Vedolizumab erhält und so möglicherweise ein erhöhtes Risiko schwerer und/oder opportunistischer Infektionen, einschließlich PML, besteht.

Sicherheitsthema	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Die Behandlung mit Entyvio sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn verfügt (Abschnitt 4.2 Fachinformation).	
Mögliches Risiko: Infektionen Andere schwere Infektionen einschl. opportunistischer Infektionen, wie z.B. PML	<u>Fachinformation Abschnitt 4.3 Kontraindikationen</u> Aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z. B. PML (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation). <u>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u> Infektionen Unter Therapie mit einigen Integrin-Antagonisten und einigen systemischen Immunsuppressiva wurde eine PML beobachtet, eine seltene und oft tödliche verlaufende opportunistische Infektion, die durch das John Cunningham (JC)-Virus verursacht wird. Durch die Bindung an das $\alpha_4\beta_7$-Integrin auf Lymphozyten, die in die Darmwand eindringen, übt Vedolizumab eine immunsuppressive Wirkung auf den Darm aus. Bei gesunden Probanden wurden zwar keine systemischen immunsuppressiven Wirkungen nachgewiesen, bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind die systemischen Auswirkungen auf das Immunsystem jedoch nicht bekannt. In klinischen Studien mit Vedolizumab wurden keine Fälle von PML berichtet; das medizinische Fachpersonal sollte jedoch Patienten unter Vedolizumab auf jedes neue Auftreten bzw. jede Verschlechterung von neurologischen Symptomen, die in den Schulungsmaterialien für Ärzte beschrieben werden, überwachen und bei deren Auftreten eine Überweisung an einen Neurologen in Betracht ziehen. Den Patienten muss ein Patientenpass ausgehändigt werden (siehe Abschnitt 4.2 Fachinformation). Wenn PML vermutet wird, muss die Behandlung mit Vedolizumab unterbrochen werden, und wenn sich die Diagnose bestätigt, muss die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden. <u>Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</u> Die Behandlung mit Entyvio sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn verfügt (Abschnitt 4.2 Fachinformation).	<u>Spezielle Hinweiskarte/ Patientenausweis</u> Zur Erinnerung für Patienten, dass sie einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind und sich an einen Arzt wenden sollen, wenn sie sich unwohl fühlen. Zur Aushändigung an Ärzte, die nicht an der CED-Behandlung beteiligt sind, zur Information, dass der Patient Vedolizumab erhält und so möglicherweise ein erhöhtes Risiko schwerer und/oder opportunistischer Infektionen, einschließlich PML besteht. <u>Arztinformationsbroschüre</u> Eine kurze Broschüre zu bekannten und möglichen Risiken der Behandlung mit Vedolizumab und dem Erfordernis Patienten auf neurologische Zeichen und Symptome zu überwachen. Ziele: ○ Sicherstellen, dass der behandelnde Arzt über bekannte und mögliche Risiken informiert ist ○ Unterstützung der

Sicherheitsthema	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
		Diskussion zwischen Arzt und Patient ○ Sicherstellen, dass sich der Arzt über das Erfordernis einer neurologischen Überwachung vor dem Hintergrund des mit Tysabri® (Natalizumab) assoziiertem PML-Risikos bewusst ist.
Off-label Anwendung	<u>Leichte Formen von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn</u> (Fachinformation Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete) 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 (TNFα)-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 (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. <u>Anwendung bei Kindern und Jugendlichen</u> (Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung) Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vedolizumab bei Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. <u>Anwendung in Kombination mit anderen biologischen Immunsuppressiva</u> (Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Über die gleichzeitige Anwendung von biologischen Immunsuppressiva mit Vedolizumab stehen keine Daten aus klinischen Studien zur Verfügung. Daher wird die Verwendung von Entyvio bei diesen Patienten nicht empfohlen.	Zugelassene Anwendungsgebiete werden in der Arzthinformationsbrochure verdeutlicht.

Sicherheitsthema	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Mögliches Risiko: Krebserkrankungen	(Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn besteht ein erhöhtes Malignitätsrisiko. Immunmodulatorische Arzneimittel können das Malignitätsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.8 Fachinformation). (Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen) Insgesamt lassen die bisherigen Ergebnisse aus dem klinischen Programm nicht auf ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen bei einer Behandlung mit Vedolizumab schließen, jedoch war das Auftreten von Krebserkrankungen gering und die langfristige Exposition war begrenzt. Die Langzeituntersuchungen zur Sicherheit dauern noch an. <u>Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</u> Die Behandlung mit Entyvio sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn verfügt (Abschnitt 4.2 Fachinformation).	keine
Fehlende Informationen: Schwangerschaft und Stillzeit	(Fachinformation Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit) <u>Frauen im gebärfähigen Alter</u> Gebärfähigen Frauen wird nachdrücklich empfohlen, zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden und diese mindestens 18 Wochen nach der letzten Gabe von Entyvio fortzuführen. <u>Schwangerschaft</u> Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Vedolizumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 Fachinformation). Entyvio darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko für die Mutter und den Föten eindeutig überwiegt. <u>Stillzeit</u> Es ist nicht bekannt, ob Vedolizumab in die Muttermilch übergeht oder nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Vedolizumab in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3 Fachinformation).	keine

Sicherheitsthema	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Da mütterliche Antikörper (IgG) in die Muttermilch übergehen, wird empfohlen, entweder das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Entyvio zu unterbrechen bzw. darauf zu verzichten. Dabei sollte sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden. <u>Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</u> Die Behandlung mit Entyvio sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn verfügt (Abschnitt 4.2 Fachinformation).	
Fehlende Informationen: Anwendung bei älteren Patienten Anwendung bei Patienten mit Einschränkungen der Nieren-, Leber- oder Herzfunktion	(Fachinformation Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften) <u>Besondere Bevölkerungsgruppen</u> Populationspharmakokinetische Analysen zeigten bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn keinen Einfluss des Alters auf die Clearance von Vedolizumab. Formelle Studien zur Untersuchung der Auswirkungen von Nieren- oder Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Vedolizumab wurden nicht durchgeführt.	keine
Fehlende Informationen: Anwendung bei vorhergehender Behandlung mit Natalizumab oder Rituximab und gleichzeitige Anwendung mit biologischen Immunsuppressiva	(Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Für Vedolizumab sind für Patienten, die zuvor mit Natalizumab oder Rituximab behandelt wurden, keine Daten aus klinischen Studien vorhanden. Falls die Anwendung von Entyvio in dieser Patientengruppe in Betracht gezogen wird, sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen. Patienten, die zuvor Natalizumab erhielten, sollten, wenn es der klinische Zustand des Patienten zulässt, in der Regel mindestens 12 Wochen warten, bevor eine Therapie mit Entyvio eingeleitet wird. <u>Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</u> Die Behandlung mit Entyvio sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn verfügt (Abschnitt 4.2 Fachinformation).	keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die untersuchten und beschriebenen Subgruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen, die über das vorher genannte hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

nicht zutreffend

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 stützen sich auf die Fachinformation zu Vedolizumab, den Annex IID des EPARs zu Vedolizumab, sowie auf den EU-Risk-Management-Plan zu Vedolizumab. Diese Dokumente wurden von den zuständigen Abteilungen des pharmazeutischen Unternehmers zur Verfügung gestellt.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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] EMA. 2014. Anhang IID - Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Product Information/human/002782/WC500168528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf) [Aufgerufen am 18.06.2014].
- [2] Takeda 2014. Fachinformation ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2014.
- [3] Takeda GmbH 2014a. Entyvio Vedolizumab Patienteninformationskarte/Patientenpass.
- [4] Takeda GmbH 2014b. Wichtige Sicherheitsinformationen Entyvio Vedolizumab.
- [5] Takeda Pharma A/S 2014. Vedolizumab EU Risk Management Plan. Version 2.2 vom 10.03.2014.