

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vedolizumab (Entyvio®)

Takeda GmbH

Modul 4 B

Morbus Crohn

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 10.07.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	10
Abkürzungsverzeichnis.....	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	28
4.2.1 Fragestellung.....	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	30
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	40
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	46
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	61
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	63
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	64
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	68
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	68
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	71
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	73
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	75
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	98
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	100
4.3.1.3.1 Symptomatik des Morbus Crohn – RCT.....	101
4.3.1.3.2 Klinische Remission – RCT.....	110
4.3.1.3.3 Reduktion der Glukokortikoiddosis– RCT.....	122

4.3.1.3.4	Klinisches Ansprechen – RCT	128
4.3.1.3.5	Lebensqualität – RCT	136
4.3.1.3.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT	143
4.3.1.3.7	Subgruppenanalysen – RCT.....	166
4.3.1.3.8	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	167
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	182
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	182
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	185
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	185
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	188
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	191
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool für indirekte Vergleiche: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	192
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	194
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	194
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	203
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	204
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	205
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	207
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	208
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	208
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	208
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	209
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	209
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	210
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	211
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	211
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen	212
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	213
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	215
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen	216
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	217
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	217
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	224
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	225
4.3.2.3.3.1	Klinische Remission, klinisches Ansprechen und Krankheitsaktivität – weitere Untersuchungen.....	225
4.3.2.3.3.2	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	228
4.3.2.3.3.3	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	231
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	232
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	233
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	233

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	235
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	246
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	247
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	247
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	247
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	247
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	247
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	249
4.7	Referenzliste.....	250
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		261
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		276
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		282
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		284
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		309
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		365

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion der relevanten klinischen Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Vedolizumab	18
Tabelle 4-2: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Vedolizumab	29
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion der relevanten klinischen Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Vedolizumab	36
Tabelle 4-4: Einzelvariablen zur Bestimmung des Crohn's disease Activity Index (CDAI) nach Best (Best et al., 1976).....	51
Tabelle 4-5: Einteilung der Krankheitsaktivität gemessen am CDAI.....	53
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie, Induktionsphase) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie, Erhaltungsphase) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsspezifische Charakteristika, Induktionsphase) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsspezifische Charakteristika, Erhaltungsphase) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-16: Zusätzliche Analysen bezüglich der Abweichungen der Studie C13007 von der europäischen Richtlinie für Morbus Crohn.....	97
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-19: Operationalisierung der Symptomatik des Morbus Crohn	102
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik des Morbus Crohn in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Symptomatik des Morbus Crohn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Fistelabschluss aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-23: Operationalisierung der klinischen Remission	111
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für klinische Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die klinische Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Induktionsphase).....	113
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die klinische Remission und die anhaltende klinische Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die verzögerte klinische Remission der Patienten, die an Woche 6 kein klinisches Ansprechen gezeigt haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Table 14.3.1.26AM).....	116
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die die glukokortikoidfreie klinische Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-29: Operationalisierung der Reduktion der Glukokortikoiddosis	123
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Glukokortikoiddosis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Reduktion der Glukokortikoiddosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Veränderung der Einnahme von Glukokortikoiden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-33: Operationalisierung des (verbesserten) klinischen Ansprechens.....	129
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials des (verbesserten) klinischen Ansprechens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-35: Ergebnisse für (verbessertes) klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-36: Ergebnisse für das verzögerte (verbesserte) klinische Ansprechen (CDAI-100) der Patienten, die an Woche 6 kein Ansprechen (CDAI-70) gezeigt haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Table 14.3.1.26BM)	133
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Zeit bis zum Studienabbruch aus anderen Gründen als UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-38: Operationalisierung für Lebensqualität	137
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Lebensqualität aus RCT für die Anti-TNF- α -Naiven mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Lebensqualität aus RCT für die Anti-TNF- α -Versager mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	144
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-44: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse der Anti-TNF- α -naiven Patienten während der Induktionsphase (Woche 0-6) aus mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-45: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse je Systemorganklasse bei Anti-TNF- α -naiven Patienten in der Induktionsphase (Woche 0-6) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse bei Anti-TNF- α -naiven Patienten während der gesamten Studienphase (Woche 0-66) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-47: Time-to-event Analyse für SUE und Studienabbruch aufgrund eines UE in der ITT-Erhaltungsphase der Anti-TNF- α -naiven Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-48: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse je Systemorganklasse bei Anti-TNF- α -naiven Patienten während der gesamten Studienphase (Woche 0-66) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-49: Unerwünschte Ereignisse bei den Anti-TNF- α -naiven Patienten während der gesamten Studienphase (Woche 0-66), die in mindestens einem Arm bei mindestens 3 % der Patienten auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-50: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse der Anti-TNF- α -Versager während der Induktionsphase (Woche 0-6) aus RCT C13007 und C13011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-51: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse je Systemorganklasse bei Anti-TNF- α -Versagern in der Induktionsphase (Woche 0-6) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-52: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse der Anti-TNF- α -Versager während der gesamten Studienphase (Woche 0-66) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-53: Time-to-event Analyse für SUE und Studienabbruch aufgrund eines UE in der ITT-Erhaltungsphase der Anti-TNF- α -Versager aus RCT C13007 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-54: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse je Systemorganklasse bei Anti-TNF- α -Versagern während der gesamten Studienphase (Woche 0-66) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-55: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse der Anti-TNF- α -Versager während der gesamten Studienphase (Woche 0-66), die in mindestens einem Arm bei mindestens 3 % der Patienten auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle 4-56: Inzidenzdichterraten für UE, die in mindestens einem Arm bei ≥ 3 % der Patienten auftraten (gesamte Studienpopulation) aus RCT C13007 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-57: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse für Anti-TNF- α -naive Patienten aus randomisierten kontrollierten Studien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169

Tabelle 4-58: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse für Anti-TNF- α -Versager aus randomisierten kontrollierten Studien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-59: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-60: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	187
Tabelle 4-61: Relevante Studien (auch laufende Studien) für indirekte Vergleiche aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	191
Tabelle 4-62: Studienpool für indirekte Vergleiche– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	193
Tabelle 4-63: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-64: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche	197
Tabelle 4-65: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-66: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsspezifische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-67: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-68: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	203
Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	204
Tabelle 4-70: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	205
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	205
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	206
Tabelle 4-73: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	206
Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	209
Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	209
Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	210
Tabelle 4-77: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen.....	212
Tabelle 4-78: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen	212
Tabelle 4-79: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen.....	215

Tabelle 4-80: Studienpool – weitere Untersuchungen	216
Tabelle 4-81: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	218
Tabelle 4-82: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	222
Tabelle 4-83: Begleittherapien in der Studie C13008.....	223
Tabelle 4-84: Operationalisierung von klinischer Remission, klinischem Ansprechen und Krankheitsaktivität – weitere Untersuchungen	225
Tabelle 4-85: Krankheitsaktivität per HBI– Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	226
Tabelle 4-86: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen.....	228
Tabelle 4-87: Unerwünschte Ereignisse der Morbus Crohn-Patienten in der Studie C13008 – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	229
Tabelle 4-88: Unerwünschte Ereignisse der Morbus Crohn-Patienten in der Studie C13008, die bei mindestens 4 % der gesamten Studienpopulation auftraten – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	230
Tabelle 4-89: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Vedolizumab	236
Tabelle 4-90: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	246
Tabelle 4-91: Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2014.....	263
Tabelle 4-92: Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2014 May 16	264
Tabelle 4-93: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) without Revisions 1946 to May Week 1 2014.....	265
Tabelle 4-94: Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2014.....	266
Tabelle 4-95: Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2014 May 19	268
Tabelle 4-96: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) without Revisions 1946 to May Week 1 2014.....	270
Tabelle 4-97: Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2014.....	273
Tabelle 4-98: Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2014 May 16	274
Tabelle 4-99: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) without Revisions 1946 to May Week 1 2014.....	275
Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C13007	310
Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C13011	326
Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C13008	339
Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLASSIC I	345
Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLASSIC II.....	350

Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CHARM	354
Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M04-729	360
Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C13007	366
Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C13011	373
Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CHARM	380
Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLASSIC I	383
Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLASSIC II	387
Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie M04-729	390

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Abbildung 2: Design der Studie C13007	84
Abbildung 3: Glukokortikoidfreie Remission bei Anti-TNF- α -naiven Patienten.....	118
Abbildung 4: Glukokortikoidfreie Remission bei Anti-TNF- α -Versagern.....	120
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche	190
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für weitere Untersuchungen	214
Abbildung 7: Zusammensetzung der Patientenpopulation der Studie C13008.....	221
Abbildung 8: Abbildung des mittleren Harvey-Bradshaw-Index (HBI) über die Zeit (Studien C13007 und C13008).....	226
Abbildung 9: Flow-Chart zu Studie C13007.....	325
Abbildung 10: Flow-Chart zu Studie C13011.....	338
Abbildung 11: Flow-Chart der Studie C13008 (Morbus Crohn)	344
Abbildung 12: Flow-Chart zur Studie CLASSIC I	349
Abbildung 13: Flow-Chart zur Studie CLASSIC II.....	353
Abbildung 14: Flow-Chart zur Studie CHARM	359
Abbildung 15: Flow-Chart zur Studie M04-729	364

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-ASA	5-Aminosalizylsäure/ 5-Aminosalizylat
6-MP	6-Mercaptopurin
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AZA	Azathioprin
BMI	Body Mass Index
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung(en)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	C-reaktives Protein
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensions
EU	European Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice)
GCP-V	Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung)
HAHA	humane Antihuman-Antikörper
HBI	Harvey-Bradshaw-Index
HR	Hazard Ratio
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen
ITT	Intent-to-treat
i.v.	intravenös

Abkürzung	Bedeutung
IVRS	Interactive Voice Response Systems
KI	Konfidenzintervall
MAdCAM-1	Mukosales Addressin Zell-Adhäsions-Molekül-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimally Important Difference
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
OR	Odds Ratio
PCB	Placebo
PCS	Skalenwert der körperlichen Summenskala (Physical Component Score)
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
Q4W	Alle vier Wochen
Q8W	Alle acht Wochen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TPMT	Thiopurin-Methyltransferase
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
VDZ	Vedolizumab
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab (VDZ) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Adalimumab (ADA). Die Bewertung erfolgt, den Anforderungen des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) entsprechend, separat für zwei Teilpopulationen. Die erste Teilpopulation umfasst Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Anti-TNF- α -naive Patienten). In der zweiten Teilpopulation wurden Patienten untersucht, die auf eine Therapie mit einem Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Anti-TNF- α -Versager).

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

- Symptomatik des Morbus Crohn
 - Abdominale Schmerzen (Crohn's Disease Activity Index (CDAI)-Komponente)
 - Stuhlfrequenz (CDAI-Komponente)
 - Extraintestinale Manifestation (CDAI-Komponente)
 - Abschluss von Ableitungsfisteln
- Klinische Remission
 - Klinische Remission (Remissionseinleitung zu Woche 6 und Remissionserhaltung zu Woche 52, Beurteilung basierend auf dem CDAI)
 - Anhaltende klinische Remission zu Woche 6 und 52 (Beurteilung basierend auf dem CDAI)
- Glukokortikoidfreie Remission
 - Glukokortikoidfreie Remission zu Woche 52
 - Glukokortikoidfreie Remission an Woche 52 für mindestens 90 Tage
 - Glukokortikoidfreie Remission an Woche 52 für mindestens 180 Tage

- Reduktion der Glukokortikoiddosis
 - Reduktion der Glukokortikoid-Erhaltungsdosis (definiert als Baselinedosis >7,5 mg und Reduktion um mind. 25 % auf eine Dosis ≤7,5 mg in Woche 52)
- Klinisches Ansprechen (Remissionseinleitung zu Woche 6 und Remissionserhaltung zu Woche 52, Beurteilung basierend auf dem CDAI)
 - (Verbessertes) klinisches Ansprechen (CDAI-100)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Krankheitsspezifische Lebensqualität (gemessen anhand des krankheitsspezifischen IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire))
 - Krankheitsübergreifende Lebensqualität (gemessen anhand der generischen Instrumente EQ-5D (EuroQol-5 Dimensions) und SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey))
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Gesamtrate UE
 - Schwere UE
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - Therapieabbruch aufgrund UE
 - Häufige UE
 - Infektionen
 - Immunogenität
 - UE mit tödlichem Ausgang (Mortalität)

Datenquellen

Auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels kamen zur Bewertung des Zusatznutzens die beiden pivotalen Phase-III-Studien C13007 (GEMINI II) und C13011 (GEMINI III) zum Tragen. In der Studie C13007 (GEMINI II) wurde Vedolizumab in der Remissionsinduktion und der Remissionserhaltung des Morbus Crohn untersucht, während es sich bei der Studie C13011 (GEMINI III) um eine reine Induktionsstudie handelt. Die Ergebnisse dieser Studien wurden für die beiden Teilpopulationen der Anti-TNF- α -naiven Patienten und der Anti-TNF- α -Versager *post-hoc* getrennt analysiert und dargestellt. Aufgrund der großen Ähnlichkeit des

Designs der Studien C13007 und C13011 bezüglich der Induktionsphase wurden die gesamten Daten für die genannte Phase im Rahmen einer *Post-hoc*-Analyse zusammengefasst und die gepoolten Ergebnisse beider Studien beschrieben. Für die Darstellung der Remissionserhaltung zu Woche 52 wurden die Ergebnisse der C13007 zugrunde gelegt. Um die Langzeitsicherheit und –wirksamkeit von Vedolizumab zu zeigen, wurde zusätzlich noch die offene Phase-III-Langzeitstudie C13008 herangezogen. Für die zVT Adalimumab wurden vier Studien identifiziert, für die geeignete Resultate veröffentlicht sind: CHARM, CLASSIC I und CLASSIC II sowie M04-729. Insgesamt gab es 16 relevante Vollpublikationen. Zusätzlich dazu wurde auf den Seiten der European Medicines Agency (EMA) und der Food and Drug Administration (FDA) gezielt nach Dokumenten gesucht, die zusätzliche Informationen bzw. Daten zu den Studien mit Adalimumab enthielten.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Informationsbeschaffung verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion der relevanten klinischen Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Vedolizumab

		Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)
E1	Population	Teilpopulation 1 (Anti-TNF-α-naive Patienten) Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Teilpopulation 2 (Anti-TNF-α-Versager) Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf einen TNF-α-Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen . <u>Begründung:</u> Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der Patientenpopulation, für die Vedolizumab zugelassen ist. Die Differenzierung des Anwendungsgebiets erfolgte aufgrund der getrennten Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA unter Berücksichtigung der Vorthherapie.
E2	Intervention	Das zu bewertende Arzneimittel ist Vedolizumab in der zugelassenen Dosierung und den in der Fachinformation ausgewiesenen Anwendungsmodalitäten. Die empfohlene Dosierung ist 300 mg Vedolizumab verabreicht als intravenöse Infusion zur Einleitung der Behandlung, nach zwei und sechs Wochen und dann alle acht Wochen verabreicht. In der Fachinformation wird ergänzt, dass Patienten mit Morbus Crohn, die nicht angesprochen haben, möglicherweise von einer Dosis Vedolizumab in Woche 10 profitieren. Bei Patienten, die ansprechen, wird die Therapie ab Woche 14 alle acht Wochen weitergeführt. Daten aus der Zulassungsstudie zeigten, dass auch ein verzögertes Ansprechen zu Woche 14 mit der Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens zu Woche 52 korreliert. Ein Fortsetzen der Therapie über diese Zeitspanne hinaus, sollte nach Angaben in der Fachinformation überdacht werden, wenn keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind. Überdies, so die Fachinformation, profitieren einige Patienten, bei denen das Ansprechen nachlässt, möglicherweise von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 300 mg Vedolizumab alle vier Wochen. <u>Begründung:</u> Gemäß Verfahrensordnung (VerfO) hat die frühe Nutzenbewertung auf der Basis der Zulassung zu erfolgen. Eine zulassungskonforme Gabe des zu bewertenden Arzneimittels ist erforderlich.

		Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)
E3	Vergleichstherapie	Adalimumab¹ subkutan (s.c.), 80 mg in Woche 0, 40 mg in Woche 2, danach alle 2 Wochen 40 mg. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis auf 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 erhöht werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöht. Da unklar ist, wie sich die Notwendigkeit eines schnellen Ansprechens bei den eingeschlossenen Patienten widerzuspiegeln hat, wurden nur Studien mit der 160/80 mg-Dosierung eingeschlossen, wenn diese zusätzlich zur Standard-Dosierung 80/40 mg geführt wurde. Bei Wirkverlust ist eine Erhöhung der Dosisfrequenz auf einmal wöchentlich 40 mg möglich. oder Placebo bzw. anderer Brückenkomparator² <u>Begründung:</u> Gemäß Festlegung durch den G-BA sind Infliximab und Adalimumab als gleichwertige zweckmäßige Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet (für beide Teilpopulationen) zu sehen. Takeda entschied sich begründet für Adalimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine zulassungskonforme Verabreichung erforderlich.
E4	Endpunkte	Mindestens ein Endpunkt aus den folgenden Dimensionen muss für eine der relevanten Teilpopulationen dargestellt sein - Mortalität - Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert) - Lebensqualität <u>Begründung:</u> Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 Sozialgesetzbuch (SGB) V, § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV und 5. Kapitel, 2. Abschnitt § 5 Abs. 2 Satz 3 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA auf die patientenrelevanten Zielgrößen in den oben genannten Dimensionen Bezug genommen werden. Eine genaue Differenzierung der Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.2.
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)³ <u>Begründung:</u> RCT und systematischen Übersichten von RCT wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO).
E6	Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Studien, zu denen Ergebnisse lediglich als Kongressabstracts oder Posters vorlagen. Diese Publikationstypen wurden als nicht ausreichend für eine Bewertung der Studie angesehen. <u>Begründung:</u> Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Auch ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern kann eine Bewertung der Studie ermöglichen und wird im Einzelfall geprüft.
E7	Studiendauer	Keine Einschränkung
¹ für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ² für die Bewertung des Nutzens und für die Durchführung indirekter Vergleiche ³ Es werden zusätzlich auch Studien mit Vedolizumab berücksichtigt, die keine RCT sind, aber unterstützende Informationen zur Therapie mit Vedolizumab, insbesondere in Bezug auf Langzeitdaten, liefern. Diese werden gesondert im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und der nichtvergleichenden Studie C13008 wurden anhand der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Kriterien beschrieben. Außerdem wurden für jede Studie die demografischen und prognostischen Faktoren der Studienpopulation dargestellt.

Verzerrungsaspekte wurden für die RCT endpunktübergreifend und endpunktspezifisch bewertet. Die Bewertung folgte den Vorgaben der Dossiervorlage. Bei der einarmigen Studie C13008 wurde aufgrund des Fehlens einer Vergleichsgruppe von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die Studie wurde dennoch als relevant betrachtet, da sie Daten zur Langzeitanwendung von Vedolizumab liefert und sie die beste verfügbare Evidenz für die Behandlungszeit über die Studiendauer der RCT C13007 und C13011 hinaus darstellt.

Die Patientenrelevanz und die Validität der Endpunkte bzw. Messinstrumente wurden überprüft und diskutiert.

Da weder für Vedolizumab, noch für einen der als zVT benannten TNF- α -Inhibitoren Adalimumab und Infliximab direkt vergleichenden RCT vorliegen, käme für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Durchführung eines indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Placebo in Frage. Auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs zum Nachweis des Zusatznutzens von Vedolizumab wurde im Anwendungsgebiet B jedoch begründet verzichtet: Eine systematische Untersuchung der krankheitsspezifischen Beeinflussung von Placebo-Raten von Meissner und Linde im Auftrag der Bundesärztekammer stellte insbesondere für Morbus Crohn heraus, dass die Placebo-Response einerseits mit stärkeren aber auch mit geringeren initialen Symptomen positiv assoziiert war, ebenso wie mit einem geringen Ausmaß der Entzündung, einer vorherigen Glukokortikoidtherapie, einem beschränkten Ausmaß der Kolitis sowie mit einer kürzlich erreichten oder aufrechterhaltenen Remission. Es ist davon auszugehen, dass sich bei der Zielpopulation von Vedolizumab und den TNF- α -Inhibitoren mehrere dieser Faktoren wiederfinden. Diese Annahme wird durch Placebo-Raten von bis zu 57 % in den identifizierten placebokontrollierten RCT zu Adalimumab bestätigt. Die Ergebnissicherheit eines an sich bereits in seiner Aussagesicherheit reduzierten indirekten Vergleichs wird im Indikationsgebiet Morbus Crohn durch diese (verzerrenden) Faktoren weiter dezimiert, so dass die resultierenden Ergebnisse keine ausreichend sicher interpretierbaren Aussagen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von VDZ und ADA zulassen. Ein indirekter Vergleich ist demnach für diese Nutzenbewertung nicht zielführend.

Aussagen zum Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber Adalimumab werden daher nicht auf der Basis von Daten aus einem indirekten Vergleich, sondern auf der Basis des therapeutischen Nutzens von Vedolizumab gegenüber Placebo sowie auf der Basis von medizinisch-therapeutischen Aspekten getroffen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Vedolizumab ist eine neuartige Therapieoption, die sich von den bisher zugelassenen Biologika in der Indikation Morbus Crohn durch ihren darmselektiven Wirkmechanismus unterscheidet. Vedolizumab wirkt dabei zielgerichtet auf Immunzellen, die in den Darm einwandern. Andere Immunzellen sind nur sehr begrenzt betroffen, wodurch gezielt die Entzündungsreaktion im Darm bekämpft wird. In der Konsequenz kann eine Vedolizumab-basierte Therapie des Morbus Crohn für die Patienten weniger belastend sein als eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren, da eine systemische Immunsuppression mit den bekannten Risiken nicht gegeben ist. Die Ergebnisse aus den placebokontrollierten Studien C13007 und C13011 zeigen, dass Vedolizumab eine sichere Behandlungsoption mit langanhaltender Wirksamkeit für Patienten mit Morbus Crohn darstellt, die zu einer entscheidenden Verbesserung der überaus belastenden Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt.

Nutzen von Vedolizumab basierend auf den placebokontrollierten Zulassungsstudien C13007 und C13011

In der **Teilpopulation 1 der Anti-TNF- α -naiven Patienten** waren nach 6 Wochen Behandlung (C13007+C13011) 23 % der Patienten und nach 52 Wochen (C13007) Vedolizumab-Behandlung 52 % der Anti-TNF- α -naiven Patienten in klinischer Remission (CDAI $\leq$ 150). Ein (verbessertes) klinisches Ansprechen (CDAI-100) wurde zu Woche 6 bei 40 % und zu Woche 52 bei 60,6 % der Patienten dieser Teilpopulation erreicht. Abdominale Schmerzen (Hedges' g, Induktion 0,41 [0,66; 0,17]) und die Stuhlfrequenz (Hedges' g, Induktion 0,45 [0,70; 0,21], Erhaltung 0,50 [0,96; 0,03]), jeweils gemessen anhand der CDAI-Subscores, konnten signifikant gegenüber Placebo reduziert werden, und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen spezifischen Fragebogens IBDQ war unter Vedolizumab gegenüber Placebo signifikant verbessert (Hedges' g, Induktion 0,33 [0,09; 0,58]).

Bezüglich der Gesamtraten UE, schwerer UE, Therapieabbrüche aufgrund UE und Todesfälle aufgrund UE konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Vedolizumab und Placebo nachgewiesen werden. Die Gesamtrate der SUE war bei Betrachtung der gesamten Studiendauer der C13007 unter Vedolizumab signifikant erhöht (RR 2,05 [1,25; 3,35], jedoch erwies sich dieser Effekt als durch die längere Beobachtungsdauer unter Vedolizumab verzerrt: Die time-to-event-Analyse der SUE zeigte, dass das Risiko unter Vedolizumab, über die Beobachtungsdauer ein SUE zu entwickeln, gegenüber Placebo nicht erhöht ist (Hazard Ratio (HR) 1,00 [0,43; 2,33]). Die häufigsten SUE waren gastrointestinale Störungen, insbesondere Morbus Crohn. Insgesamt ergab sich ein überzeugendes Sicherheitsprofil unter Vedolizumab, was sich auf Placeboniveau bewegt.

Auch die Patienten **der Teilpopulation 2 der Anti-TNF- α -Versager**, die bereits auf eine Therapie mit einem oder mehreren TNF- α -Inhibitoren versagt haben, oder die aufgrund von

Unverträglichkeiten die Therapie absetzen mussten, profitierten von einer Behandlung mit Vedolizumab.

Von den Anti-TNF- α -Versagern waren 28 % nach 52 Wochen Vedolizumab-Behandlung in klinischer Remission ($\text{CDAI} \leq 150$). 24 % der Patienten, die zu Beginn der Studie Glukokortikoide erhielten, waren nach 52 Wochen bereits für 180 Tage glukokortikoidfrei – unter Placebo erreichte kein Patient das Zielkriterium der glukokortikoidfreien Remission. Ein (verbessertes) klinisches Ansprechen ($\text{CDAI} < 100$) zeigten 33 % der Anti-TNF- α -Versager zu Woche 6 und 29 % zu Woche 52.

Für die Symptome des Morbus Crohn Abdominale Schmerzen, Stuhlfrequenz und extraintestinale Manifestationen, die jeweils anhand der CDAI Subscores erfasst wurden, konnte in der Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager unter Vedolizumab eine gegenüber Placebo signifikante Verbesserung festgestellt werden (Hedges' g) (Abdominale Schmerzen, Erhaltung: 0,73 [1,31; 0,14]; Stuhlfrequenz, Induktion 0,28 [0,47; 0,10]; Extraintestinale Manifestationen, Erhaltung 0,58 [1,14; 0,02]).

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Vedolizumab wurde zum einen anhand des krankheitsunspezifischen SF-36 Summenscores „körperliche Gesundheit“ in der Erhaltungsphase gezeigt (Hedges' g) (Erhaltung 0,72 [0,21; 1,24]). Aber auch mittels des für CED spezifischen IBDQ wurde für Vedolizumab eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen (Induktion 0,21 [0,03; 0,39], Erhaltung 0,59 [0,08; 1,10]).

Bezüglich der Gesamtraten UE, schwerer UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund UE und Todesfälle aufgrund UE konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Vedolizumab und Placebo nachgewiesen werden. Lediglich für die Ereignisse Sinusitis, Analfisteln und grippeähnliche Symptome wurde eine statistisch signifikante Häufung unter Vedolizumab gegenüber Placebo festgestellt. Die aufgetretenen UE verliefen im Allgemeinen nicht-schwerwiegend und führten nur selten zum Therapieabbruch.

Besonders hervorzuheben ist die große Studienpopulation und die für die Beurteilung der Sicherheitsaspekte von VDZ zur Verfügung stehenden 550 Behandlungsjahre.

Zusatznutzen von Vedolizumab

Teilpopulation 1: Anti-TNF- α -naive Patienten

Eine direkt vergleichende RCT liegt in der Indikation Morbus Crohn weder für Vedolizumab noch für einen der als zVT benannten TNF- α -Inhibitoren vor. Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Vedolizumab käme demnach nur die Durchführung eines indirekten Vergleichs über Placebo als Brückenkomparator in Frage.

In die beiden placebokontrollierten Studien C13007 und C13011 wurden sowohl Anti-TNF- α -naive Patienten als auch Anti-TNF- α -Versager eingeschlossen. Auch in die verfügbaren

placebokontrollierten Studien mit Adalimumab wurden Anti-TNF- α -naive Patienten und Anti-TNF- α -Versager eingeschlossen.

Für die Anti-TNF- α -naiven Patienten waren die Populationen vergleichbar, einen indirekten Vergleich mit Placebo als Brückenkompator durchzuführen, war demnach prinzipiell möglich. Aufgrund krankheitsspezifischer Besonderheiten des Morbus Crohn bestehen insbesondere in Bezug auf die Patienten im Anwendungsgebiet von Vedolizumab und auch der TNF- α -Inhibitoren Schwierigkeiten in der Quantifizierung der Krankheitsaktivität, was sich mitunter in einer sehr variablen und überdurchschnittlich hohen Placebo-Rate in klinischen Studien widerspiegelt, und die zu beobachtenden Gruppenunterschiede in relevantem Maße verringert. Unter Berücksichtigung der geringen Ergebnissicherheit, die grundlegend mit einem indirekten Vergleich einhergeht, der genannten krankheitsspezifischen Beeinflussung der Placebo-Rate und der geringeren Power der auf Teilpopulationen basierenden Re-Analyse der Studiendaten sieht Takeda von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im Rahmen dieser Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet Morbus Crohn ab, da die Ergebnisse aufgrund ihrer geringen Aussagesicherheit eine sinnvolle Interpretation nicht zulassen würden (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1).

In der Teilpopulation der Anti-TNF- α -naiven Patienten lässt sich aufgrund der Nichtdurchführbarkeit eines indirekten Vergleichs kein Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber Adalimumab darstellen. Aus den Daten der placebokontrollierten Studien C13007 und C13011 ist ein bedeutsamer Nutzen von Vedolizumab für die Therapie von Patienten mit Morbus Crohn erkennbar, der jedoch gegenüber Adalimumab nicht belegt werden kann.

Teilpopulation 2: Anti-TNF- α -Versager

Die Zielpopulation von Vedolizumab schließt Patienten ein, die mit konventionellen Therapien oder einer Anti-TNF- α -Therapie nicht ausreichend behandelbar sind. Diese vorhergegangenen Standardtherapien werden üblicherweise im Sinne eines Step-Up-Ansatzes angewendet, wobei die Patienten zuerst mit dem bestverträglichen Arzneimittel behandelt werden und bei Versagen zur nächsten Therapielinie eskaliert werden, wenn keine langfristige Remission erreicht werden kann. Die Patienten, die für eine Therapie mit Vedolizumab in Frage kommen, befinden sich demnach bereits im oberen Bereich der bisher verfügbaren Therapiestufen, wo i.d.R. nur noch eine Behandlung mit einem der beiden für die Behandlung des Morbus Crohn zugelassenen TNF- α -Inhibitoren Adalimumab oder Infliximab verbleibt.

Oft werden für eine schnelle Remissionsinduktion systemische Glukokortikoide eingesetzt. Wegen des bekannten Nebenwirkungsprofils verbietet sich jedoch eine Langzeittherapie mit systemischen Glukokortikoiden, weshalb immer ein Ausschleichen der Glukokortikoide beim Abklingen der klinischen Symptome erreicht werden sollte. Das Absetzen bzw. die Reduktion der Glukokortikoiddosis ist daher von entscheidender Bedeutung für eine erfolgreiche Behandlung der Erkrankung. Patienten, bei denen die Glukokortikoide nicht abgesetzt werden können, ohne dass es zu einem Rezidiv kommt, gelten als steroidabhängig und müssen ebenfalls auf die nächste Therapielinie eskaliert werden.

Wie die konventionellen Therapien Azathioprin (AZA), Methotrexat (MTX) und die Glukokortikoide wirken TNF- α -Inhibitoren nicht nur auf den entzündeten Darm, sondern auf das gesamte Immunsystem und können somit zu systemischen Nebenwirkungen führen (siehe auch Modul 2). Außerdem sind auch die TNF- α -Inhibitoren aufgrund von Kontraindikationen und Unverträglichkeiten nicht bei allen Patienten anwendbar und nur in einem Teil der Patienten wirksam. Bei einer Therapie mit der zVT Adalimumab sprechen 50-60 % der Patienten nicht auf die Induktionstherapie an (primäres Therapieversagen).

Etwa 20 % der Patienten zeigen nach Ansprechen auf die Induktionstherapie mit Adalimumab einen Verlust des Ansprechens (sekundäres Therapieversagen), weshalb eine Dosisescalation erforderlich wird. Die Dosisescalation führt zwar bei einem Teil der Patienten kurzzeitig zu einem erneuten Ansprechen, aber nur bei wenigen langfristig zu einer Remission. Bei allen anderen Patienten muss die Therapie abgebrochen werden und es kann eine Umstellung auf einen anderen TNF- α -Inhibitor erfolgen. Für die Indikation Morbus Crohn gibt es Daten aus klinischen Studien, die allerdings darauf hinweisen, dass Patienten ein deutlich schlechteres Ansprechen bei der Therapie mit einem zweiten TNF- α -Inhibitor zeigen.

Für Patienten mit Therapieversagen auf einen oder mehrere TNF- α -Inhibitoren gibt es zurzeit keine Standardtherapie oder eine durch Leitlinien empfohlene Behandlung. Die weitere Therapie erfolgt deshalb patientenindividuell.

Es besteht somit für die Anti-TNF- α -Versager ein besonders hoher Bedarf

- an einer in der Langzeitbetrachtung sichereren und effektiveren Therapie des mittelschweren bis schweren Morbus Crohn im Vergleich zur Effektivität und Verträglichkeit der bisherigen immunsuppressiven Therapien,
- an einer glukokortikoidfreien Therapie bzw. an einer Therapie, die eine langfristige Reduktion der Glukokortikoiddosis zur Vermeidung der assoziierten Nebenwirkungen ermöglicht,
- 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 es bei Glukokortikoiden, Thiopurinen und TNF- α -Inhibitoren der Fall ist, und
- an einer alternativen Therapie, die wirksam ist in Patienten, für die derzeit keine allgemeingültigen oder durch Leitlinien empfohlenen Therapieoptionen bestehen (Primärversager auf TNF- α -Inhibitoren, Mehrfachversager auf mehrere TNF- α -Inhibitoren).

Vedolizumab ist eine neuartige Therapieoption, die sich von den bisher zugelassenen Biologika in der Indikation Morbus Crohn durch einen darmspezifischen Wirkmechanismus unterscheidet, und somit das Potenzial hat, diesen bestehenden therapeutischen Bedarf decken zu können.

Die Gruppe der Anti-TNF- α -Versager in den Vedolizumab-Studien C13007 und C13011 umfasste Patienten mit Intoleranz und Patienten mit primärem und sekundärem Therapieversagen, wobei einige Patienten bereits auf mehrere TNF- α -Inhibitoren versagt hatten. Auch in die verfügbaren placebokontrollierten Studien mit Adalimumab wurden Anti-TNF- α -naive Patienten und Anti-TNF- α -Versager eingeschlossen. Die Anti-TNF- α -Versager in den Adalimumab-Studien waren Patienten mit sekundärem Therapieversagen und Patienten mit Intoleranz gegenüber Infliximab sowie Patienten, die Infliximab erhalten und aus anderen Gründen als Intoleranz oder Therapieversagen wieder abgesetzt hatten. Diese letzte Gruppe von Patienten entspricht nicht der Vedolizumab-Zielpopulation und wurde daher in der Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager nicht berücksichtigt (s. Abschnitt 4.3.1.2.1).

Patienten mit primärem Therapieversagen wurden aus den Adalimumab-Studien ausgeschlossen, machten aber 50 % der Anti-TNF- α -Versager in der Studie C13007 und 43 % der Anti-TNF- α -Versager in der Studie C13011 aus. Patienten, die auf mehrere TNF- α -Inhibitoren versagt hatten, waren in die Adalimumab-Studien ebenfalls nicht eingeschlossen worden, machten aber 62 % der Anti-TNF- α -Versager der Studie C13007 und 67 % der Anti-TNF- α -Versager der Studie C13011 aus.

Für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager waren die Populationen der Studien mit Vedolizumab und Adalimumab daher nur eingeschränkt vergleichbar. Für die schwer behandelbaren Primärversager auf TNF- α -Inhibitoren und die Patienten, die bereits auf mehrere TNF- α -Inhibitoren versagt hatten, liegen gar keine Daten für Adalimumab vor. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab in diesen Patientenpopulationen sind daher nicht belegt und in einem etwaigen indirekten Vergleich fänden diese Patienten keine Berücksichtigung. Gerade hier besteht jedoch ein besonders hoher therapeutischer Bedarf, da weder Daten zur Wirksamkeit in solchen Patienten noch Leitlinienempfehlungen für deren Behandlung vorliegen.

Für die **Teilpopulation 2 der Anti-TNF- α -Versager** hält Takeda aufgrund der bereits für die Anti-TNF- α -naiven Patienten ausgeführten Unsicherheiten in der Indikation Morbus Crohn einen indirekten Vergleich gegen Adalimumab für nicht durchführbar. Aus Sicht von Takeda bietet Vedolizumab jedoch für diese Patientenpopulation aufgrund des sehr hohen therapeutischen Bedarfs einen Zusatznutzen, der aufgrund der unzureichenden klinischen Daten zu den als zVT benannten TNF- α -Inhibitoren Adalimumab und Infliximab jedoch **nicht quantifizierbar** ist.

Für die schwer zu behandelnde Patientenpopulation der Anti-TNF- α -Versager, insbesondere für die Patienten, die auf mehrere TNF- α -Inhibitoren versagt haben (Mehrfach-Anti-TNF- α -Versager) oder die ein primäres Therapieversagen aufweisen (Anti-TNF- α -Primärversager), stellt die Verfügbarkeit einer Therapieoption wie Vedolizumab einen Zusatznutzen gegenüber

der Verfügbarkeit mehrerer TNF- α -Inhibitoren dar. Da es für speziell diese beiden Patientenpopulationen keine Daten zur zVT Adalimumab gibt und für die Population der Anti-TNF- α -Versager demzufolge keine indirekten Vergleiche methodisch adäquat durchgeführt werden konnten, lässt sich dieser Zusatznutzen jedoch nicht quantifizieren.

Takeda sieht daher für die Teilpopulation der **Anti-TNF- α -Versager** einen Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Vedolizumab gegenüber der zVT Adalimumab.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Teilpopulation der Anti-TNF- α -naiven Patienten mit Morbus Crohn lässt sich aufgrund der Nichtdurchführbarkeit eines indirekten Vergleichs der Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber Adalimumab nicht darstellen. Aus den Daten der placebokontrollierten Studien C13007 und C13011 ist ein bedeutsamer Nutzen von Vedolizumab für die Therapie von Patienten mit Morbus Crohn erkennbar.

Im Anwendungsgebiet B liegt für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager aus Sicht von Takeda ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber der zVT vor, der sich wie folgt begründet:

- Patienten, bei denen die Therapie mit TNF- α -Inhibitoren versagt hat, gelten insgesamt als schwer zu therapierende Patientenpopulation. In den pivotalen Zulassungsstudien C13007 und C13011 wurde zudem ein Großteil von Patienten untersucht, welche zuvor ein Primärversagen oder ein Versagen auf mehrere TNF- α -Inhibitoren aufwiesen, also eine Patientenpopulation, die besonders schwer zu behandeln ist und für die es bisher keine allgemeingültigen Behandlungsstrategien gibt. Vedolizumab erbringt bei Anti-TNF- α -Versagern eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit in Bezug auf das Erreichen einer klinischen Remission und hinsichtlich der Verbesserung der Symptomatik des Morbus Crohn.
- Das Ausschleichen einer bisher notwendigen systemischen Glukokortikoidtherapie stellt ein relevantes Therapieziel im Anwendungsgebiet dar, da mit der langfristigen Gabe systemischer Glukokortikoide gravierende unerwünschte Wirkungen vergesellschaftet sind. Die klinischen Studien mit Vedolizumab zeigen eine bedeutsame Wirksamkeit in Bezug auf das Erreichen einer glukokortikoidfreien Remission.
- In den Vedolizumab-Studien konnte eine im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserung der Lebensqualität der Patienten nachgewiesen werden.
- Die belastende Symptomatik des Morbus Crohn konnte unter Vedolizumab in Bezug auf abdominale Schmerzen, Stuhlfrequenz und extraintestinale Manifestationen gegenüber Placebo signifikant verbessert werden.

- Neben der nachgewiesenen Wirksamkeit zeigt Vedolizumab aufgrund des zielgerichteten Wirkmechanismus zusammenfassend betrachtet ein Sicherheitsprofil, welches mit Placebo vergleichbar ist. Besonders hervorzuheben ist hier die große Anzahl der in die Zulassungsstudien eingeschlossenen Patienten und die für die Betrachtung der Sicherheitsaspekte von Vedolizumab zur Verfügung stehenden Auswertungen mit Bezug auf 550 patientenbezogene Behandlungsjahre.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Vedolizumab erhielt parallel die Zulassung in den Indikationen Colitis ulcerosa (Anwendungsgebiet A) und Morbus Crohn (Anwendungsgebiet B). Der vorliegende Teil des Nutzendossiers befasst sich mit dem Anwendungsgebiet B, Morbus Crohn.

Vedolizumab (Entyvio®) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der TNF- α -Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Takeda, 2014).

Aus dem Anwendungsgebiet leiten sich zwei relevante Teilpopulationen ab, die der G-BA bei der Herleitung der zVT separat betrachtet hat. Die Teilpopulationen sind unter der Angabe der jeweiligen zVT in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Vedolizumab

Indikation: Morbus Crohn	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie des pU
Teilpopulation 1: Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, im Folgenden bezeichnet als Anti-TNF- α -naive Patienten	Ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab)	Adalimumab
Teilpopulation 2: Bei Patienten, die auf einen TNF- α -Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, im Folgenden bezeichnet als Anti-TNF- α -Versager	Ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab)	Adalimumab

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der G-BA hat für beide Teilpopulationen dieselbe zVT benannt: Einen TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab). Durch den Klammerzusatz definiert der G-BA die für ihn infrage kommenden TNF- α -Inhibitoren, von denen einer zu wählen ist. Aufgrund der Relevanz im deutschen Versorgungskontext hat sich Takeda für Adalimumab als zVT entschieden. Eine ausführliche Begründung zur Wahl der zVT findet sich im Modul 3B, Abschnitt 3.1.

Auch wenn für beide relevante Teilpopulationen dieselbe zVT benannt wurde, so werden beide Patientengruppen im Zuge der Nutzenbewertung separat betrachtet.

Es ergeben sich folgende Fragestellungen:

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab im Vergleich zu Adalimumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn,

- die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Teilpopulation 1, Anti-TNF- α -naive Patienten).
- die auf einen TNF- α -Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Teilpopulation 2, Anti-TNF- α -Versager).

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten auf der Basis von RCT ohne Beschränkung der Studiendauer. Studienergebnisse für Patienten in der Induktions- und Erhaltungstherapie werden im Dossier separat dargestellt, um der Aufforderung des G-BA im Beratungsgespräch nachzukommen.

Die einzelnen Komponenten dieser Fragestellungen (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, wurden anhand von Einschlusskriterien charakterisiert. Maßgeblich für die Wahl der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ist grundsätzlich der Zulassungsstatus des zu bewertenden Arzneimittels (G-BA, 2014a).

Population

Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet wurden für die Nutzenbewertung von Vedolizumab im Anwendungsgebiet B (Morbus Crohn) folgende Studien berücksichtigt:

Teilpopulation 1, Anti-TNF- α -naïve Patienten:

Studien, die erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn einschlossen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, wird eine patientenindividuelle suffiziente Therapie vorausgesetzt (G-BA, 2014a). Eine patientenindividuelle suffiziente Therapie wird im Folgenden entsprechend der deutschen Leitlinien charakterisiert:

Die Therapie des Morbus Crohn richtet sich nach der Ausbreitung und Schwere der Erkrankung. Üblicherweise erfolgt die Therapie im Sinne eines Step-Up-Ansatzes, wobei die Patienten zuerst mit dem bestverträglichen Arzneimittel behandelt werden und bei Versagen zur nächsten Therapielinie eskaliert werden, wenn keine langfristige Remission erreicht

werden kann. Grundsätzlich soll die Auswahl der Therapie in Abstimmung mit dem Patienten erfolgen (Hoffmann et al., 2008).

Die in Deutschland zugelassenen konventionellen Therapien umfassen 5-ASA-Präparate (eingeschränkt wirksam nur bei Morbus Crohn-Patienten mit Kolonbefall), Glukokortikoide, AZA und MTX. 6-Mercaptopurin (6-MP) wird ebenfalls von der Leitlinie empfohlen, ist aber in Deutschland für Morbus Crohn nicht zugelassen, gleiches gilt für Ciclosporin (Hoffmann et al., 2008). Da 5-ASA nur eingeschränkt wirksam ist, erhalten die meisten Patienten zunächst Glukokortikoide. Zur Remissionserhaltung folgt eine Therapieumstellung auf AZA oder MTX, weil sich die Langzeittherapie mit Glukokortikoiden wegen des erheblichen Nebenwirkungsprofils verbietet.

Patienten, die trotz einer Dosis von 0,75 mg Prednisolon/kg/Tag über eine Dauer von vier Wochen eine aktive Erkrankung zeigen, gelten als steroidrefraktär und müssen eine andere Therapie erhalten. Gleiches gilt auch für steroidabhängige Patienten, die entweder nach dreimonatiger Behandlung mit Glukokortikoiden nicht auf eine Dosis von 10 mg Prednisolon pro Tag (oder Äquivalent) reduzieren können, ohne wieder eine aktive Erkrankung zu entwickeln, oder die ein Rezidiv innerhalb von drei Monaten nach Absetzen der Glukokortikoide erleiden (Van Assche et al., 2010).

Gemäß den Empfehlungen der deutschen Leitlinien ist nach Versagen der Glukokortikoidtherapie die Anwendung von AZA oder 6-MP angezeigt (Hoffmann et al., 2008), wobei sich ein Ansprechen unter Umständen erst nach Wochen oder Monaten zeigt (Dr. Falk Pharma GmbH, 2012). Gemäß europäischer Richtlinie für die Entwicklung neuer Arzneimittel in der Indikation Morbus Crohn (Guideline on the Development of new Medicinal Products for the Treatment of Crohn's Disease (CHMP, 2008)) gelten deshalb Patienten als refraktär gegenüber der Therapie mit Immunsuppressiva, wenn nach drei bis sechs Monaten Therapie keine Besserung erkennbar ist (CHMP, 2008). Auch die Fachinformation von AZA empfiehlt ein Absetzen des Arzneimittels, wenn sich der Zustand des Patienten unter einer Therapie mit 1-3 mg AZA pro kg Körpergewicht innerhalb von drei bis sechs Monaten nicht bessert (Dr. Falk Pharma GmbH, 2012). Bei Patienten, bei denen eine Remission mit AZA oder mit 6-MP erzielt werden konnte, sollten diese Medikamente auch zur Remissionserhaltung weiter gegeben werden (Hoffmann et al., 2008).

Teilpopulation 2, Anti-TNF- α -Versager:

Studien, die erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn einschlossen, die auf einen TNF- α -Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Der G-BA weist ergänzend darauf hin, dass die Anwendungsgebiete der TNF- α -Inhibitoren voraussetzen, dass die Patienten auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. Diese Ergänzung charakterisiert die Teilpopulation 2 genauer und wurde vom G-BA begründend für die

Herleitung der zVT angeführt. Sie führt jedoch nicht zu einer weiteren Einschränkung der für die Nutzenbewertung relevanten Population.

Auch in der deutschen Leitlinie (Hoffmann et al., 2008) wird darauf hingewiesen, dass eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren sich bei Versagen einer konventionellen immunsuppressiven Therapie (AZA/6-MP oder MTX) als wirksam erwiesen hat.

Die Therapie mit TNF- α -Inhibitoren kann zu sehr ernsten Nebenwirkungen führen, die eine Weiterbehandlung mit dieser Therapiekategorie unmöglich machen. In der Fachinformation von Adalimumab werden als häufige Nebenwirkungen u. a. systemische Infektionen (einschließlich Sepsis, Candidiasis und Influenza) und Hautkrebs genannt. Sehr häufig treten Infektionen des Respirationstraktes auf und auch Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, wie Blutungen, treten unter der Behandlung häufig auf (Abbvie, 2013). Unter der Therapie mit TNF- α -Inhibitoren werden bei mehr als 20 % der Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sogenannte „paradoxe Therapieeffekte“ gefunden. Dies sind zumeist Haut- oder Gelenkveränderungen, die erst durch die Therapie mit TNF- α -Inhibitoren auftreten, aber die phänotypisch den durch TNF- α -Inhibitoren behandelten Grunderkrankungen (z. B. Psoriasis, rheumatoide Arthritis) ähneln. Die verfügbaren Daten zeigen, dass diese paradoxen Nebenwirkungen der TNF- α -Inhibitoren vor allem bei solchen Patienten auftreten, die langfristig 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 oder zu verringerter Therapietreue.

TNF- α -Inhibitoren sind außerdem nur in einem Teil der Patienten wirksam. In klinischen Studien mit Adalimumab sprachen zwischen 50 und 60 % der Morbus Crohn-Patienten nicht auf die Induktionstherapie an (primäres Therapieversagen) (Hanauer et al., 2006; Colombel et al., 2007; Sandborn et al., 2007a; Sandborn et al., 2007b; Watanabe et al., 2012). Dieses Nichtansprechen auf einen TNF- α -Inhibitor hat eine große prognostische Bedeutung auch für den Einsatz nachfolgender TNF- α -Inhibitoren, weshalb diese Patientengruppe einen hohen Bedarf an neuen Therapieoptionen hat (D'Haens et al., 2014). Patienten mit primärem Therapieversagen wurden üblicherweise aus den klinischen Studien mit TNF- α -Inhibitoren ausgeschlossen, weshalb für TNF- α -Inhibitoren auch keine ausreichenden klinischen Daten für diese Population der Primärversager vorliegen. Insbesondere für diese Patienten gibt es deshalb kaum weitere Therapiealternativen und es besteht ein eindeutiger therapeutischer Bedarf an effektiven Behandlungsoptionen.

Als sekundäres Therapieversagen wird das Versagen auf Anti-TNF- α -Therapie (inklusive Nachlassen der therapeutischen Wirkung) nach vorherigem Ansprechen in der Induktionsphase bezeichnet. Die deutsche Leitlinie für die Behandlung von Patienten mit Morbus Crohn führt aus, dass bei sekundärem Versagen (Nachlassen der Wirkung) einer Infliximab-Therapie eine Dosisescalation (Verkürzung des Dosisintervalls und/oder Dosiserhöhung) oder eine Umstellung auf Adalimumab möglich ist. Jedoch führen diese Optionen nur bei einer kleinen Subgruppe der Patienten zu einer anhaltenden Remission.

Insgesamt ist die Prognose dieses Patientenkollektivs gemäß Leitlinie als schlecht zu bezeichnen (Hoffmann et al., 2008).

Bei Patienten mit Morbus Crohn führt eine Dosiseskalation bei 60-90 % zu einem erneuten Ansprechen, langfristig (über 12 Monate) erhält sich dieses Ansprechen aber nur bei 35-47 % der Patienten (Ben-Horin et al., 2014). Bei der Mehrheit der Patienten muss also nach sekundärem Therapieversagen die Therapie mit TNF- α -Inhibitoren trotz Dosiseskalation abgebrochen werden.

Bei der Umstellung auf einen weiteren TNF- α -Inhibitor lässt die Wirksamkeit nach. 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). Die Studie zeigte, dass es nach einer Umstellung von Infliximab zu Adalimumab zu einer schnellen Abnahme der Wirksamkeit des zweiten TNF- α -Inhibitors im Vergleich zur Dosiseskalation des ersten TNF- α -Inhibitors kommt. Deshalb besteht auch hier ein eindeutiger therapeutischer Bedarf an neuen, effektiven Behandlungsoptionen für Patienten mit sekundärem Therapieversagen auf Anti-TNF- α -Therapie.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Vedolizumab. In die Nutzenbewertung sind Studien einzuschließen, in denen Vedolizumab gemäß Angaben in der Fachinformation gegeben wurde. Diese sieht eine Verabreichung von 300 mg Vedolizumab als intravenöse Infusion zur Einleitung der Behandlung, nach zwei und sechs Wochen und dann alle acht Wochen vor. In der Fachinformation wird ergänzt, dass Patienten mit Morbus Crohn, die nicht angesprochen haben, möglicherweise von einer Dosis Vedolizumab in Woche 10 profitieren. Bei Patienten, die ansprechen, wird die Therapie ab Woche 14 alle acht Wochen weitergeführt. Daten aus der Zulassungsstudie zeigten, dass auch ein verzögertes Ansprechen zu Woche 14 mit der Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens oder einer Remission zu Woche 52 korreliert. Ein Fortsetzen der Therapie über diese Zeitspanne hinaus sollte nach Angaben in der Fachinformation überdacht werden, wenn keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind. Überdies, so die Fachinformation, profitieren einige Patienten, bei denen das Ansprechen nachlässt, möglicherweise von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 300 mg Vedolizumab alle vier Wochen.

Vergleichstherapie

Vom G-BA wurde am 12. Februar 2014 im Rahmen eines Beratungsgesprächs TNF- α -Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab) für beide relevanten Teilpopulationen als zVT benannt ((G-BA, 2014a), Beratungsanforderung 2013-B-126). Im vorliegenden Dossier wurde der TNF- α -Inhibitor Adalimumab als Vergleichstherapie gewählt. Ausschlaggebend für die Wahl ist die Relevanz im deutschen Versorgungskontext. Eine ausführliche Begründung zur Wahl der zVT findet sich im Modul 3B, Abschnitt 3.1.

Somit sind Studien einzuschließen, die sich zu einem direkten oder indirekten Vergleich zu Adalimumab eignen und in denen Adalimumab entsprechend des deutschen bzw. des zentralen europäischen Zulassungsstatus verabreicht wurde.

Endpunkte

Gemäß § 2 Absatz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Nutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, wenn eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Studien berücksichtigt, die Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte berichten:

Mortalität

- Gesamtmortalität

Morbidität/Symptomatik des Morbus Crohn

- Schmerzen
- Stuhlfrequenz
- Schubfrequenz
- Stenosen
- Fistelbildung
- Klinische Remission
- Glukokortikoidfreie Remission
- Reduktion der Glukokortikoiddosis
- Therapieansprechen/Senkung der Krankheitsaktivität

Lebensqualität

- Krankheitsspezifische Lebensqualität (gemessen anhand von validierten krankheitsspezifischen Instrumenten, wie z. B. anhand des IBDQ)
- Krankheitsübergreifende Lebensqualität (gemessen anhand von validierten generischen Instrumenten, wie z. B. anhand des EQ-5D oder des SF-36)

Unerwünschte Ereignisse

Eine ausführliche Diskussion und Begründung der Patientenrelevanz dieser Endpunkte, sowie der Validität der für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendeten Messinstrumente und Fragebögen findet sich im Abschnitt 4.2.5.2. Die aufgeführten Endpunkte sind als Gruppierungen aufzufassen. Eine weitere Differenzierung einzelner Endpunkte, wie z. B. die Betrachtung einer glukokortikoidfreien Remission oder der anhaltenden Remission wird ebenfalls im Abschnitt 4.2.5.2 vorgenommen.

Studientyp

Da die oben aufgeführten Endpunkte alle im Rahmen von RCT beurteilt werden können, werden für die Bewertung des Zusatznutzens RCT herangezogen. Diese sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet.

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet, die keine RCT sind, aber unterstützende Informationen zur Therapie mit Vedolizumab (z. B. zur Langzeittherapie) liefern, werden in Abschnitt 4.3.2.3 zusätzlich dargestellt.

Publikationstyp

In die Nutzenbewertung werden ausschließlich Studienberichte oder entsprechende Vollpublikationen eingeschlossen, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen, da sie die Einschätzung der Beweissicherheit der Studienergebnisse ermöglichen. Darüber hinaus können auch Studien berücksichtigt werden, für die ein ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister vorliegt.

Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen. Die Dauer von Studien im Indikationsgebiet variieren abhängig davon, ob es sich um Studien über die Gabe von Vedolizumab zur Remissionseinleitung (Induktionsstudie) oder Erhaltung derselben (Erhaltungsstudie) handelt.

Eine Übersicht über die Einschlusskriterien und deren Begründung findet sich in Tabelle 4-3.

Zusammenfassung der Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion der relevanten klinischen Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Vedolizumab

		Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)
E1	Population	Teilpopulation 1 (Anti-TNF-α-naive Patienten): Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Teilpopulation 2 (Anti-TNF-α-Versager): Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf einen TNF-α-Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen . <u>Begründung:</u> Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der Patientenpopulation, für die Vedolizumab zugelassen ist. Die Differenzierung des Anwendungsgebiets erfolgte aufgrund der getrennten Herleitung der zVT durch den G-BA unter Berücksichtigung der Vortherapie (G-BA, 2014a).
E2	Intervention	Das zu bewertende Arzneimittel ist Vedolizumab in der zugelassenen Dosierung und den in der Fachinformation ausgewiesenen Anwendungsmodalitäten. Die empfohlene Dosierung ist 300 mg Vedolizumab verabreicht als intravenöse Infusion zur Einleitung der Behandlung, nach zwei und sechs Wochen und dann alle acht Wochen verabreicht. In der Fachinformation wird ergänzt, dass Patienten mit Morbus Crohn, die nicht angesprochen haben, möglicherweise von einer Dosis Vedolizumab in Woche 10 profitieren. Bei Patienten, die ansprechen, wird die Therapie ab Woche 14 alle acht Wochen weitergeführt. Daten aus der Zulassungsstudie zeigten, dass auch ein verzögertes Ansprechen zu Woche 14 mit der Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens zu Woche 52 korreliert. Ein Fortsetzen der Therapie über diese Zeitspanne hinaus, sollte nach Angaben in der Fachinformation überdacht werden, wenn keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind. Überdies, so die Fachinformation, profitieren einige Patienten, bei denen das Ansprechen nachlässt, möglicherweise von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 300 mg Vedolizumab alle vier Wochen (Takeda, 2014). <u>Begründung:</u> Gemäß VerfO hat die frühe Nutzenbewertung auf der Basis der Zulassung zu erfolgen. Eine zulassungskonforme Gabe des zu bewertenden Arzneimittels ist erforderlich.
E3	Vergleichstherapie	Adalimumab¹ subkutan (s.c.), 80 mg in Woche 0, 40 mg in Woche 2, danach alle 2 Wochen 40 mg. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis auf 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 erhöht werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöht. Da unklar ist, wie sich die Notwendigkeit eines schnellen Ansprechens bei den eingeschlossenen Patienten widerspiegeln hat, wurden nur Studien mit der 160/80 mg-Dosierung eingeschlossen, wenn diese zusätzlich zur Standard-Dosierung 80/40 mg geführt wurde. Bei Wirkverlust ist eine Erhöhung der Dosisfrequenz auf einmal wöchentlich 40 mg möglich. oder Placebo bzw. anderer Brückenkomparator²

		Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)
		<u>Begründung:</u> Gemäß Festlegung durch den G-BA (G-BA, 2014a) sind Infliximab und Adalimumab als gleichwertige zweckmäßige Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet (für beide Teilpopulationen) zu sehen. Takeda entschied sich begründet für Adalimumab als zVT. Auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine zulassungskonforme Verabreichung erforderlich.
E4	Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten Endpunkte muss für eine der relevanten Teilpopulationen dargestellt sein. <u>Begründung:</u> Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 Sozialgesetzbuch (SGB) V, § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV und 5. Kapitel, 2. Abschnitt § 5 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA (Bundesministerium der Justiz, 1988; Bundesministerium der Justiz, 2010; G-BA, 2014b) auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen: - Mortalität - Morbidität (krankheitsbedingt und Therapie-assoziiert) - Lebensqualität Bezug genommen werden.
E5	Studientyp	RCT³ <u>Begründung:</u> RCT und systematischen Übersichten von RCT wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (IQWiG, 2013b) (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO (G-BA, 2014b)).
E6	Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Studien, zu denen Ergebnisse lediglich als Kongressabstracts oder Posters vorlagen. Diese Publikationstypen wurden als nicht ausreichend für eine Bewertung der Studie angesehen. <u>Begründung:</u> Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Auch ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern kann eine Bewertung der Studie ermöglichen und wird im Einzelfall geprüft.
E7	Studiendauer	Keine Einschränkung
¹ für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ² für die Bewertung des Nutzens und für die Durchführung indirekter Vergleiche ³ Es werden zusätzlich auch Studien mit Vedolizumab berücksichtigt, die keine RCT sind, aber unterstützende Informationen zur Therapie mit Vedolizumab, insbesondere in Bezug auf Langzeitdaten, liefern. Diese werden gesondert im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Bei allen Recherchen werden nur Humanstudien berücksichtigt. Es wurde weder eine Sprach- noch eine Jahreseinschränkung vorgenommen.

Um für Vedolizumab die gesamte verfügbare Evidenz zu erfassen, erfolgt für die Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel keine Einschränkung auf RCT über Filter. Studien im Anwendungsgebiet, die keine RCT sind, aber unterstützende Informationen zur Therapie mit Vedolizumab liefern, werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Sollte über die bibliografische Literaturrecherche keine direkt mit der zVT vergleichende Studie gefunden werden, wird eine bibliografische Literaturrecherche nach der zVT Adalimumab durchgeführt, um Studien zu identifizieren, die für einen indirekten Vergleich mit Vedolizumab herangezogen werden können. Da für indirekte Vergleiche ebenfalls nur RCT berücksichtigt würden, wurde die Suchstrategie mit Hilfe von aktuell validierten Filtern auf RCT eingeschränkt.

Sollten Studien mit Adalimumab identifiziert werden, die für einen indirekten Vergleich mit Vedolizumab geeignet sind, wird zusätzlich nach unterstützenden Informationen zu diesen Studien auf den Seiten der internationalen Gesundheitsbehörden (FDA; EMA) gesucht. Ziel ist es dabei, genauere Informationen zur Studienpopulation, dem Studiendesign sowie ggf. zu Subgruppen zu erhalten, die in den Vollpublikationen nicht detailliert dargestellt sind.

Für die Suchen wird die Plattform OVID verwendet. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherchen sind in den Abschnitten 4.3.1.1.2, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.3.1.2 beschrieben. Details zu den Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu finden.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vedolizumab für die Zusatznutzenbewertung berücksichtigt werden, wird eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in den gängigen medizinischen Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), www.clinicaltrialsregister.eu, PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt.

Sollte keine direkt mit der zVT vergleichende Studie identifiziert werden, wird eine Studienregistersuche nach RCT mit Adalimumab durchgeführt, die für indirekte Vergleiche herangezogen werden könnten.

Das Datum der Suche sowie die einzelnen Suchstrategien für jede Datenbankabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die anhand der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 definierten Rechenschritte identifizierten Studien werden von zwei unabhängigen Personen selektiert. Selektion relevanter Studien erfolgt nach Titel und Abstract bzw. nach Registereintrag gemäß der in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien. Diskrepanzen werden durch Diskussion aufgelöst. Die Selektion anhand der einzelnen relevanten Endpunkte findet auf Volltextbasis statt.

Zunächst werden die bibliografische Literaturrecherche und die Studienregistersuche grundsätzlich nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Vedolizumab selektiert. Sollte keine direkt mit der zVT vergleichende Studie gefunden werden, werden die RCT identifiziert, die für einen indirekten Vergleich infrage kämen und die möglichen Brückenkomparatoren bestimmt.

Bei der Selektion der Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche nach der zVT werden diese Brückenkomparatoren bereits berücksichtigt. Außerdem wird für die Studien mit Adalimumab überprüft, ob die Studiendauer, das Studiendesign und die Patientenpopulationen mit den Vedolizumab-Studien übereinstimmen und ob es vergleichbare Endpunkte in den Studien gibt.

Auf Basis aller verfügbaren Informationen aus Titel, Abstract und Volltext bzw. aus dem Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegten Dokumenten, werden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien begründet ausgeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung erfolgte gemäß den Vorgaben der Dossievorlage anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht und aus Publikationen. Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien erfolgte zunächst endpunktübergreifend. Die Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials variierte, in Abhängigkeit davon, ob es sich bei der zu bewertenden Studie um eine RCT oder um eine nicht randomisierte vergleichende Studie handelte. Bei nicht vergleichenden Studien ist aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene auszugehen. Daher wurde das Verzerrungspotenzial solcher Studien weder zusammenfassend beurteilt noch wurde für solche Studien ein Bewertungsbogen in Anhang 4-F ausgefüllt.

Die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte für jeden patientenrelevanten Endpunkt und gegebenenfalls für jede Operationalisierung separat. Dazu wurden die folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte systematisch extrahiert (siehe Anhang 4-F):

Verzerrungsaspekt auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnissteste

Verzerrungsaspekt auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intent-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnissteste
- Sonstige Aspekte

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials wurden für jede Studie separat tabellarisch zusammengefasst. Die Aussagekraft von nicht randomisierten vergleichenden Studien und RCT wurde jeweils getrennt und anhand unterschiedlicher Kriterien bewertet.

Gemäß G-BA Verfahrensordnung (VerfO) wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für RCT zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Für nicht randomisierte

vergleichende Studien erfolgte keine zusammenfassende Bewertung der Aussagekraft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Zur Bewertung eines Endpunkts wurde für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde auch das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als „hoch“ bewertet. Abweichungen davon wurden begründet.

Die Einstufung „hoch“ für das Verzerrungspotenzial eines Endpunktergebnisses führte nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung diente zur Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise. Unter „sonstige Aspekte“ wurden z. B. relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der Studienunterlagen oder zwischen den Studienunterlagen oder die Anwendung inadäquater statistischer Verfahren bewertet. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Die Darstellung von Design und Methodik erfolgte bei den selektierten RCT und der open-label Langzeitstudie C13008 entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flussdiagramm). Die Anwendung des CONSORT-Statements stützte sich neben der Checkliste zusätzlich auf weitere Ausführungen zu den einzelnen Items. Danach sollten das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen mittels hinreichender Kriterien klar definiert sein (Item 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studien waren die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden darzustellen (Item 7-12). Darüber hinaus wurden Angaben zur Zahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung wurden klar und anschaulich beschrieben. Zudem wurde der Zeitraum, in dem die Rekrutierung und die Studie selbst stattfanden, angegeben, um diese später möglicherweise in einen historischen Zusammenhang stellen zu können (Item 13-14) (Moher et al., 2010; Schulz et al., 2010).

Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden Studienbericht, Protokoll und statistischer Analyseplan bzw. Vollpublikationen verwendet.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulationen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden sowohl demografische Daten als auch krankheitsspezifische Charakteristika dargestellt, um die jeweiligen Patientenkollektive adäquat zu charakterisieren. Die dargestellten Parameter umfassen:

Demografie

- Alter als stetige und kategorielle Variable (<35 Jahre, ≥35 Jahre)
- Geschlecht
- Ethnie (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)
- Körpergewicht
- Body Mass Index (BMI)
- Raucherstatus
- Geografische Region (Nordamerika, West-/Nordeuropa, Zentraleuropa, Osteuropa, Asien/Australien/Afrika)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Dauer der Erkrankung

- Krankheitsaktivität / Schweregrad der Erkrankung zu Studienbeginn als stetige (CDAI) und kategoriale Variable ($CDAI \leq 330$, >330)
- Glukokortikoidtherapie zur Randomisierung (ja, nein)
- Immunsuppressive Therapie zur Randomisierung (ja, nein)
- Extraintestinale Manifestationen (ja, nein)
- Lokalisation der Erkrankung (Ileum, Kolon, Ileum und Kolon, andere)
- durch Morbus Crohn bedingte frühere chirurgische Eingriffe (ja, nein)
- frühere Fistelkrankheiten (ja, nein)
- Ableitungsfistel: (ja, alle geschlossen, keine Fistel zu Studienbeginn)

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von Vedolizumab wurden die folgenden Endpunkte herangezogen:

- Symptomatik des Morbus Crohn
 - Abdominale Schmerzen (CDAI-Komponente)
 - Stuhlfrequenz (CDAI-Komponente)
 - Extraintestinale Manifestation (CDAI-Komponente)
 - Abschluss von Ableitungsfisteln
- Klinische Remission
 - Klinische Remission (Remissionseinleitung zu Woche 6 und Remissionserhaltung zu Woche 52, $CDAI \leq 150$)
 - Anhaltende klinische Remission an Woche 52 (Remission zu mehr als ≥ 80 % der Studienvisiten, einschließlich der letzten Visite, $CDAI \leq 150$)
- Glukokortikoidfreie Remission
 - Glukokortikoidfreie Remission an Woche 52
 - Glukokortikoidfreie Remission an Woche 52 für mindestens 90 Tage
 - Glukokortikoidfreie Remission an Woche 52 für mindestens 180 Tage

- Reduktion der Glukokortikoiddosis
 - Reduktion der Glukokortikoid-Erhaltungsdosis (definiert als Baselinedosis $>7,5$ mg und Reduktion um mind. 25 % auf eine Dosis $\leq 7,5$ mg in Woche 52)
- Klinisches Ansprechen (Remissionseinleitung zu Woche 6 und Remissionserhaltung zu Woche 52, Beurteilung basierend auf dem CDAI)
 - (Verbessertes) klinisches Ansprechen (CDAI-100)
- Lebensqualität
 - Krankheitsspezifische Lebensqualität (gemessen anhand von krankheitsspezifischen Instrumenten, wie z. B. anhand des IBDQ)
 - Krankheitsübergreifende Lebensqualität (gemessen anhand von generischen Instrumenten, wie z. B. anhand des EQ-5D oder SF-36)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Gesamtrate UE
 - Schwere UE
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - Therapieabbruch aufgrund UE
 - Häufige UE
 - Infektionen
 - Immunogenität
 - UE mit tödlichem Ausgang (Mortalität)

Die vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevant eingestuft Endpunkte Schubfrequenz und Stenosen wurden in der Zulassungsstudie von Vedolizumab nicht explizit, etwa anhand entsprechender Skalen, erfasst. Die Erfassung von krankheitsbezogenen, abdominalen Schmerzen ist Bestandteil des CDAI und ist separat ausgewertet in Tabelle 4-21 dargestellt. Zusätzlich sind Schmerzen noch durch die Messinstrumente zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgedeckt. Der krankheitsspezifische IBDQ erfasst abdominale Schmerzen, der generische SF-36 erfasst innerhalb der Dimension „körperliche Schmerzen“ das Ausmaß an Schmerzen und den Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit, sowohl im Haus als auch außerhalb des Hauses. Der Skalenwert der körperlichen

Summenskala (PCS) des SF-36 mit den Komponenten für körperliche Gesundheit wird durch Angaben zur Schmerzintensität getrieben. In der Analyse von (Ellert und Kurth, 2004) zeigte sich dementsprechend für Deutschland eine Korrelation von 0,76-0,82 zwischen der körperlichen Summenskala und der Subskala Schmerz. Auch der generische EQ-5D fragt Schmerzen und körperliche Beschwerden ab. Somit ist dieser wichtige patientenrelevante Endpunkt mittels verschiedener Instrumente erfasst und im Rahmen dieser Nutzenbewertung dargestellt.

Die Schubfrequenz, bzw. das Auftreten schwerer Krankheitsschübe wird durch die Inzidenz (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse von Exazerbationen des Morbus Crohn abgebildet. Die Erfassung der entsprechenden Daten erfolgte im Rahmen der Zulassungsstudie zu Vedolizumab über die standardisierte Erfassung unerwünschter Ereignisse (UE) und wird an dieser Stelle diskutiert.

Ergänzend wurden folgende Endpunkte dargestellt. Ein Nutzen oder Zusatznutzen kann sich allein auf Basis dieser Zielgrößen jedoch nicht ergeben.

- Verzögerte klinische Remission
- Verzögertes (verbessertes) klinisches Ansprechen
- Zeit bis zum Studienabbruch aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse

Daten zur verzögerten klinischen Remission und zum verzögerten (verbesserten) klinischen Ansprechen bilden die Diskussionen ab, die im Rahmen der Zulassung erfolgt sind und die zur Festlegung der Zeitdauer der Induktionsphase in der gültigen Fachinformation geführt haben. Die Zulassungsstudie zu Vedolizumab zeigte, dass die Remission an Woche 52 am besten mit einem Ansprechen an Woche 14 korrelierte, und damit eine Induktions-Therapie mit Vedolizumab bis zur Woche 14 verfolgt werden sollte (verzögertes klinisches Ansprechen zu Woche 14 und damit über die im Protokoll vorgesehene Initialisierungsphase von 6 Wochen hinaus), damit eine optimale Anzahl der Patienten eine Remission zu Woche 52 erreichen kann. Dies wurde auch in der Fachinformation so bestätigt, wo auch gefordert wird, dass die Beobachtung auf einen therapeutischen Nutzen bis zu Woche 14 der Induktionstherapie erfolgen sollte.

Die Zeit bis zum Studienabbruch aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse wird als weiterer Endpunkt präsentiert, um eine Abbildung der Behandlungsdauer unter Vedolizumab gegenüber Placebo zu ermöglichen.

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Im Folgenden wird die Patientenrelevanz der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sowie die Validität der verwendeten Messinstrumente diskutiert und begründet. Neben patientenrelevanten klinischen Endpunkten werden Endpunkte beschrieben und diskutiert, die die Symptomatik des Morbus Crohn anhand von Indizes beschreiben und so patientenrelevante Therapieziele abbilden können.

Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

Der Crohn's Disease Activity Index (CDAI) wurde im Jahr 1970 im Rahmen der National Cooperative Crohn's Disease Study (Best et al., 1976) mit der Intention entwickelt, die Aktivität eines Morbus Crohn zu einem Zeitpunkt durch einen Zahlenwert (Index) zu beschreiben. Die National Cooperative Crohn's Disease Study Group 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 4-4), 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 Prüffärzte 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 Prüffärzte und deren Einschätzung der Erkrankung (Best, 2006).

Tabelle 4-4: Einzelvariablen zur Bestimmung des Crohn's disease Activity Index (CDAI) nach Best (Best et al., 1976).

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 (Extraintestinale Manifestationen ¹) 1) Arthritis/Arthralgia 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
Die Variablen 1-3 sind Teil eines einwöchigen Patiententagebuchs. Zur Ermittlung des CDAI werden die ermittelten Einzelwerte addiert.

¹ Gemäß der Definitionen der Studienprotokolle der Studien C13007 und C13011 wird der Endpunkt „Extraintestinale Manifestationen“ in dieser Nutzenbewertung anhand der CDAI-Komponente 4 dargestellt, auch wenn damit neben den extraintestinalen Manifestationen auch andere Komplikationen erfasst werden.

Der CDAI wird seither für die serielle Quantifizierung der Krankheitsaktivität 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). Auch die europäischen Arzneimittelbehörde EMA akzeptiert den CDAI als Instrument zur Messung des Behandlungserfolgs (CHMP, 2008) und sieht ihn als das zurzeit bestmögliche Instrument zur Bestimmung der Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn-Patienten. Zudem steht gemäß der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) derzeit kein alternativer validierter Index zur Verfügung, der dem CDAI überlegen ist (Van Assche et al., 2010).

Der CDAI wurde an einem größeren Datensatz (Best et al., 1979) und in postoperativer klinischer Situation validiert (Walters et al., 2011). Weiterhin war der CDAI das Instrument zur Evaluation der klinischen Wirksamkeit von Glukokortikoiden, Budesonid, Mesalamin, AZA, MTX, Ciclosporin, Metronidazol, Infliximab und Adalimumab und gilt als „Gold-Standard“ zur Ermittlung der Morbus Crohn-Aktivität (Sandborn et al., 2002; EMA, 2007; EMA, 2012).

Der CDAI erfasst die Merkmale Stuhlfrequenz, (Abdominale) Schmerzen, Fistelbildung (Analfisteln und andere Fisteln) und (mittelbar) das Auftreten von Krankheitsschüben (durch die Registratur von Fieber und abdominaler Resistenz). Diese die Symptomatik des Morbus Crohn betreffenden Parameter wurden auch durch den G-BA während des Beratungsgesprächs als patientenrelevant beschrieben (G-BA, 2014a). Zusätzlich werden weitere extraintestinale Manifestationen (betreffend z. B. die Gelenke, die Augen und die Haut) und das allgemeine Wohlbefinden der Patienten, die ebenfalls durch die Patienten erfahrbar und damit patientenrelevant sind, abgefragt und gehen in den Punktwert des CDAI ein. Auch das Körpergewicht ist bei Patienten mit Morbus Crohn ein entscheidender Faktor, da Morbus Crohn häufig mit Gewichtsverlust einhergeht (Hoffmann et al., 2008). Wenn die Patienten stark an Gewicht abnehmen, kann dies zu Mangelernährung führen und eine parenterale Ernährung notwendig machen (Hoffmann et al., 2008).

Der CDAI erfasst somit die patientenrelevanten Endpunkte der Symptomatik bei Morbus Crohn und liefert ein numerisches Äquivalent für Krankheitsaktivität, Veränderung der Krankheitsaktivität und Erreichen einer Remission. Über seine Verbreitung und Standardisierung ermöglicht der CDAI einen Vergleich der darüber operationalisierten Wirksamkeitseindpunkte zwischen verschiedenen Studien. Damit stellt der CDAI ein wichtiges Messinstrument in klinischen Studien in der Indikation Morbus Crohn dar, der aufgrund seiner patientenrelevanten Einzelkomponenten demnach ebenfalls in seiner Gesamtheit als patientenrelevant anzusehen ist. In den Studien für Vedolizumab wurde der CDAI gemäß der in Tabelle 4-4 beschriebenen Kriterien erfasst und sowohl die Remission als auch das klinische Ansprechen anhand des CDAI beurteilt (s. unten). Die vom G-BA als patientenrelevant eingestuften Einzelkomponenten des CDAI Stuhlfrequenz, Schmerzen und Fistelbildung sowie zusätzlich die extraintestinalen Manifestationen werden auch getrennt unter dem Überbegriff Symptomatik dargestellt.

Einteilung der Krankheitsaktivität durch den CDAI

In klinischen Studien wird gemäß der Empfehlungen der deutschen Leitlinie, der europäischen Richtlinie sowie basierend auf Studien im Anwendungsgebiet Morbus Crohn, folgende Einteilung der Krankheitsaktivität anhand des CDAI herangezogen (Tabelle 4-5):

Für eine mäßige bis hohe Krankheitsaktivität wird üblicherweise ein $\text{CDAI} > 220$ angenommen (Hoffmann et al., 2008). Im Allgemeinen ist eine Remission in klinischen Studien durch einen Abfall des CDAI auf ≤ 150 Punkte definiert (Sandborn et al., 2002), und diese Definition wird auch durch die europäische Leitlinie gestützt (Van Assche et al., 2010). Liegt der CDAI bei > 450 Punkten wird von einer schweren Erkrankung ausgegangen (Best, 2006). Ein klinisches

Ansprechen (Response) wird von der deutschen Leitlinie durch eine CDAI-Reduktion ≥ 100 Punkte definiert und im Rahmen dieser Nutzenbewertung als „verbessertes“ klinisches Ansprechen bezeichnet, um eine Abgrenzung zu der historisch gewachsenen Operationalisierung als CDAI-Reduktion um ≤ 70 zu ermöglichen. Bei Patienten, die initial auf eine Therapie angesprochen haben, aber dann wieder Symptome zeigen, wird in klinischen Studien von einem Rezidiv ausgegangen, wenn der CDAI um ≥ 70 Punkte ansteigt bzw. der Gesamt-CDAI wieder über 150 Punkten liegt (Hoffmann et al., 2008).

Tabelle 4-5: Einteilung der Krankheitsaktivität gemessen am CDAI

Kriterium	CDAI	Referenz
Klinische Remission	<150 Punkte	deutsche Leitlinie (Hoffmann et al., 2008), europäische Richtlinie (CHMP, 2008) und (Sandborn et al., 2002)
mäßige bis hohe Erkrankungsaktivität	>220 Punkte	deutsche Leitlinie (Hoffmann et al., 2008), europäische Richtlinie (CHMP, 2008)
schwere Erkrankung	>450 Punkte	(Best, 2006; CHMP, 2008)
Klinisches Ansprechen	Reduktion um ≥ 100 Punkte Reduktion um ≥ 70 Punkte (historisch)	deutsche Leitlinie (Hoffmann et al., 2008), europäische Richtlinie (CHMP, 2008) Studien mit Adalimumab (Hanauer et al., 2006; Colombel et al., 2007; Sandborn et al., 2007b; Watanabe et al., 2012)
Rezidiv	Anstieg um ≥ 70 Punkte und insgesamt >150 Punkte	deutsche Leitlinie (Hoffmann et al., 2008)

CDAI: Crohn's Disease Activity Index

Einschluss von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn

In die Studie C13007 mit Vedolizumab wurden Patienten mit einem CDAI zwischen 220 und 450 Punkten eingeschlossen. Diese Definition entspricht einer mäßigen bis hohen Krankheitsaktivität gemäß der deutschen Leitlinie (Hoffmann et al., 2008). Patienten mit einem CDAI >450 wurden nicht eingeschlossen, da diese Patienten eine so schwere Erkrankung aufweisen, dass sie als Notfallpatienten, ggf. mit chirurgischen Optionen, versorgt werden müssen. Auch für die Studien mit Adalimumab wurden diese Kriterien für den Einschluss von Patienten verwendet und von der EMA im Zulassungsprozess anerkannt (EMA, 2007; EMA, 2012). In die Studie C13011 wurden Patienten mit einem CDAI zwischen 220 und 400 eingeschlossen.

Klinische Remission basierend auf dem CDAI

Als primären Endpunkt empfiehlt die europäische Richtlinie den Anteil der Patienten in klinischer Remission zu verwenden, wobei sich in der Richtlinie keine andere Definition für die Remission als über den CDAI findet (CHMP, 2008). Dabei entspricht die klinische

Remission einer Punktezahl von <150 (Sandborn et al., 2002) über eine Dauer von mehr als zwei Wochen (CHMP, 2008). Diese entspricht auch der in der deutschen Leitlinie genannten Definition der klinischen Remission (Hoffmann et al., 2008) und wurde so auch in den Studien mit Vedolizumab angewendet.

Die anhaltende klinische Remission bezeichnet eine Remission an $\geq 80\%$ der Studienvisiten inklusive der finalen Visite (Woche 52). Diese ist für die Patienten von Bedeutung, da mit der anhaltenden Remission ein intermittierender Verlauf der Erkrankung ausgeschlossen werden soll. Für die Patienten ist eine anhaltende Remission erstrebenswert, um langfristig frei von Symptomen zu sein und keine Rückfälle und Krankheitsschübe zu erleiden.

(Verbessertes) klinisches Ansprechen basierend auf dem CDAI

In Übereinstimmung mit der europäischen Richtlinie entspricht ein klinisches Ansprechen einer CDAI-Reduktion um ≥ 100 Punkte (CHMP, 2008). Es wird empfohlen, klinisches Ansprechen sowie die mittlere/relative Änderung des CDAI nur als sekundäre Endpunkte zu benennen (CHMP, 2008). Von der deutschen Leitlinie wird ebenfalls eine CDAI-Reduktion um ≥ 100 Punkte als Kriterium für das klinische Ansprechen empfohlen (Hoffmann et al., 2008). Historisch wurde lange Zeit eine Verringerung des CDAI um ≥ 70 Punkte als ausreichender Nachweis für ein Ansprechen erachtet. Entsprechend wurde das klinische Ansprechen in verschiedenen Studien, unter anderem mit Adalimumab, auch anhand einer CDAI-Reduktion um 70 Punkte bewertet (Hanauer et al., 2006; Colombel et al., 2007; Sandborn et al., 2007b; Watanabe et al., 2012) und für die EMA- und die FDA-Zulassung von Adalimumab für Morbus Crohn im Jahr 2007 berücksichtigt (EMA, 2007; FDA, 2007).

In der Vedolizumab-Studie C13007 wurde sowohl die CDAI-Reduktion um ≥ 70 Punkte als auch um ≥ 100 Punkte (verbessertes klinisches Ansprechen) erfasst. Nach der Induktionsphase von sechs Wochen wurden alle Patienten, die eine CDAI-Reduktion um ≥ 70 Punkte zeigten, für die Erhaltungsphase der Studie re-randomisiert. Dieses Vorgehen ist analog zum Studiendesign der Studie M04-729 mit Adalimumab (Watanabe et al., 2012), und auch in der Adalimumab-Studie CHARM wurde für die Re-Randomisierung nach diesem Kriterium stratifiziert (Colombel et al., 2007). In der Studie C13011 mit Vedolizumab wurde das klinische Ansprechen in Übereinstimmung mit der Definition der deutschen Leitlinie als eine CDAI-Reduktion im Vergleich zu Baseline um ≥ 100 Punkte definiert. In der Nutzenbewertung von Vedolizumab wurde der Endpunkt (verbessertes) klinisches Ansprechen als die Reduktion des CDAI um ≥ 100 Punkte operationalisiert.

Harvey-Bradshaw-Index (HBI)

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 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 zwischen 5 und 7 repräsentiert eine leichte aktive Erkrankung, zwischen 8 und 16 liegt eine mäßig aktive Erkrankung vor und 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 der Studie C13007 mit Vedolizumab gezeigt werden konnte (Best, 2006; Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d). In der Langzeitstudie C13008 wurde der HBI zur Evaluierung der Krankheitsaktivität (niedrig (≤ 4 Punkte), mittel (>4 bis ≤ 7 Punkte) oder hoch (>7 Punkte)), der Remission (≤ 4 Punkte) sowie dem klinischen Ansprechen (eine Verringerung des Baseline HBI von ≥ 3 Punkten) genutzt. Die Operationalisierungen entsprechen somit den Definitionen von Best (2006).

Reduktion der Glukokortikoiddosis

Der hippokratische Grundsatz *primum non nocere* (lat.: zuerst einmal nicht schaden) steht im Zentrum ärztlichen Handelns. Glukokortikoide haben wegen ihrer hohen Wirksamkeit einen hohen Stellenwert in der Behandlung akuter Morbus Crohn-Krankheitsschübe. Allerdings soll eine systemische Langzeittherapie mit Glukokortikoiden wegen der bei höheren Dosen (über einem Prednisolon-Äquivalent von 10 mg/Tag) (Stange et al., 2008) unvermeidlichen unerwünschten Nebenwirkungen vermieden werden (Hoffmann et al., 2008). Als unerwünschte Wirkungen der Glukokortikoid-Medikation werden genannt (Present, 2000; Walsh et al., 2001; Cunliffe und Scott, 2002; Rhen und Cidlowski, 2005; Da Silva et al., 2006):

- Muskuloskeletale Wirkungen (Osteoporose, Osteonekrose, Myopathie)
- Endokrin-metabolische Wirkungen (Glukoseintoleranz, Gewichtszunahme, Fettverteilung)
- Kardiovaskuläre Wirkungen (Atherosklerose, Hypertension, Dyslipidämie)
- Dermatologische Wirkungen (Atrophie, Akne, verzögerte Wundheilung)
- Ophthalmologische Wirkungen (Katarakt, Glaukom)
- Gastrointestinale Wirkungen (Ulcus, Pankreatitis)
- Infektionen (bakterielle, virale, fungale, protozoale Infektionen)
- Psychiatrische Wirkungen (Steroidpsychose, Stimmungsveränderungen)

Diese erheblichen unerwünschten Wirkungen sollten unbedingt vermieden werden, weshalb das Ziel therapeutischer Interventionen eine glukokortikoidfreie Remission ist. Bei einer täglichen systemischen Glukokortikoiddosis von >10 mg Prednisolon-Äquivalent ist der Begriff „steroidabhängige Remission“ etabliert. Die Möglichkeit der Remissionserhaltung

unter Verwendung niedriger systemischer Glukokortikoiddosen ($\leq 7,5$ mg Prednisolon-Äquivalent täglich), der sogenannten „Cushing-Schwelle“ (vgl. (onkopedia, 2010; G-BA, 2013), ist von besonderem klinischen Interesse, da bei niedrigen Glukokortikoiddosen die o. g. unerwünschten Wirkungen nicht oder nur selten beobachtet werden.

Langzeiterfahrungen mit niedrig dosierten Glukokortikoiden sind in der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen derzeit nicht ausreichend verfügbar.

Bezüglich des Osteoporoserisikos bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) besteht aber die generelle Annahme, dass Dosen von mehr als 7,5 mg/Tag über einen längeren Zeitraum zu einem signifikanten Knochenverlust führen, und dass die Knochenverlustrate in den ersten Wochen der Behandlung am höchsten ist. Die Patienten sollten daher mit der niedrigsten möglichen Dosis für den kürzesten möglichen Zeitraum behandelt werden (Cunliffe und Scott, 2002).

Das Risiko für Frakturen wurde in einer retrospektiven britischen Studie untersucht, die 244.235 Patienten verschiedener Indikationen, die mit Glukokortikoiden behandelt wurden mit der gleichen Anzahl Patienten verglich, die keine Glukokortikoide einnahmen (Van Staa et al., 2000). Es zeigte sich ein deutlich dosisabhängig erhöhtes Risiko für Frakturen bei den Patienten unter Glukokortikoidtherapie. Patienten mit einer Dosis $< 2,5$ mg pro Tag hatten ein RR für Hüftfrakturen von 0,99 (95 %-Konfidenzintervall (KI): [0,82; 1,20]). Bei einer Dosis zwischen 2,5 und 7,5 mg pro Tag lag das RR bereits bei 1,77 [1,55; 2,02], bei Dosen über 7,5 mg pro Tag bei 2,27 [1,94; 2,66]. Für Wirbelfrakturen lagen die RR bei 1,55 [1,20; 2,01] für die Patienten mit weniger als 2,5 mg/Tag, bei 2,59 [2,16; 3,10] bei einer Dosierung zwischen 2,5 und 7,5 mg pro Tag und sogar bei 5,18 [4,25; 6,31] bei den Patienten, die mehr als 7,5 mg Prednisolon pro Tag erhalten hatten.

Auch für Patienten mit rheumatoider Arthritis wird grundsätzlich empfohlen, die niedrigste mögliche Dosis an Glukokortikoiden einzunehmen und nach dem Ansprechen auf eine physiologischere Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle ($< 7,5$ mg/Tag) zu reduzieren (Townsend und Saag, 2004).

Die Auswirkungen der Glukokortikoiddosis auf das kardiovaskuläre Risiko wurden durch eine schottische Datenbankstudie untersucht, die 68.781 Patienten unter Glukokortikoid-Einnahme mit 82.202 Patienten ohne Glukokortikoide verglich (Wei et al., 2004). Die Patienten durften vorher nicht aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen hospitalisiert worden sein. Die Inzidenz aller kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und zerebrovaskuläre Erkrankungen war bei den Patienten, die $\leq 7,5$ mg Prednisolon pro Tag einnahmen, nicht erhöht. In der Gruppe der Patienten, die mehr als 7,5 mg Prednisolon pro Tag einnahmen, lag das RR (adjustiert für alle bekannten Risikofaktoren) dagegen bei 2,6 [2,2; 3]).

In einer Studie mit Rheuma-Patienten zeigte sich ein Offenwinkel-Glaukom bei 6 von 32 Patienten (19 %), die länger als ein Jahr mehr als 7,5 mg Prednisolon pro Tag erhalten hatten, während nur 1 von 38 Patienten (3 %) ein Offenwinkel-Glaukom entwickelten, die mit

weniger als 7,5 mg Prednison-Äquivalent behandelt wurden (Bartholome B, Buttgerit F, et al., nicht publiziert, berichtet in (Da Silva et al., 2006)).

Bei langfristiger Glukokortikoid-Behandlung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wurde eine erhöhte Mortalität beschrieben (Lewis et al., 2008).

Die Daten zur Festsetzung des Schwellenwertes von 7,5 mg Prednisolon-Äquivalent wurden aus der Langzeitbehandlung in der Rheumatologie und der Pulmologie übernommen.

Lebensqualität

Die Erfassung von Daten zur Lebensqualität im Sinne eines patient reported outcome (PRO) ist ein unerlässlicher Bestandteil moderner Therapieevaluation.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien mit Vedolizumab mittels zweier generischer (EQ-5D, SF- 36) und eines indikationsspezifischen (IBDQ) Fragebogens erhoben. Bei den Fragebögen handelt es sich um validierte Messinstrumente, welche die von Patienten selbst berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität erfassen. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind somit als patientenrelevant einzustufen.

EQ-5D

Der EQ-5D-Fragebogen ist ein einfaches, generisches Instrument zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welches von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL entwickelt wurde (Rabin und de Charro, 2001). In einem Gesundheitsprofil beschreiben die Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand in den fünf Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden und Angst/Depressionen. Beeinträchtigungen in den jeweiligen Dimensionen werden in drei Skalen klassifiziert als keine Probleme (Score=1), moderate Probleme (Score=2) oder extreme Probleme (Score=3). Werden die Klassifikationen der fünf Dimensionen kombiniert, ergibt sich eine fünfstellige Zahl, die den patientenberichteten EQ-5D-Gesundheitszustand abbildet. Insgesamt sind 243 Stadien möglich (für nähere Informationen s. <http://www.euroqol.org/about-eq-5d/valuation-of-eq-5d/eq-5d-5l-value-sets.html#c655>), die zu einem Utility Score zusammengefasst werden können. Die Patienten bewerten außerdem ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf Basis einer visuellen Analog-Skala (EQ VAS) zwischen 0 (schlimmste vorstellbare Gesundheit) und 100 (beste vorstellbare Gesundheit) und liefern damit eine direkte Evaluation des momentanen EQ-5D-Gesundheitszustands (Stark et al., 2010).

Der generische EQ-5D-Fragebogen ist ein verlässliches und validiertes Messinstrument (Brazier et al., 1993; de Boer et al., 2004) mit guter Evidenz (Rabin und de Charro, 2001) und auch für CED validiert (Konig et al., 2002; Stark et al., 2010). Auch der G-BA hat im Beratungsgespräch die Einschätzung vertreten, dass der EQ-5D als validiert und etabliert gilt und dafür geeignet ist, die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens zu evaluieren (G-BA, 2014a).

SF-36

Beim SF-36 handelt es sich um ein generisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung der Lebensqualität. Aus 35 der insgesamt 36 Items der Skala werden die 8 Skalen „körperliche Funktionsfähigkeit“, „körperliche Rollenfunktion“, „körperliche Schmerzen“, „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „soziale Funktionsfähigkeit“, „emotionale Rollenfunktion“ und „psychisches Wohlbefinden“ gebildet. Ein Item „Veränderung des Gesundheitszustandes im Vergleich zum letzten Jahr“ wird separat gewertet. Zusätzlich können zwei Faktorenscores („körperliche Gesundheit“, „psychische Gesundheit“) gebildet werden. Als Unterformen des SF-36 sind der SF-12 und SF-6D sowie Fassungen in Interviewform oder zur Fremdbeurteilung zu nennen. Es wird eine zweidimensionale Struktur (psychische und körperliche Komponente) beschrieben. Die Reliabilität und Validität sind beschrieben. Hierbei liegt der Schwerpunkt der inhaltlichen Validität auf dem Konstrukt der subjektiven Gesundheit (IQWiG, 2013a). Im Beratungsgespräch charakterisiert der G-BA den SF-36 als validiertes und etabliertes Instrument zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Rahmen dieser frühen Nutzenbewertung (G-BA, 2014a).

Der SF-36 ist indikationsübergreifend anwendbar und erfasst die subjektive gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten (Ware und Sherbourne, 1992; McHorney et al., 1993; McHorney et al., 1994).

IBDQ

Die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mithilfe generischer Instrumente wird im Kontext CED sinnvoll ergänzt durch Instrumente, die auf dieses Krankheitsbild speziell abgestimmt sind.

Der IBDQ ist ein etablierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit CED (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn). Der von (Guyatt et al., 1989) entwickelte Fragebogen umfasst 32 Fragen, die in vier Dimensionen unterteilt sind: Darmsymptome (10 Elemente), systemische Symptome (5 Elemente), emotionale Funktion (12 Elemente) und Sozialfunktion (5 Elemente). Die Antwort auf jede Frage kann zwischen 1 (schlechteste Situation) und 7 (beste Situation) eingestuft werden. Somit ergeben sich Gesamtscores zwischen 32 und 224, wobei höhere Scores eine bessere Lebensqualität anzeigen (Mitchell et al., 1988; Guyatt et al., 1989). Der IBDQ ist ein valides und verlässliches Bewertungsinstrument, das wichtige Veränderungen in der Lebensqualität der Patienten mit CED erfasst (Irvine, 1993). Eine durch die Patienten selbst angewendete Form und eine Kurzform des Fragebogens wurden validiert und als valide und verlässlich eingestuft (Irvine et al., 1996a; Irvine et al., 1996b).

Der Validierungsstatus des IBDQ wurde 2004 zusammengestellt (Pallis et al., 2004) und 2006 für die deutsche Version bestätigt (Janke et al., 2006).

Die Bedeutung und Aussagefähigkeit des IBDQ wurde mehrfach bestätigt; in zwei Originalarbeiten (Irvine, 2008; Hoivik et al., 2012) werden auch studienbezogene Aussagen

zur Minimally Important Difference (MID) gemacht, die sich allerdings zwischen den Studien unterscheiden.

Da Untersuchungen zur MID auch nicht beliebig übertragbar sind (Brozek et al., 2006; Revicki et al., 2006), werden in der vorliegenden Nutzenbewertung standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) zur Beurteilung der klinischen Relevanz für die Ergebnisse aller Lebensqualitätsfragebögen genutzt.

Unerwünschte Ereignisse (inklusive Mortalität)

Gemäß der Allgemeinen Methoden des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (IQWiG, 2013b) ist die Darstellung der unerwünschten Ereignisse ein wesentlicher Teil der Nutzenbewertung einer Intervention. Die unerwünschten Ereignisse bezeichnen den individuell wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schaden, der zu einer Verkürzung der Lebenserwartung, einer Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führt oder führen kann. Die unerwünschten Ereignisse sind allgemein als patientenrelevant anerkannt und wurden auch vom G-BA während des Beratungsgesprächs so eingeschätzt (G-BA, 2014a).

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung unerwünschter Ereignisse erfolgt in klinischen Interventionsstudien standardisiert anhand der Vorgaben durch die Good Clinical Practice-Verordnung (GCP-V), ist somit validiert. Die Kodierung unerwünschter Ereignisse erfolgte in der Vedolizumab Studie standardisiert unter Verwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 14.0. Die Analyse erfolgte auf der Basis von Preferred Terms (PT), High Level Terms und Systemorganklassen (SOC), wobei sich die vorliegende Nutzenbewertung aus Gründen der Übersichtlichkeit auf die Darstellung der PTs und der klinisch relevanten Gruppierungen nach SOC beschränkt.

Die folgenden sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden im vorliegenden Nutzendossier zur Bewertung herangezogen:

- Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse (UE)
- Gesamtrate der UE von schwerer Intensität (schwere unerwünschte Ereignisse)
- Gesamtrate der SUE
- Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund UE
- UE von besonderem Interesse

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde die Endpunkt-Dimension Mortalität im Zusammenhang mit den unerwünschten Ereignissen dargestellt, da gemäß GCP-V alle Todesfälle im Rahmen einer klinischen Studie erfasst und bewertet werden müssen (UE mit tödlichem Ausgang). Das Krankheitsbild des Morbus Crohn ist zwar mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (s. Modul 3B, Abschnitt 3.2.1), jedoch geht dieser Kausalität ein

langjähriger Krankheitsverlauf voraus. In den Vedolizumab-Studien C13007 und C13011 sind Patienten eingeschlossen, die zum Großteil bereits viele Jahre erkrankt sind, jedoch ist die krankheitsbezogene Mortalität ein patientenrelevanter Endpunkt, für den eine Langzeitbeobachtung im Rahmen einer RCT erforderlich wäre. Dies ist mit den zum jetzigen Zeitpunkt vorliegenden RCT zu Vedolizumab in der Indikation Morbus Crohn nicht abbildbar. Aus diesem Grund werden die unter der Studie aufgetretenen Todesfälle im Rahmen der Sicherheitsauswertung vollständig mit dargestellt, eine Auswertung der verhinderten Todesfälle, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, ist mit diesen Daten jedoch nicht möglich.

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse werden in der Nutzenbewertung von Vedolizumab Infektionen und Immunogenität (Antikörperbildung) betrachtet. Aufgrund des immunsuppressiven Charakters von Arzneimitteln, die zur Behandlung des Morbus Crohn eingesetzt werden, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Infektionen und den daraus resultierenden Komplikationen, inklusive Mortalität. Deshalb sind diese Infektionen von besonderem Interesse und werden besonders dargestellt. Gegen monoklonale Antikörper wie Vedolizumab und die zVT Adalimumab bilden viele Patienten Antikörper, die zu einem Wirkverlust und zu möglichen schweren Nebenwirkungen (wie z. B. Anaphylaxie) führen können (Yanai und Hanauer, 2011; Ordas et al., 2012). Deshalb wird auch die Immunogenität während der Studien überwacht und in der Nutzenbewertung dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I² und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren um Ergebnisse mehrerer Studien, welche die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.

Waren Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung (klinische Homogenität) und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen (statistische Homogenität), war eine quantitative Zusammenfassung der Studienresultate mittels einer Meta-Analyse vorgesehen. Zur Durchführung dieser Analysen wurden etablierte Softwarepakete verwendet (RevMan, Version 5.2; R, Version 3.0.3 mit dem Paket Meta, Version 3.1-2).

Alle Meta-Analysen basieren auf einem Modell mit zufälligen Effekten (REM). Falls Effekt- oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar waren, wurden diese, wenn möglich, durch Angaben aus den Studienpublikationen berechnet oder approximiert.

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt in der Regel anhand des relativen Risikos (RR) zusammengefasst. Gegebenenfalls, z. B. im Falle nicht hinreichend homogener Studienresultate, wurden auch andere Effektmaße berechnet (wie z. B. das Odds Ratio (OR)) und für Sensitivitätsanalysen verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Diese Effektmaße wurden jedoch nur dann im Dossier dargestellt, wenn es relevante Änderungen/Abweichungen im Vergleich zum RR gab. Für kontinuierliche Variablen wurden standardisierte Mittelwertdifferenzen berechnet.

Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wurden Responderanalysen herangezogen, falls keine validierten Irrelevanzgrenzen für den Gruppenunterschied vorlagen. Bei Vorliegen eines validierten oder etablierten Response-Kriteriums erfolgte eine Dichotomisierung im Sinne von Respondern/Non-Respondern anhand dieses Kriteriums. Danach wurde der Gruppenunterschied anhand des RR (bzw. OR) für Response (bzw. Non-Response) bewertet. Da bei Responderanalysen davon ausgegangen wird, dass die Response-Definition eine Bewertung der klinischen Relevanz bereits auf individueller Ebene erlaubt, wird ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auch gleichzeitig als klinisch relevant gewertet. Lagen weder validierte Irrelevanzgrenzen für den Gruppenunterschied noch validierte Response-Kriterien vor, so wurde für signifikante Gruppenunterschiede die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) zur Beurteilung der klinischen Relevanz des beobachteten Unterschieds verwendet. Lag das gesamte Konfidenzintervall des Schätzers für Hedges' g oberhalb von 0,2 (bzw. unterhalb von -0,2), ist von einem klinisch relevanten Effekt auszugehen.

Die Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgte mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I^2 -Statistik. Um statistische Heterogenität festzustellen, wurde ein Signifikanzniveau von 0,2 verwendet. Für die I^2 -Statistik wurden die im Cochrane Handbuch beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (>50 % indiziert erhebliche Heterogenität) herangezogen. War die statistische Heterogenität nicht bedeutsam, d. h. $p > 0,2$ (Heterogenitätstest), so wurde ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Auch bei Vorliegen eines Hinweises auf Heterogenität wurden zusammenfassende

Schätzer berechnet; die Interpretierbarkeit der Schätzer wurde allerdings kritisch diskutiert und mögliche Ursachen der Heterogenität wurden mittels Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen untersucht. Im Fall erheblicher Heterogenität ($p \leq 0,05$) wurden keine zusammenfassenden Schätzer berechnet, da die Interpretierbarkeit der Schätzer nicht gegeben ist.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Sensitivitätsanalysen können sich zum einen auf die Variation meta-analytischer Methodik beziehen (wie z. B. die Verwendung eines Modells mit festen Effekten anstelle eines Modells mit zufälligen Effekten oder die Nicht-Berücksichtigung von Studien mit geringerer Qualität). Zum anderen können sie die Robustheit der Resultate der Einzelstudie im Hinblick auf methodische Variation, wie z. B. das Ersetzen fehlender Werte untersuchen. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus der Einzelstudie angewiesen. Sensitivitätsanalysen wurden, wenn sinnvoll, etwa um die Aussagekraft der Ergebnisse zu bewerten, in den Ergebnisdarstellungen zu den einzelnen Endpunkten ergänzt und diskutiert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche

Im vorliegenden Dossier wurden keine Subgruppenanalysen in Bezug auf die angeführten Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere, Zentrums- und Ländereffekte sowie Raucherstatus durchgeführt. Primär ist dies darin begründet, dass keine geeigneten Daten vorlagen, um die Fragestellung gegenüber Adalimumab im Rahmen einer vergleichenden Nutzenbewertung zu beantworten.

Die wissenschaftliche Fragestellung des vorliegenden Dossiers, die vergleichende Nutzenbewertung zwischen Vedolizumab und Adalimumab, kann nur mithilfe eines indirekten Vergleichs adressiert werden. Eine aussagekräftige Untersuchung von Faktoren,

die den Effekt von Vedolizumab gegenüber Adalimumab möglicherweise modifizieren, setzt voraus, dass notwendige Subgruppenresultate sowohl auf der Vedolizumab-Seite des indirekten Vergleichs als auch auf der Adalimumab-Seite des indirekten Vergleichs jeweils für die relevanten Teilpopulationen (Anti-TNF- α -naive Patienten bzw. Anti-TNF- α -Versager) vorliegen. Sie setzt weiterhin voraus, dass die Subgruppenkategorien in den relevanten Studien ähnlich definiert und operationalisiert sind (Schwellenwerte bei stetigen Subgruppenmerkmalen).

Es ist wichtig anzumerken, dass das Vorliegen einer Effektmodifikation von Vedolizumab gegenüber Placebo nicht notwendigerweise eine Modifikation des Effektes von Vedolizumab gegenüber Adalimumab bedeutet, denn es ist möglich, dass eine gleichzeitige (gleichgerichtete und gleichgroße) Effektmodifikation von Adalimumab gegenüber Placebo vorliegt. Dahingegen ist das Fehlen einer Effektmodifikation für Vedolizumab gegenüber Placebo nicht notwendigerweise gleichbedeutend mit dem Fehlen einer Effektmodifikation von Vedolizumab gegenüber Adalimumab.

Zusätzlich zu effektmodifizierenden Faktoren hinsichtlich der Populationscharakteristika können auch Unterschiede im Studiendesign den zu untersuchenden Effekt modifizieren und mögliche Subgruppeneffekte hinsichtlich Populationscharakteristika überlagern.

Überdies bestehen die viel diskutierten Probleme von Subgruppenanalysen im Allgemeinen. Neben methodischen Problemen, wie etwa der Multiplizität oder der unterschiedlichen Verteilung prognostischer und prädiktiver Faktoren zwischen einzelnen Subgruppenkategorien sind hier auch praktische Schwierigkeiten, wie etwa die oftmals kleine Zahl der Patienten bei Subgruppenanalysen sowie die häufig fehlende Relevanz für den klinischen Einsatz, genannt.

Ferner ist anzumerken, dass die für die Nutzenbewertung herangezogenen Zulassungsstudien C13007 und C13011 entsprechend der G-BA-Beratung getrennt für Anti-TNF- α -naive Patienten und Anti-TNF- α -Versager re-analysiert wurde. Diese Re-Analyse der vollständigen Studiendaten stellt für sich genommen bereits eine Subgruppenanalyse dar. Auf diese Subgruppenbetrachtung eine weitere Subgruppenanalyse anzuwenden führt zu stark verkleinerten Patienten- und Ereigniszahlen, verglichen mit der Populationsgröße, für die die Studie gepowert worden ist. Dadurch ist die Aussagekraft der beobachteten Effekte erheblich geschwächt.

Aus den oben diskutierten Gründen ist von einer großen Unsicherheit der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen im Rahmen indirekter Vergleiche auszugehen, die den Nutzen solcher Analysen (z. B. die Identifikation von Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen) zu überwiegen scheint. Aus diesen Gründen werden keine Subgruppenresultate präsentiert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs zum Nachweis des Zusatznutzens von Vedolizumab gegenüber Adalimumab wurde im Anwendungsgebiet B begründet verzichtet. Daher wird auch auf die Methodik eines einfachen adjustierten indirekten Vergleichs an dieser Stelle nicht weiter eingegangen. Als Gründe für den Verzicht auf die Darstellung eines indirekten Vergleichs sind methodische Aspekte, sowie bestehende Unsicherheiten bzgl. der für indirekte Vergleiche notwendigen Annahmen der Ähnlichkeit und Konsistenz anzuführen (Bender et al., 2012), die unter Abschnitt 4.3.2.1 näher erläutert werden.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
C13007 (pivotal Studie)	ja	ja	abgeschlossen	Induktionsphase: 6 Wochen Erhaltungsphase: 46 Wochen Follow-up: 2 Jahre	Induktionsphase: Kohorte 1 (randomisiert, doppelblind): Vedolizumab 300 mg Placebo Kohorte 2 (open-label): Vedolizumab 300 mg Erhaltungsphase: Non-Responder der Induktionsphase: Vedolizumab 300 mg alle 4 Wochen Responder der Induktionsphase: Re-Randomisierung zu Vedolizumab 300 mg alle 4 Wochen Vedolizumab 300 mg alle 8 Wochen Placebo in der Induktionsphase: Placebo
C13011 (pivotal Studie)	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 10 Wochen Follow-up: 2 Jahre	Vedolizumab 300 mg Placebo
C13004	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 78 Wochen Beobachtungs-phase: 90 Tage Post-Study Follow-up: 2 Jahre	Vedolizumab 2,0 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 6,0 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 10,0 mg/kg Körpergewicht
L299-016	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 29 Tage Beobachtungsphase: 151 Tage Follow-up: 2 Jahre	Vedolizumab 0,5 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 2 mg/kg Körpergewicht Placebo
MLN-0002/CCT-001	nein	ja	laufend	Induktionsphase: 10 Wochen Erhaltungsphase: 50 Wochen	Vedolizumab 300 mg Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-6 ist auf dem Stand vom 21.05.2014.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
C13004	Dosierung nicht entsprechend der Zulassung (mg/kg Körpergewicht)
L299-016	Dosierung nicht entsprechend der Zulassung (mg/kg Körpergewicht)
MLN-0002/CCT-001	noch keine Ergebnisse verfügbar

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit Vedolizumab vom 19.05.2014 ergab insgesamt 480 Treffer. Nach Ausschluss von 55 Duplikaten wurden die verbliebenen 425 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Anhand von Titel und Abstract konnten 424 Publikationen ausgeschlossen werden.

Die verbleibende Publikation wurde im Volltext gesichtet und eingeschlossen. Es ergab sich somit eine relevante Publikation (Sandborn et al., 2013b) zu einer Studie (C13007), die Vedolizumab mit Placebo in Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn vergleicht. Direkt mit der zVT (Adalimumab) vergleichende Studien wurden nicht gefunden.

Takeda liegt eine weitere abgeschlossene placebokontrollierte Studie mit Vedolizumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn vor (C13011). Diese ist nicht publiziert, wurde aber in der Studienregistersuche (Abschnitt 4.3.1.1.3) identifiziert und es liegt ein Studienbericht vor.

Im vorliegenden Dossier werden für beide Studien die Daten aus den Studienberichten verwendet.

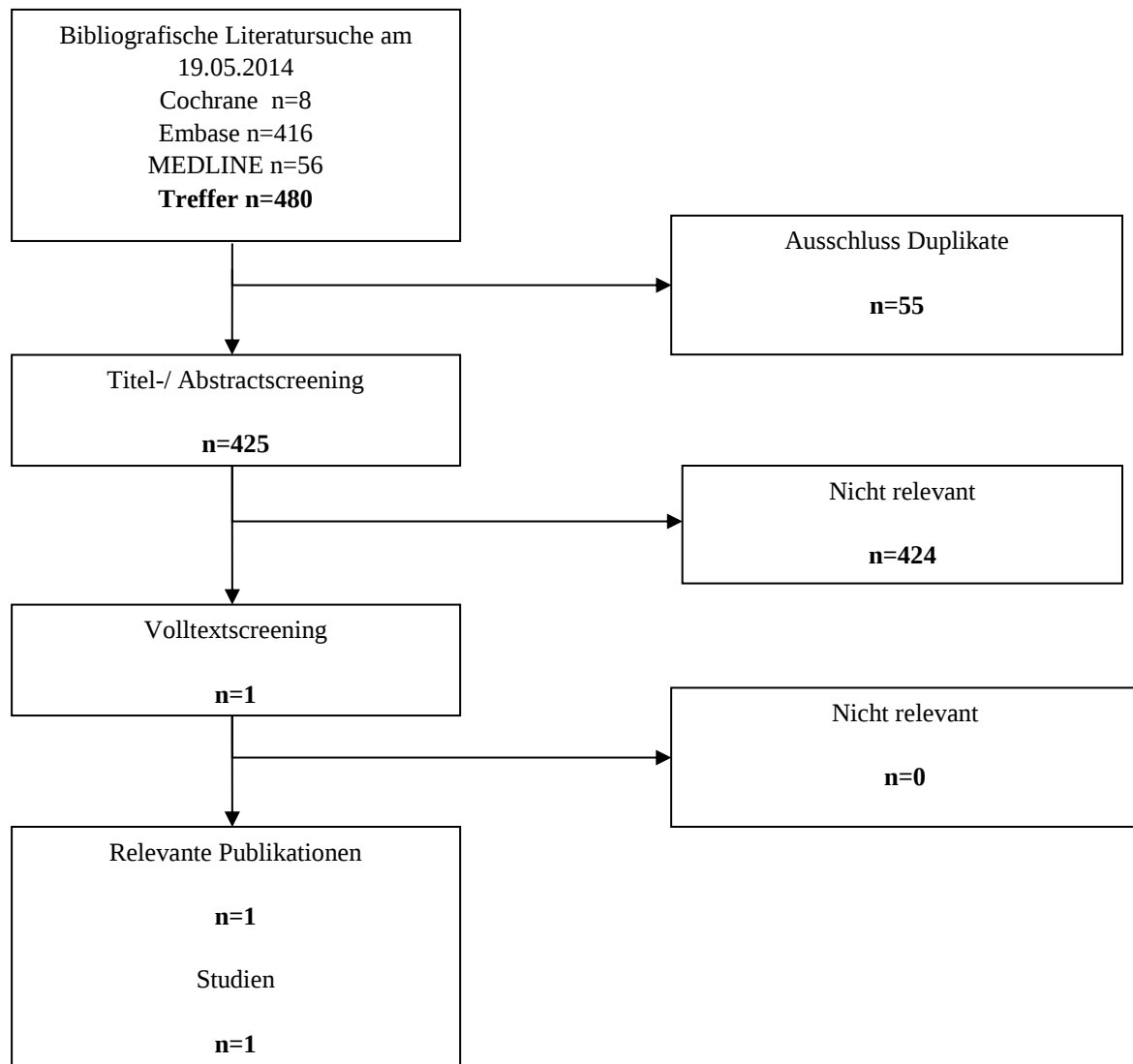


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
C13007	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov, 2013c), EU-CTR (EU-CTR, 2014a), ICTRP (ICTRP, 2014b), PharmNet.Bund (PharmNet.Bund, 2014a)	ja	ja	abgeschlossen
C13011	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov, 2013b), EU-CTR (EU-CTR, 2014c), ICTRP (ICTRP, 2014i; ICTRP, 2014c), PharmNet.Bund (PharmNet.Bund, 2014b)	ja	nein	abgeschlossen
^a : Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

20./21.05.2014

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
C13007	ja	ja	nein	ja (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d)	ja (clinicaltrials.gov, 2013c; EU-CTR, 2014a; ICTRP, 2014b; PharmNet.Bund, 2014a)	ja (Sandborn et al., 2013b)
C13011	ja	ja	nein	ja (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012c)	ja (clinicaltrials.gov, 2013b; EU-CTR, 2014c; ICTRP, 2014i; ICTRP, 2014c; PharmNet.Bund, 2014b)	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-						
^a : Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. ^b : Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. ^c : Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 beschreiben das Design der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie zu Vedolizumab. Tabelle 4-12 bis Tabelle 4-15 zeigen die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie getrennt für die Induktions- und Erhaltungsphase.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
C13007	Multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie in 2 Phasen (Induktionsphase, Erhaltungsperiode (Maintenance)), mit 2 Kohorten in der Induktionsphase	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn. CDAI-Wert liegt im Intervall 220-450	Gesamt: 1116 Induktionsphase: Kohorte 1: 368 Placebo: 148 Vedolizumab: 220 Kohorte 2: 748 Vedolizumab: 747 Erhaltungsphase: Placebo: 153 Vedolizumab: 154 (alle 4 Wochen) 154 (alle 8 Wochen)	Screeningphase: bis zu 3 Wochen Induktionsphase: Woche 0-6 Erhaltungsphase: Woche 6-52 Bei Erfüllung bestimmter Kriterien bestand die Möglichkeit eines Übertritts in die open-label Langzeit-Sicherheitsstudie C13008. Die Kriterien für den Einschluss der Studien finden sich in Tabelle 3 des Studienberichts der Studie C13007 ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Table 3)	285 Zentren: Australien, Europa, Nordamerika, Asien, Südafrika 12/2008 – 08/2012	Induktionsphase: Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit klinischer Remission in Woche 6 Sekundäre Endpunkte: Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen in Woche 6 Veränderung im CRP-Level (Serum) in Woche 6 Explorative Endpunkte für die Population der Anti-TNF-α-Versager und die Population der Anti-TNF-α-Naiven Unerwünschte Ereignisse Erhaltungsphase: Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit klinischer Remission in Woche 52 Sekundäre Endpunkte: Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechens in Woche 52 Anteil der Patienten mit klinischer Remission ohne begleitende Glukokortikoide in Woche 52 Anteil der Patienten mit Remissionserhaltung Explorative Endpunkte für die

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Population der Anti-TNF- α -Versager und die Population der Anti-TNF- α - Naiven, sowie weitere zusätzliche explorative Endpunkte für die Population der Erhaltungsperiode (Maintenance) Unerwünschte Ereignisse
C13011	Multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn. CDAI-Wert 220- 400	Gesamt: 416, davon: Placebo (gesamt): n=207 Vedolizumab (gesamt): n=209 TNF- α -Versager: n=315 TNF- α -naiv: n=101	Screeningphase: bis zu 3 Wochen; Induktionsphase: 10 Wochen; Bei Erfüllung bestimmter Kriterien bestand die Möglichkeit eines Übertritts in die open-label Langzeit- Sicherheitsstudie C13008 Follow-up: 2 Jahre	107 Zentren (international) 11/2010 - 04/2012	Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit klinischer Remission in Woche 6 in der Population der Anti-TNF- α -Versager Sekundäre Endpunkte: Anteil der Patienten mit klinischer Remission in der Gesamtpopulation Anteil der Patienten mit klinischer Remission in Woche 10 in der Population der Anti-TNF- α -Versager und in der Gesamtpopulation Anteil der Patienten mit Remissionserhaltung (z. B. klinische Remission in Woche 6 und 10) in der Population der Anti-TNF- α -Versager und in der Gesamtpopulation Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen in der Population der Anti-TNF- α -Versager Unerwünschte Ereignisse

CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	PCB	VDZ	VDZ Q8W	VDZ Q4W	Vorbehandlung
C13007 (Induktionsphase)	250 mL einer 0,9 % Natrium- chlorid- Lösung i.v. in Woche 0 und 2	300 mg i.v. Infusion in Woche 0 und 2			Vorbehandlung mit konventioneller Therapie oder Vorbehandlung mit konventioneller Therapie und TNF- α -Inhibitoren
C13011* (Induktionsphase)	250 mL einer 0,9 % Natrium- chlorid- Lösung i.v. in Woche 0, 2 und 6	300 mg i.v. Infusion in Woche 0, 2 und 6			Vorbehandlung mit konventioneller Therapie oder Vorbehandlung mit konventioneller Therapie und TNF- α -Inhibitoren
C13007 (Erhaltungsphase)	250 mL einer 0,9 % Natrium- chlorid- Lösung i.v. alle 4 Wochen		VDZ: 300 mg i.v. alle 8 Wochen + Alternierend alle 8 Wochen Placebo	VDZ: 300 mg i.v. alle 4 Wochen	Vorbehandlung mit konventioneller Therapie oder Vorbehandlung mit konventioneller Therapie und TNF- α -Inhibitoren

*für die Studie C13011 existierte keine Erhaltungsphase

i.v.: intravenös; Q8W: alle acht Wochen; Q4W: alle vier Wochen; VDZ: Vedolizumab

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie, Induktionsphase) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Induktionsphase	Anti-TNF-α-naive Patienten		Anti-TNF-α-Versager	
Studie Charakteristika Kategorie	PCB	VDZ (Kohorte 1)	PCB	VDZ (Kohorte 1)
C13007 und C13011	N=123	N=154	N=227	N=263
Alter [Jahre]: MW (SD)	36,6 (12,22)	36,0 (11,63)	38,1 (13,41)	38,3 (11,99)
<35 Jahre n (%)	64 (52)	82 (53)	107 (47)	112 (43)
≥35 Jahre n (%)	59 (48)	72 (47)	120 (53)	151 (57)
Geschlecht w/m (%)	47 / 53	49 / 51	60 / 40	57 / 43
Ethnie, n (%)				
kaukasisch	101 (82)	119 (77)	204 (90)	241 (92)
schwarz	1 (0,8)	0	7 (3)	7 (3)
asiatisch	21 (17)	33 (21)	7 (3)	9 (3)
andere	0	1 (0,6)	9 (4)	5 (2)
nicht berichtet	0	1 (0,6)	0	1 (0,4)
Körpergewicht [kg]: MW (SD)	69,0 (18,88)	65,6 (19,25)	70,9 (19,35)	70,0 (17,95)
BMI [kg/m ²] MW (SD)	23,6 (5,57)	22,8 (5,59)	24,6 (6,21)	24,0 (5,25)
Raucherstatus, n (%)				
Raucher	27 (22)	46 (30)	65 (29)	69 (26)
Nichtraucher	96 (78)	108 (70)	162 (71)	194 (74)
Geografische Region, n (%)				
Nordamerika	18 (15)	30 (19)	125 (55)	131 (50)
West- / Nordeuropa	11 (9)	13 (8)	48 (21)	53 (20)
Zentraleuropa	51 (41)	51 (33)	23 (10)	32 (12)
Osteuropa	13 (11)	20 (13)	18 (8)	19 (7)
Asien/Australien/Afrika	30 (24)	40 (26)	13 (6)	28 (11)
Abkürzungen:				
BMI: Body Mass Index ; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; SD: Standardabweichung; VDZ: Vedolizumab; w: weiblich				

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie, Erhaltungsphase) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhaltungsphase	Anti-TNF-α-Naive			Anti-TNF-α-Versager		
Studie Charakteristika Kategorie	PCB	VDZ Q8W	VDZ Q4W	PCB	VDZ Q8W	VDZ Q4W
C13007	N=71	N=66	N=71	N=78	N=82	N=77
Alter [Jahre]: MW (SD)	36,6 (10,94)	34,6 (12,92)	33,2 (11,72)	37,5 (12,39)	35,4 (11,93)	36,7 (12,24)
<35 Jahre n (%)	31 (44)	40 (61)	42 (59)	41 (53)	46 (56)	38 (49)
≥35 Jahre n (%)	40 (56)	26 (39)	29 (41)	37 (47)	36 (44)	39 (51)
Geschlecht w/m (%)	42 / 58	47 / 53	37 / 63	62 / 38	61 / 39	58 / 42
Ethnie, n (%)						
kaukasisch	62 (87)	53 (80)	59 (83)	74 (95)	78 (95)	72 (94)
schwarz	2 (3)	1 (2)	1 (1)	2 (3)	3 (1)	0
asiatisch	7 (10)	12 (18)	10 (14)	2 (3)	1 (1)	3 (4)
andere	0	0	1 (1)	0	0	2 (3)
Körpergewicht [kg]: MW (SD)	67,8 (19,05)	63,5 (15,57)	70,3 (16,13)	70,5 (17,53)	72,0 (19,66)	72,5 (19,77)
BMI [kg/m ²] MW (SD)	23,0 (5,32)	21,8 (4,47)	23,2 (4,03)	24,9 (6,41)	24,7 (6,13)	25,1 (5,94)
Raucherstatus, n (%)						
Raucher	23 (32)	19 (29)	20 (28)	21 (27)	28 (34)	19 (25)
Nichtraucher	48 (68)	47 (71)	51 (72)	57 (73)	54 (66)	58 (75)
Geografische Region, n (%)						
Nordamerika	9 (13)	13 (20)	13 (18)	29 (37)	45 (55)	32 (42)
West- / Nordeuropa	14 (20)	5 (8)	13 (18)	38 (49)	23 (28)	26 (34)
Zentraleuropa	27 (38)	24 (36)	23 (32)	6 (8)	5 (6)	8 (10)
Osteuropa	9 (13)	10 (15)	7 (10)	0	3 (4)	5 (6)
Asien/Australien/Afrika	12 (17)	14 (21)	15 (21)	5 (6)	6 (7)	6 (8)
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; SD: Standardabweichung; VDZ: Vedolizumab; w: weiblich						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsspezifische Charakteristika, Induktionsphase) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Induktionsphase	Anti-TNF- α -naive Patienten		Anti-TNF- α -Versager	
Studie Charakteristika Kategorie	PCB	VDZ (Kohorte 1)	PCB	VDZ (Kohorte 1)
C13007 und C13011	N=123	N=154	N=227	N=263
Dauer der Erkrankung [Jahre]: MW (SD)	5,3 (5,54)	7,0 (7,85)	11,3 (8,15)	11,4 (8,28)
CDAI zu Studienbeginn, MW (SD)	305,4 (76,47)	317,1 (65,13)	313,7 (60,97)	323,5 (60,45)
≤330	83 (67)	94 (61)	143 (63)	151 (57)
>330	40 (33)	60 (39)	83 (37)	111 (42)
Glukokortikoidtherapie zur Randomisierung ja/nein [n (%)]	31 (25) / 92 (75)	42 (27) / 112 (73)	85 (37) / 142 (63)	94 (36) / 169 (64)
Immunsuppressive Therapie zur Randomisierung ja/nein [n (%)]	28 (23) / 95 (77)	32 (21) / 122 (79)	30 (13) / 197 (87)	35 (13) / 228 (87)
Extraintestinale Manifestationen ja/nein [n (%)]	75 (61) / 48 (39)	95 (62) / 59 (38)	157 (69) / 70 (31)	145 (55) / 118 (45)
Lokalisation der Erkrankung,[n (%)]				
Ileum	22 (18)	34 (22)	28 (12)	33 (13)
Kolon	38 (31)	38 (25)	54 (24)	71 (27)
Ileum und Kolon	63 (51)	82 (53)	145 (64)	159 (60)
andere	0	0	0	0
frühere Operationen aufgrund von Morbus Crohn: ja/nein [n (%)]	22 (18) / 101 (82)	56 (36) / 98 (64)	119 (52) / 108 (48)	127 (48) / 136 (52)
frühere Fistelkrankheiten: ja/nein [n (%)]	26 (21) / 97 (79)	54 (35) / 100 (65)	104 (46) / 123 (54)	100 (38) / 163 (62)
Ableitungsfistel [n (%)]				
ja	18 (15)	26 (17)	29 (13)	33 (13)
alle geschlossen	0 (0)	0 (0)	2 (<1)	2 (<1)
keine Fistel zu Studienbeginn	105 (85)	128 (83)	196 (86)	228 (87)
Abkürzungen: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; SD: Standardabweichung; VDZ: Vedolizumab				

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsspezifische Charakteristika, Erhaltungsphase) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhaltungsphase	Anti-TNF-α-naive Patienten			Anti-TNF-α-Versager		
Studie Charakteristika Kategorie	PCB	VDZ Q8W	VDZ Q4W	PCB	VDZ Q8W	VDZ Q4W
C13007	N=71	N=66	N=71	N=78	N=82	N=77
Dauer der Erkrankung [Jahre]: MW (SD)	7,2 (8,66)	5,8 (6,38)	6,1 (6,44)	12,3 (9,12)	10,5 (7,46)	9,3 (6,76)
CDAI zu Studienbeginn, MW (SD)	315,8 (62,76)	322,4 (72,66)	310,0 (56,00)	338,8 (65,34)	329,2 (67,07)	323,0 (74,64)
≤330	46 (65)	36 (55)	48 (68)	35 (45)	39 (48)	45 (58)
>330	25 (35)	29 (44)	22 (31)	43 (55)	43 (52)	32 (42)
Glukokortikoidtherapie zur Randomisierung ja/nein [n (%)]	24 (34) / 47 (66)	24 (36) / 42 (64)	24 (34) / 47 (66)	29 (37) / 49 (63)	33 (40) / 49 (60)	32 (42) / 45 (58)
Immunsuppressive Therapie zur Randomisierung ja/nein [n (%)]	13 (18) / 58 (82)	10 (15) / 56 (85)	17 (24) / 54 (76)	10 (13) / 68 (87)	16 (20) / 66 (80)	11 (14) / 66 (86)
Extraintestinale Manifestationen ja/nein [n (%)]	46 (65) / 25 (35)	34 (52) / 32 (48)	39 (55) / 32 (45)	46 (59) / 32 (41)	49 (60) / 33 (40)	48 (62) / 29 (38)
Lokalisation der Erkrankung, [n (%)]						
Ileum	10 (14)	13 (20)	19 (27)	6 (8)	16 (20)	13 (17)
Kolon	15 (21)	14 (21)	21 (30)	27 (35)	12 (15)	25 (32)
Ileum und Kolon	46 (65)	39 (59)	31 (44)	45 (58)	54 (66)	39 (51)
andere	0	0	0	0	0	0
frühere Operationen aufgrund von Morbus Crohn: ja/nein [n (%)]	17 (24) / 54 (76)	14 (21) / 52 (79)	23 (32) / 48 (68)	39 (50) / 39 (50)	42 (51) / 40 (49)	35 (45) / 42 (55)
frühere Fistelkrankheiten: ja/nein [n (%)]	20 (28) / 51 (72)	14 (21) / 52 (79)	21 (30) / 50 (70)	34 (44) / 44 (56)	29 (35) / 53 (65)	25 (32) / 52 (68)
Ableitungsfistel [n (%)]						
ja	10 (14)	6 (9)	8 (11)	8 (10)	8 (10)	11 (14)
alle geschlossen	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
keine Fistel zu Studienbeginn	60 (85)	60 (91)	63 (89)	69 (88)	73 (89)	66 (86)
Abkürzungen: MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; Q8W: alle acht Wochen; Q4W: alle vier Wochen; SD: Standardabweichung; VDZ: Vedolizumab						

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

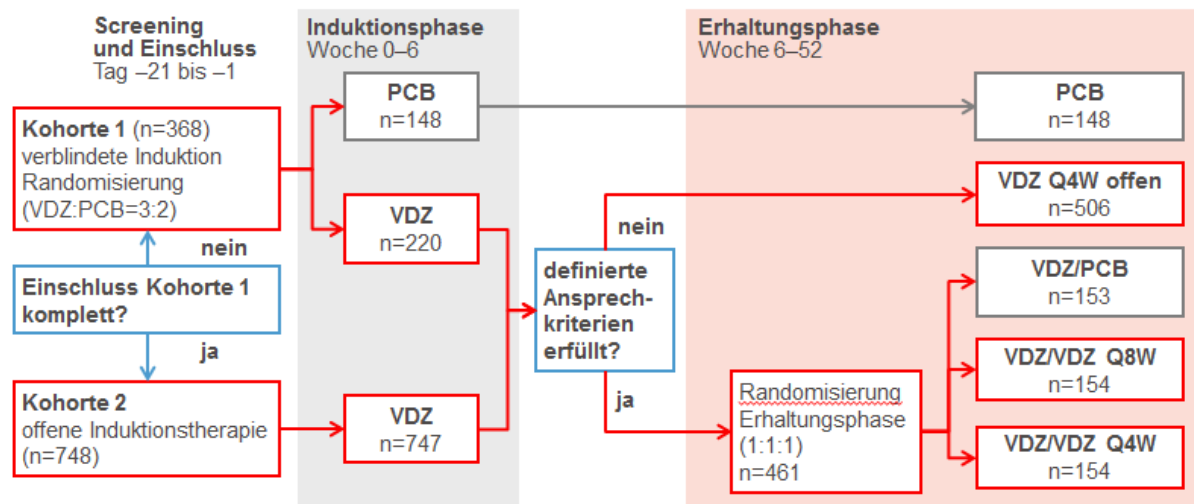
Studiendesign

Studie C13007

Bei der Studie C13007 handelt es sich um eine randomisierte, parallele, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab gegenüber Placebo bei Patienten mit Morbus Crohn. Die multinationale, multizentrische Studie wurde weltweit an 285 Zentren im Zeitraum Dezember 2008 bis Mai 2012 durchgeführt.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten zwischen 18 und 80 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, definiert durch einen CDAI-Wert im Intervall 220 bis 450. Ein weiteres Einschlusskriterium war eine vorliegende Einverständniserklärung entsprechend der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Good Clinical Practice (ICH-GCP). Alle weiteren Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E aufgelistet.

Die Studie C13007 untersuchte Vedolizumab in der Induktionsbehandlung als auch in der Erhaltung der Remission. Die Induktions- und Erhaltungsphase innerhalb der Studie waren separat gepowert und hatten unterschiedliche Auswertungspopulationen, Endpunkte und statistische Analysen. Die Gesamtdauer der Studie betrug 52 Wochen und setzte sich aus einer 6-wöchigen Induktionsphase gefolgt von einer 46-wöchigen Erhaltungsperiode zusammen (Abbildung 2). Dieser Ansatz ist weitgehend konsistent mit dem Studiendesign anderer Wirkstoffe im Indikationsgebiet (Rutgeerts et al., 2005; Sandborn et al., 2012).



n: Anzahl der Patienten; PCB: Placebo; VDZ: Vedolizumab; Q4W: alle 4 Wochen; Q8W: alle 8 Wochen

Abbildung 2: Design der Studie C13007

In der **Induktionsphase** der Studie wurden zwei Kohorten sequentiell rekrutiert und eingeschlossen. In Kohorte 1 wurden Patienten im Verhältnis 3:2 zu Vedolizumab bzw. Placebo randomisiert. Für die Induktionsphase wurden durch Randomisierung 220 Patienten in den Vedolizumab-Arm und 148 Patienten in den Placebo-Arm zugeteilt. Um für die Erhaltungsphase ausreichend Patienten mit klinischem Ansprechen zur Verfügung zu haben, wurde eine weitere Kohorte (Kohorte 2) rekrutiert, in der die Patienten unverblindet Vedolizumab (747 Patienten) erhielten. Die ITT der Induktionsphase war laut Studienprotokoll definiert als alle randomisierten Patienten (Kohorte 1), die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben. Diese Population wurde für die Wirksamkeitsanalysen sowie die Endpunkte der klinischen Remission und des klinischen Ansprechens herangezogen. Die Patienten wurden entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet. Alle randomisierten Patienten erhielten auch mindestens eine Dosis Studienmedikation, es gab keine drop-outs zwischen Randomisierung und erster Verabreichung der Studienmedikation.

In der **Erhaltungsphase** wurden nur solche Patienten innerhalb der Erhaltungsphase ITT-Population randomisiert, die in der Induktionsphase Vedolizumab als Induktionstherapie (randomisierte Kohorte 1 & offene Kohorte 2) erhielten und nach 6 Wochen ein klinisches Ansprechen erreichten (Verringerung des CDAI um ≥ 70 Punkte gegenüber Baseline). Diese Patienten wurden in der Erhaltungsphase der Studie im Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme 300 mg Vedolizumab alle acht Wochen (VDZ Q8W), Vedolizumab alle vier Wochen (VDZ Q4W) und Placebo („Placebo nach Vedolizumab Ansprechen in Induktion“, VDZ/PCB) re-randomisiert, so dass 154 Patienten dem Behandlungsarm VDZ Q4W, 154 Patienten dem Behandlungsarm VDZ Q8W und 153 Patienten dem Placebo-Arm VDZ/PCB zugewiesen wurden. Die Behandlung erfolgte in den drei Behandlungsarmen der Erhaltungsphase ITT-Population doppelblind. Diese Population wurde für die

Wirksamkeitsanalysen sowie die Endpunkte der klinischen Remission, des klinischen Ansprechens und der glukokortikoidfreien Remission herangezogen. Die Patienten wurden entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet. Alle randomisierten Patienten erhielten auch mindestens eine Dosis Studienmedikation, es gab keine drop-outs zwischen Randomisierung und erster Verabreichung der Studienmedikation. Patienten, die in der Induktionsphase mit Vedolizumab behandelt wurden und zu Woche 6 kein klinisches Ansprechen erreicht hatten, wurden unverblindet mit Vedolizumab mit einer Dosierungsfrequenz alle vier Wochen weiterbehandelt (Vedolizumab non-ITT Q4W Population). Patienten, die in der Induktionsphase doppelblind Placebo erhalten hatten, wurden unabhängig vom Erreichen eines klinischen Ansprechens doppelblind mit Placebo weiterbehandelt (Placebo non-ITT-Population, PCB/PCB oder „echter“ Placebo-Arm).

Sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach der Verwendung oraler Glukokortikoide, Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren und immunsuppressiver Vorbehandlung. Die Randomisierung der Erhaltungsphase war zusätzlich stratifiziert nach der Kohorte während der Induktionsphase, um mögliche Verzerrungen durch das unterschiedliche Design der Induktionsphase (offen bzw. doppelblind placebokontrolliert) zu minimieren.

Die Screeningphase der Studie C13007 dauerte bis zu drei Wochen. Die Behandlungsdauer in der Induktionsphase betrug 6 Wochen und verlängerte sich für die Vedolizumab-Patienten mit klinischem Ansprechen um 46 Wochen in der Erhaltungsphase. Eine finale Untersuchung der Sicherheit erfolgte in Woche 66 (oder 16 Wochen nach Einnahme der letzten Studienmedikation). Zusätzlich konnten geeignete Patienten in Woche 52 in die Langzeit-Sicherheitsstudie C13008 eintreten. Für alle übrigen Patienten gab es eine Follow-up-Phase über 2 Jahre, in der die Patienten alle 6 Monate per Telefon kontaktiert wurden.

In der Induktionsphase der Studie C13007 wurde der Anteil der Patienten mit klinischer Remission (definiert als CDAI ≤ 150 Punkte) nach 6 Wochen als primärer Endpunkt betrachtet. Für die Erhaltungsphase war der Anteil an Patienten mit einer klinischen Remission zu Woche 52 als primärer Endpunkt definiert. Die patientenrelevanten, sekundären Endpunkte waren sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase die Symptomatik, das klinische Ansprechen, Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse.

Studie C13011

Bei der Studie C13011 handelt es sich um eine randomisierte, parallele, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab gegenüber Placebo bei Patienten mit Morbus Crohn. Die multinationale, multizentrische Studie wurde weltweit an 107 Zentren im Zeitraum November 2010 bis April 2012 durchgeführt.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten zwischen 18 und 80 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, definiert durch einen CDAI-Wert im Intervall 220 bis 400. Ein weiteres Einschlusskriterium war eine vorliegende Einverständniserklärung

entsprechend der ICH-GCP. Alle weiteren Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E aufgelistet.

Die Randomisierungssequenz im Verhältnis 1:1 (Vedolizumab:Placebo) wurde adäquat generiert. Es wurden durch Randomisierung 209 Patienten in den Vedolizumab-Arm und 207 Patienten in den Placebo-Arm zugeteilt, stratifiziert nach Einnahme von Glukokortikoiden, nach Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren (naiv oder fehlgeschlagene) sowie nach Einnahme von Immunsuppressiva.

Nach vorangegangener Screeningphase von drei Wochen untersuchte die Studie C13011 Vedolizumab in der Induktionstherapie mit einer Dauer von 10 Wochen. Anschließend konnten geeignete Patienten in die Langzeit-Sicherheitsstudie C13008 eintreten. Für Patienten, die nicht an der C13008 teilnahmen, erfolgte die finale Untersuchung der Sicherheit nach maximal Woche 22 (oder 16 Wochen nach Einnahme der letzten Studienmedikation). Für diese Patienten gab es darüber hinaus eine Follow-up-Phase über 2 Jahre, in der die Patienten alle 6 Monate per Telefon kontaktiert wurden.

In der Studie C13011 wurde der Anteil der Patienten mit klinischer Remission (definiert als CDAI $\leq$ 150 Punkte) nach 6 Wochen in der Population der Anti-TNF- α -Versager als primärer Endpunkt betrachtet. Die patientenrelevanten, sekundären Endpunkte waren die Symptomatik, das klinische Ansprechen, Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse.

Auswertungspopulationen

Aufgrund des komplexen Studiendesigns der Studie C13007 wurden abhängig von der Studienphase (Induktion oder Erhaltung) sowie von der Art des betrachteten Endpunktes (Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkt) unterschiedliche Auswertungspopulationen für die Analysen herangezogen.

Induktionsphase

Für die ITT-Analyse von Wirksamkeitsendpunkten der Studie C13007 wurden die Resultate der doppelblinden randomisierten Patienten der Kohorte 1 verwendet. Für die Sicherheitsanalysen der Studie C13007 wurden die kombinierten Ergebnisse der Vedolizumab-Behandlungsarme der Kohorte 1 (doppelblind) und Kohorte 2 (offen) verwendet. Aufgrund der großen Ähnlichkeit des Designs der Studien C13007 und C13011 bezüglich der Induktionsphase, wurden die gesamten Daten für die genannte Phase im Rahmen einer *Post-hoc*-Analyse zusammengefasst und die gepoolten Ergebnisse beider Studien beschrieben. Die zugrundeliegenden Patientenzahlen der verschiedenen Auswertungspopulationen sind im Folgenden für die beiden Teilpopulationen dargestellt:

- Anti-TNF- α -naive Patienten, ITT-Population:
 - 123 Patienten im Placebo-Arm,
 - 154 Patienten im Vedolizumab-Arm

- Anti-TNF- α -naive Patienten, Safety-Population:
 - 123 Patienten im Placebo-Arm,
 - 393 Patienten im Vedolizumab-Arm
- Anti-TNF- α -Versager, ITT-Population:
 - 227 Patienten im Placebo-Arm,
 - 263 Patienten im Vedolizumab-Arm
- Anti-TNF- α -Versager, Safety-Population:
 - 227 Patienten im Placebo-Arm,
 - 733 Patienten im Vedolizumab-Arm.

Erhaltungsphase

Für die Erhaltungsphase wurden die Patienten der Studie C13007 betrachtet, die für die Erhaltungsphase randomisiert (Vedolizumab-Patienten der Kohorten 1 und 2 mit klinischem Ansprechen zu Woche 6) wurden (Erhaltungsphase ITT-Population). Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden hinsichtlich der **Wirksamkeitsendpunkte** der Placebo-Arm (PCB) und der Vedolizumab-Arm mit Dosierungsfrequenz alle 8 Wochen (VDZ Q8W) gegenübergestellt. Da die vierwöchige Dosierungsfrequenz (VDZ Q4W) laut Fachinformation nur bei einem Nachlassen des Ansprechens vorgesehen ist, wurde diese zwar dargestellt, aber nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die VDZ Q4W Dosierungsfrequenz in der Studie C13007 nicht durch das Nachlassen des Ansprechens gesteuert war. Daher wird für die Bewertung von Wirksamkeitsendpunkten allein der Behandlungsarm verwendet, in dem Vedolizumab in einer Dosierungsfrequenz von 8 Wochen (VDZ Q8W) gegeben wurde.

Für die Bewertung von **sicherheitsrelevanten Endpunkten** sah der Analyseplan der Studie C13007 eine kumulative Betrachtung der Ereignisse der Induktions- und Erhaltungsphase vor (Woche 0 bis Woche 66). Die primäre Analyse beinhaltete den Vergleich des kombinierten Placebo-Arms (VDZ/PCB als Placebo-Arm der Erhaltungsphase ITT-Population kombiniert mit PCB/PCB als „echter“ Placebo-Arm) mit den kombinierten Vedolizumab-Armen der Erhaltungsphase ITT-Population und non-ITT-Population (VDZ Q8W, VDZ Q4W und non-ITT Q4W). Auch wenn die Anwendungsmodalitäten des Q4W-Arms innerhalb der Studie nicht gänzlich dem Label entsprachen, so ist diese Dosierungsfrequenz an sich ausdrücklich zugelassen. Für die Sicherheitsendpunkte ist die Betrachtung des kombinierten Arms aufgrund der höheren Wirkstoffexposition als konservativ zu sehen.

Es ergeben sich somit folgende Patientenzahlen für die Auswertungspopulationen in der Erhaltungsphase:

- Anti-TNF- α -naive Patienten, ITT-Population:
 - 71 Patienten im ITT Placebo-Arm (PCB),
 - 66 Patienten mit VDZ Q8W
- Anti-TNF- α -naive Patienten, Safety-Population:
 - 147 Patienten mit PCB,
 - 279 Patienten mit VDZ
- Anti-TNF- α -Versager, ITT-Population:
 - 78 Patienten mit PCB,
 - 82 Patienten mit VDZ Q8W
- Anti-TNF- α -Versager, Safety-Population:
 - 148 Patienten mit PCB,
 - 497 Patienten mit VDZ.

Um den Anforderungen des G-BA gerecht zu werden, wurden die Studienpopulationen der beiden Vedolizumab-Studien C13007 und C13011 *post-hoc* nach Anti-TNF- α -Versagen re-analysiert. Für diese Art der statistischen Auswertung waren diese Studien jedoch nicht gepowert, so dass die jeweils in diesen beiden Subgruppen vorliegenden geringeren Patientenzahlen zu breiteren Konfidenzintervallen führen, was die statistische Auswertung prinzipiell erschwert. Die für diese Teilpopulationen in mehreren Endpunkten beobachtete fehlende statistische Signifikanz zwischen den Behandlungseffekten von Vedolizumab und dem Placebo-Arm darf demnach nicht als Fehlen eines klinischen Effekts interpretiert werden, jedoch zeigt das Vorhandensein einer statistischen Signifikanz gegenüber Placebo an, dass bei höherer Power auf Teilpopulationsebene der beobachtete Effekt umso stärker zu erwarten wäre.

Intervention

In der Induktionsphase der Studie C13007 bestand die Intervention aus einer Placebo-Infusion bzw. einer Vedolizumab-Infusion zu Woche 0 und 2. In der Studie C13011 bestand die Intervention aus einer Placebo-Infusion bzw. einer Vedolizumab-Infusion zu Woche 0, 2 und 6. Im Placebo-Arm wurden 250 mL Natriumchlorid-Lösung (0,9 %) i.v. und im Vedolizumab-Arm 300 mg Vedolizumab in 250 mL Natriumchlorid-Lösung (0,9 %) i.v. verabreicht. In der Erhaltungsphase der Studie C13007 erhielten die Placebo-Patienten alle 4 Wochen 250 mL einer Natriumchlorid-Lösung (0,9 %). In der Vedolizumab-Gruppe Q4W

erhielten die Patienten alle 4 Wochen und in der Vedolizumab-Gruppe Q8W alle 8 Wochen eine 300 mg Vedolizumab-Infusion. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten in der Q8W-Gruppe zusätzlich und alternierend mit der Vedolizumab-Infusion alle 8 Wochen eine Placebo-Infusion.

Zulassungskonformität der Studienpopulation

Die Vorbehandlung aller Patienten in den Studien C13007 und C13011 umfasste entweder eine konventionelle Therapie und/oder eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren. Für die Nutzenbewertung wurden zwei Teilpopulationen betrachtet, die der Anti-TNF- α -naiven Patienten und, aus der Teilpopulation der Anti-TNF- α -vorbehandelten Patienten, die Anti-TNF- α -Versager.

Gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien sollten keine Patienten in die Studie eingeschlossen werden, deren Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren erfolgreich war. Dies entspricht der Fachinformation von Vedolizumab, die eine Behandlung nur bei Nichtansprechen auf eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren vorsieht.

In die Studie C13007 waren dennoch einige Patienten eingeschlossen worden, die aus anderen Gründen als Therapieversagen die Behandlung mit dem TNF- α -Inhibitor nicht weiter geführt haben. Ob bei diesen Patienten eine Unverträglichkeit zum Therapieabbruch geführt hat, ist nicht dokumentiert. Es wird daher zum Zwecke dieser Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass diese relativ kleine Patientengruppe (insgesamt 44 Patienten, entsprechend 4 % aller Patienten) erfolgreich mit einem TNF- α -Inhibitor behandelt wurde und demnach nicht zulassungskonform mit Vedolizumab erhalten hat. Diese Patientenpopulation ging daher nicht in die vorliegende Auswertung ein.

Nur die Patienten, die auf die Therapie mit TNF- α -Inhibitoren nicht oder nicht mehr angesprochen oder auf die Therapie versagt haben, waren bezüglich der Behandlung mit Vedolizumab zulassungskonform vorbehandelt. Diese bilden die Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager und werden in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Charakteristika

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten in der Studien C13007 und C13011 wurden sowohl für die Patientenpopulationen der Induktionsphase (gepoolte Daten der Studien C13007 und C13011) als auch für die Patientenpopulationen der Erhaltungsphase (Daten der Studie C13007) dargestellt. Um die relevanten Teilpopulationen abzubilden, wurden die Charakteristika der Anti-TNF- α -naiven Patienten und Anti-TNF- α -Versager getrennt betrachtet.

Anti-TNF- α -naive Patienten

Bei der Population der Anti-TNF- α -Naiven (Induktionsphase) ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen (VDZ (Kohorte 1) vs. PCB) keine maßgeblichen Abweichungen bezüglich Alter (36,0 bzw. 36,6 Jahre), Geschlecht, Körpergewicht (65,6 und 69,0 kg), BMI (22,8 und 23,6 kg/m²), Raucherstatus (Anteil Raucher 30 bzw. 22 %), Ethnizität oder geografischer Herkunft (Tabelle 4-12).

Auch für die Anti-TNF- α -naiven Patienten, die für die Erhaltungsphase ausgewertet wurden, ergaben sich bezüglich der demografischen Faktoren keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (VDZ Q8W vs. PCB). Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 34,6 und 36,6 Jahren, der Anteil der Frauen bei 47 und 42 %, das mittlere Körpergewicht bei Beginn der Erhaltungsphase betrug 63,5 und 67,8 kg, der Anteil der Raucher lag bei 29 und 32 %. Die Mehrzahl der Patienten war in jeder Behandlungsgruppe kaukasisch (Tabelle 4-13).

Auch bei der Betrachtung der krankheitsspezifischen Charakteristika ergaben sich sowohl zu Beginn der Induktionsphase (VDZ (Kohorte 1) vs. PCB) also auch zu Beginn der Erhaltungsphase (VDZ Q8W vs. PCB) nur geringfügige Abweichungen zwischen den Behandlungsgruppen. So lag die mittlere Dauer der Erkrankung bei Patienten in der Induktionsphase bei 7,0 und 5,3 Jahren, bei Patienten der Erhaltungsphase bei 5,8 und 7,2 Jahren. Die Lokalisation der Erkrankung war zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich (bei dem größten Anteil der Patienten war das Ileum und der Kolon betroffen) und der mittlere CDAI zu Beginn der Induktionsphase lag in der Placebo-Gruppe bei 305,4 und in der Vedolizumab-Gruppe bei 317,1 und zu Beginn der Erhaltungsphase bei 315,8 in der Placebo-Gruppe und bei 322,4 in der Vedolizumab Q8W-Gruppe. Auch hinsichtlich der begleitenden Glukokortikoidtherapie und der begleitenden immunsuppressiven Therapie zum Zeitpunkt der Randomisierung waren die Behandlungsgruppen vergleichbar. Der Anteil von Patienten mit extraintestinalen Manifestationen war zu Beginn der Induktionsphase vergleichbar, eine geringe Abweichung ergab sich zu Beginn der Erhaltungsphase, so waren es in der Placebo-Gruppe 65 % und in der Vedolizumab-Gruppe 52 %, die mindestens eine extraintestinale Manifestation aufwiesen (Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15).

Anti-TNF- α -Versager

Auch für die Population der Anti-TNF- α -Versager unterschieden sich die Patientencharakteristika kaum hinsichtlich des Alters (Induktionsphase (VDZ (Kohorte 1) vs. PCB): 38,3 vs. 38,1 Jahre; Erhaltungsphase (VDZ Q8W vs. PCB): 35,4 vs. 37,5 Jahre), des Geschlechts (Anteil Frauen in der Induktionsphase 57 und 60 %; Erhaltungsphase 61 und 62 %), des Gewichts (Induktionsphase: 70,0 vs. 70,9 kg; Erhaltungsphase: 72,0 vs. 70,5 kg) und der ethnischen Zugehörigkeit (der größte Anzahl der Patienten war kaukasisch). Auch der Anteil der Raucher war mit 26 % (VDZ) und 29 % (PCB) in der Induktionsphase und mit 34 % (VDZ Q8W) und 27 % (PCB) in der Erhaltungsphase zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich. Bei Betrachtung der geografischen Region waren zu Beginn der Induktionsphase die Behandlungsgruppen vergleichbar, eine geringe Abweichung ergab sich zu Beginn der Erhaltungsphase, so waren in der VDZ Q8W-Gruppe 55 % und in der PCB-Gruppe 37 % aus Nordamerika und 28 % in der VDZ Q8W-Gruppe und 49 % in der PCB-Gruppe aus West- / Nordeuropa (Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13).

Die krankheitsspezifischen Charakteristika, wie der CDAI zu Studienbeginn (Induktionsphase (VDZ (Kohorte 1) vs. PCB): 323,5 vs. 313,7 bzw. in der Erhaltungsphase (VDZ Q8W vs. PCB): 329,2 vs. 338,8), sowie die Glukokortikoid-Einnahme (Induktionsphase: 36 vs. 37 %; Erhaltungsphase: 40 vs. 37 %) und Immunsuppressiva-Einnahme zur Randomisierung

(Induktionsphase: jeweils 13 %; Erhaltungsphase: 20 vs. 13 %) waren vergleichbar. Der Anteil von Patienten mit extraintestinalen Manifestationen war zu Beginn der Erhaltungsphase vergleichbar, eine geringe Abweichung ergab sich zu Beginn der Induktionsphase, so waren es in der VDZ-Gruppe 55 % und in der Placebo-Gruppe 69 %, die eine extraintestinale Manifestation hatten. Die mittlere Dauer der Erkrankung war mit 11,4 Jahren in der VDZ-Gruppe und 11,3 Jahren in der PCB-Gruppe (Induktionsphase) vergleichbar und mit 10,5 Jahren in der VDZ Q8W und 12,3 Jahren in der der PCB-Gruppe (Erhaltungsphase) leicht unterschiedlich. Die Lokalisation der Erkrankung war zu Beginn der Induktionsphase zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich (bei dem größten Anteil der Patienten war das Ileum und das Kolon betroffen), eine geringe Abweichung ergab sich zu Beginn der Erhaltungsphase, so waren in der VDZ Q8W-Gruppe bei 20 % und in der PCB-Gruppe bei 8 % der Patienten das Ileum betroffen und bei 15 % in der VDZ Q8W-Gruppe und 35 % in der Placebo-Gruppe das Kolon. Bei dem Großteil der Patienten (66 % VDZ Q8W und 58 % PCB) waren das Ileum und das Kolon betroffen. Die Angaben zu früheren Operationen, früheren Fistelkrankheiten und das Vorkommen von Ableitungsfisteln zu Studienbeginn waren zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich (Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15).

Insgesamt waren die Behandlungsgruppen der Anti-TNF- α -naiven Patienten und die Behandlungsgruppen der Anti-TNF- α -Versager jeweils zu Beginn der Induktionsphase als auch zu Beginn der Erhaltungsphase hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika vergleichbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Studiencharakteristika

Die Studienpopulation der Studie C13007 entspricht im Allgemeinen der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulation für Vedolizumab. Es handelt sich hauptsächlich um junge Patienten mit Versagen von mehreren Vortherapien, mit hoher Krankheitsaktivität, mit nur leichter Bevorzugung von Frauen und zum größten Teil kaukasischer Abstammung. Das durchschnittliche Alter der Patienten in der Studie C13007 betrug 36,1 Jahre, wobei 47 % dieser Patienten männlich und 53 % weiblich waren ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Table 9). 89 % (995/1115) der Patienten waren kaukasischer Abstammung ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Table 9). Der mediane CDAI von 321 und ein medianer Wert des fäkalen Calprotectins von 685,8 weist auf eine hohe Krankheitsaktivität der Patienten bei Einschluss in die Studie C13007 hin ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Table 11).

Die Studienpopulation der Studie C13011 entspricht ebenfalls im Wesentlichen der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulation für Vedolizumab. Das durchschnittliche Alter der Patienten in der Studie C13011 lag bei 37,9 Jahren, wobei 43 % dieser Patienten männlich und 57 % weiblich und 90 % der Patienten (374/416) von kaukasischer Abstammung waren ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012c), Table 10-4). Der mediane CDAI von 304 und ein medianer Wert des fäkalen Calprotectins von 656,8 weisen auf eine

hohe Krankheitsaktivität der Patienten bei Einschluss in die Studie C13011 hin ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012c), Table 10-6).

Begleittherapie

Auch bei der Begleitmedikation zeigt sich ein Bild, was dem Behandlungsalltag in Deutschland im Allgemeinen entspricht (Stallmach et al., 2012). Bei Einschluss in die Studie C13007 bekamen 82 % (916/1115) der Patienten mindestens eine Begleitmedikation, bei der Studie C13011 waren es 76 % (316/416). Dabei erhielten in der Studie C13007 40 % (443/1115) 5-ASA-Präparate, 59 % (662/1115) Glukokortikoide und 34 % (377/1115) nicht-biologische Immunsuppressiva ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Table 17), in der Studie C13011 31 % (129/416) 5-ASA-Präparate, 54 % (226/416) Glukokortikoide und 34 % (142/416) nicht-biologische Immunsuppressiva (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012c), Table 14.1.1.11B). Innerhalb der letzten Gruppe (nicht-biologische Immunsuppressiva) erhielten 29 Patienten aus der Studie C13007 (entsprechend 2,6 %) das nicht in Deutschland für die Indikation Morbus Crohn zugelassene Immunsuppressivum 6-MP, in der Studie C13011 waren es insgesamt 3 %. AZA wird im menschlichen Körper durch die Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) zu 6-MP verstoffwechselt, das dann die eigentliche Wirkung entfaltet. AZA ist also ein Prodrug und die eigentlich wirksame Substanz ist 6-MP. In der deutschen Leitlinie zur Behandlung des Morbus Crohn (Hoffmann et al., 2008) wird 6-MP auch als mögliche Alternative zur Therapieeskalation genannt und entspricht damit ebenfalls dem deutschen Versorgungskontext.

Vorthherapie

Alle Patienten in Studie C13007 hatten eine Vorthherapie erhalten, bevor sie in die Vedolizumab-Studien eingeschlossen wurden. Jeweils nur 1 % (9/814) der VDZ-Patienten in Studie C13007 hatte nur einen TNF- α -Inhibitor als Vorthherapie erhalten, 8 % (67/814) nur ein Glukokortikoid und 3 % (27/814) nur ein nicht-biologisches Immunsuppressivum ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Table 14.1.1.8AM). Allerdings hatten nahezu alle der VDZ-Patienten in Studie C13007 eine vollständige, patientenindividuelle Vorthherapie erhalten, da 91 % (744/814) der VDZ-Patienten ein Glukokortikoid und 84 % (687/814) ein nicht-biologisches Immunsuppressivum erhalten hatten. Da zum Beispiel eine Anwendung von AZA kontraindiziert ist, wenn u. a. Funktionsstörungen in Leber, Niere oder Knochenmark vorliegen, kann keine Vorbehandlung in 100 % der Patienten erwartet werden, da auch Patienten mit Kontraindikation zu solchen Medikamenten in die Studie C13007 eingeschlossen werden sollten und Teil der Zielpopulation von Vedolizumab sind. Zudem kann leitliniengerecht direkt von Glukokortikoiden zu TNF- α -Inhibitoren eskaliert werden, wenn bei Patienten mit Morbus Crohn aufgrund der Krankheitssituation ein schnelles Ansprechen notwendig ist (Hoffmann et al., 2008).

Die Patienten mussten fünf Jahre vor dem Einschluss in die Studien C13007 und C13011 mit Glukokortikoiden (nur außerhalb der USA) und/oder Immunsuppressiva (AZA/6-MP, MTX) und/oder TNF- α -Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol) vorbehandelt

gewesen sein und entweder ein Nichtansprechen, einen Verlust des Ansprechens oder eine Intoleranz gezeigt haben. Außerhalb der USA konnten auch mit Glukokortikoiden vorbehandelte Patienten eingeschlossen werden, die noch keine Therapie mit Immunsuppressiva oder TNF- α -Inhibitoren erhalten hatten. Auf diese Patienten wird im Folgenden näher eingegangen:

Studie C13007

Glukokortikoide

Ein Nichtansprechen auf Glukokortikoide war definiert als Anzeichen und Symptome einer aktiven Erkrankung trotz einer 4-wöchigen Induktionstherapie mit einem Dosisäquivalent zu 30 mg Prednison, oral verabreicht für zwei Wochen oder intravenös verabreicht für eine Woche. Dieses Zeitintervall ist allgemein anerkannt (Faubion et al., 2001). Als steroidabhängig wurden Patienten eingestuft, bei denen bereits zwei erfolglose Versuche unternommen wurden, die Glukokortikoide auf weniger als 10 mg oral verabreichtes Prednison pro Tag zu reduzieren. Diese Einstufung entspricht der Definition von Steroidabhängigkeit in der europäischen Leitlinie und damit der aktuellen klinischen Praxis (Van Assche et al., 2010). Eine Intoleranz gegenüber Glukokortikoiden schloss u. a. Cushing-Syndrom, Osteopenie/Osteoporose, Hyperglykämie, Schlaflosigkeit und Infektionen ein.

In den USA wurden nur solche Patienten in die Studien C13007 und C13011 eingeschlossen, die ein vorheriges Versagen auf ein Immunsuppressivum (6-MP oder AZA) oder einen TNF- α -Inhibitor nachweisen konnten. Außerhalb der USA konnten auch solche Patienten eingeschlossen werden, die bisher nur auf Glukokortikoide versagt hatten, aber noch nicht auf ein Immunsuppressivum oder einen TNF- α -Inhibitor.

Eine kleine Gruppe von 12 % der Patienten in der Studie C13007 (135/1115) hatte auf Glukokortikoide versagt, aber bisher nicht auf Immunsuppressiva oder TNF- α -Inhibitoren. In der deutschen Leitlinie zur Behandlung des Morbus Crohn (Hoffmann et al., 2008) wird bei steroidrefraktärem Verlauf des Morbus Crohn eine Behandlung mit Immunsuppressiva empfohlen, weshalb nach Versagen von Glukokortikoiden immer zuerst ein Immunsuppressivum in Erwägung gezogen werden sollte. TNF- α -Inhibitoren stellen eine Alternative zur immunsuppressiven Therapie dar bzw. können zusätzlich eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen gegenüber der immunsuppressiven Therapie bestehen, die Patienten auf die Therapie mit Immunsuppressiva nicht ansprechen oder ein schnelles Ansprechen notwendig ist. Weiterhin führt die Leitlinie aus, dass bei hoher Krankheitsaktivität trotz adäquater Glukokortikoiddosis TNF- α -Inhibitoren auch vor Immunsuppressiva eingesetzt werden können (Hoffmann et al., 2008). Weiterhin ist zum Beispiel eine Anwendung von AZA kontraindiziert, wenn u. a. Funktionsstörungen in Leber, Niere oder Knochenmark vorliegen. Es entspricht also auch dem deutschen Behandlungsalltag, wenn ein kleiner Teil der Patienten direkt nach Versagen einer Glukokortikoidtherapie mit einem TNF- α -Inhibitor behandelt werden muss.

Nicht-biologische Immunsuppressiva

Ein Nichtansprechen gegenüber Immunsuppressiva war definiert als Anzeichen und Symptome einer anhaltenden aktiven Erkrankung trotz einer Behandlung mit AZA ($\geq 1,5$ mg/kg), 6-MP ($\geq 0,75$ mg/kg) oder MTX ($\geq 12,5$ mg/Woche) für mindestens acht Wochen. Intoleranzen gegenüber mindestens einem der Immunsuppressiva schlossen u. a. Übelkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Pankreatitis, Leberfunktionsstörungen, Lymphopenie, genetische Mutation der Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) sowie Infektionen ein.

Gemäß der europäischen Richtlinie für die Entwicklung neuer Arzneimittel in der Indikation Morbus Crohn (CHMP, 2008) sollte eine Therapie mit Immunsuppressiva mindestens über einen Zeitraum von drei Monaten erfolgen, bevor angenommen werden kann, dass der Patient nicht anspricht. In die Studie C13007 konnten jedoch die Patienten bereits nach acht Wochen erfolgloser Therapie mit einem Immunsuppressivum eingeschlossen werden. Dieser Punkt wurde während des Scientific Advice Meetings im Juli 2010 mit der Zulassungsbehörde EMA diskutiert (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012b).

Takeda legte während des Meetings dar, dass die Phase-III-Studien mit Vedolizumab darauf ausgerichtet waren, eine breite Population von Patienten einzuschließen. Deshalb war in den Studien mit Vedolizumab basierend auf den wissenschaftlichen Empfehlungen der praktizierenden Kliniker in Europa und den USA und der allgemeinen klinischen Praxis „refraktär“ definiert als kein Ansprechen nach acht Wochen mit immunsuppressiver Therapie. Dieses Kriterium ermöglichte es Patienten, die nach acht Wochen nicht auf die Therapie angesprochen hatten, an der Studie teilzunehmen, ohne noch weitere vier Wochen unbehandelt zu bleiben. Obwohl in der Studie C13007 keine Daten zur Dauer der Vortherapie erfasst wurden, wird davon ausgegangen, dass die Mehrzahl der Patienten mehr als acht Wochen mit Immunsuppressiva behandelt wurde, da die Phase-III-Studie C13011 mit demselben Einschlusskriterium zeigte, dass etwa 88 % der Patienten trotzdem mindestens eine dreimonatige Therapie mit Immunsuppressiva erhalten hatten, bevor sie in die Studie aufgenommen wurden (Takeda Pharma A/S, 2013). Es ist daher nicht davon auszugehen, dass dieses Einschlusskriterium die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinträchtigt.

TNF- α -Inhibitoren

In die Studie C13007 waren 62 % (689/1115) aller eingeschlossenen Patienten mit TNF- α -Inhibitoren vorbehandelt. Hierbei muss darauf verwiesen werden, dass davon 247 der Patienten (22 % aller Patienten) auf einen TNF- α -Inhibitor versagt hatten, aber 312 Patienten (28 % aller Patienten) bereits auf zwei TNF- α -Inhibitoren und 86 Patienten (8 % aller Patienten) sogar auf drei TNF- α -Inhibitoren ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Table 14.1.1.6CM). In Deutschland sind nur zwei TNF- α -Inhibitoren zur Behandlung von Patienten mit Morbus Crohn zugelassen (Infliximab, Adalimumab). Insgesamt 149 Patienten (13 %) in der Studie C13007 hatten den TNF- α -Inhibitor Certolizumab pegol erhalten ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Table 14.1.1.8M), welcher in Europa keine Zulassung zur Behandlung des Morbus Crohn besitzt.

Ein Nichtansprechen gegenüber TNF- α -Inhibitoren war in der Studie C13007 definiert als Anzeichen und Symptome einer anhaltenden aktiven Erkrankung trotz einer 4-wöchigen Induktionsbehandlung mit

- Infliximab: 5 mg/kg i.v., zwei Dosen im Abstand von mindestens zwei Wochen
- Adalimumab: 80 mg subkutan (s.c.) und im Abstand von mindestens zwei Wochen
40 mg s.c.
- Certolizumab pegol: 400 mg s.c., zwei Dosen im Abstand von mindestens zwei Wochen

Gemäß der aktuellen Fachinformation von Infliximab sollen drei Dosen innerhalb von sechs Wochen verabreicht werden bevor von einem Nichtansprechen auf die Therapie auszugehen ist (MSD, 2013). Das weicht von der Definition in der Studie C13007 ab. Die Anzahl an Infliximab-Dosen vor Einschluss in die Studie C13007 wurde nicht erfasst. Dennoch wird angenommen, dass die meisten Patienten mindestens drei Dosen der TNF- α -Inhibitor-Therapie erhalten hatten, bevor sie in die Studie eingeschlossen wurden. Die Studie C13011 hatte diesbezüglich das gleiche Einschlusskriterium wie die Studie C13007. Ungefähr 94 % der Patienten in der Studie C13011 hatten mindestens drei Dosen vor Einschluss in die Studie erhalten. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass dieses Einschlusskriterium die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beeinträchtigt.

Ein Verlust des Ansprechens auf TNF- α -Inhibitoren war in der Studie C13007 definiert als erneutes Auftreten von Symptomen während der Erhaltungsphase nach vorherigem klinischem Ansprechen in der Induktionsphase. Patienten, die den TNF- α -Inhibitor trotz klinischen Ansprechens abgesetzt hatten, sollten nicht eingeschlossen werden. Intoleranzen gegenüber den TNF- α -Inhibitoren schlossen u. a. Infusionsreaktionen, Demyelinisierung, kongestive Herzinsuffizienz und Infektionen ein.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass weniger als 20 % der in die Studie C13007 eingeschlossenen Patienten bezüglich ihrer Vorbehandlung nicht der deutschen Zulassung oder den Empfehlungen der deutschen Leitlinie entsprechen. Die Ergebnisse der Studie C13007 sind daher als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar anzusehen.

Studie C13011

Für die Studie C13011 galten die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Vortherapie wie für die Studie C13007. Insgesamt erhielten in der Studie C13011 3 % (13/416) der Patienten eine Begleittherapie mit 6-MP. und weitere 3 % (14/416) hatten vor Einschluss in die Studie nur auf eine Behandlung mit Glukokortikoiden versagt, nicht aber auf eine Behandlung mit Immunsuppressiva oder TNF- α -Inhibitoren. Es ist an dieser Stelle nicht detailliert zu benennen, warum 3% der Patienten nach Versagen von Glukokortikoiden ohne weitere Vorbehandlung in die Studie eingeschlossen wurden. Da jedoch leitliniengerecht direkt von Glukokortikoiden zu TNF- α -Inhibitoren eskaliert werden kann, wenn bei Patienten mit Morbus Crohn eine Kontraindikation für Immunsuppressiva vorliegt oder aufgrund der Krankheitssituation ein schnelles Ansprechen notwendig ist, wird jedoch davon ausgegangen,

dass ein solch geringer Anteil an Patienten mit diesem Therapieverlauf dem deutschen Versorgungsalltag entspricht.

Insgesamt 17 % der Patienten (69/416) hatten vor Einschluss in die Studie Certolizumab pegol erhalten. Die Patienten, die ausschließlich auf Glukokortikoide versagt haben und die Patienten, die eine Vorbehandlung mit Certolizumab pegol erhalten hatten, machen gemeinsam einen Anteil von weniger als 20 % aus. Die Ergebnisse der Studie C13011 sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Abstimmung des Studiendesigns mit den Zulassungsbehörden

Das klinische Entwicklungsprogramm von Vedolizumab wurde sowohl mit der amerikanischen FDA als auch mit der EMA als Zulassungsbehörde der Europäischen Union (EU) abgestimmt und von beiden Behörden grundsätzlich befürwortet. Die wissenschaftlichen Empfehlungen der europäischen Gesundheitsbehörde umfassten sowohl eine zentralisierte Empfehlung des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) als auch Empfehlungen verschiedener individueller Mitgliedsstaaten.

Bestimmte Elemente des Designs und der Durchführung der Studie C13007 wichen von den Empfehlungen der europäischen Richtlinie für die Entwicklung neuer Arzneimittel in der Indikation Morbus Crohn (Guideline on the Development of new Medicinal Products for the Treatment of Crohn's Disease (CHMP, 2008)) ab. Diese wurden im Scientific Advice Meeting im Juli 2010 mit der Zulassungsbehörde diskutiert und zusätzliche Analysen für die Studie C13007 anhand der Anforderungen der Zulassungsbehörde durchgeführt. Die wichtigsten Abweichungen von der europäischen Richtlinie sowie die durchgeführten zusätzlichen Analysen sind in Tabelle 4-16 aufgeführt, eine detaillierte Zusammenstellung aller Analysen findet sich im „Crohn's Disease Supplemental Efficacy Analysis Report (C13007 EESA)“ (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012b).

Tabelle 4-16: Zusätzliche Analysen bezüglich der Abweichungen der Studie C13007 von der europäischen Richtlinie für Morbus Crohn

CHMP-Richtlinie	zusätzliche Analysen im Zusammenhang mit der CHMP-Richtlinie
Erhaltungsphase	
Alle Endpunkte der Erhaltungsphase sollten in Patienten evaluiert werden, die nach Woche 6 klinische Remission erreicht hatten	<i>Post-hoc</i> -Analysen wurden für die Endpunkte der Erhaltungsphase klinische Remission und glukokortikoidfreie Remission in der Teilpopulation der Patienten durchgeführt, die bei Woche 6 eine klinische Remission erreicht hatten.
Die Erhaltungstherapie sollte für mindestens ein Jahr untersucht werden.	Da die Erhaltungsphase in der Studie C13007 nur 46 Wochen betrug, wurden zusätzliche <i>Post-hoc</i> -Analysen durchgeführt, um die Remission nach ungefähr 52 Wochen zu evaluieren. Dazu wurden Krankheitsaktivitätsdaten von Patienten, die bei Woche 6 eine Remission erreicht hatten, die Studie C13007 abgeschlossen hatten und in die Langzeitstudie C13008 aufgenommen wurden, vor der ersten Gabe von Vedolizumab in der Studie C13008 ausgewertet. Diese erste Gabe konnte bis zu 9 Wochen nach der letzten Visite der Studie C13007 liegen und bildet somit ungefähr die geforderten 52 Wochen Erhaltungsphase ab.

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use

Auf Basis dieser zusätzlichen Analysen konnten alle im Zulassungsprozess aufgetretenen Fragestellungen des CHMP adäquat beantwortet werden und die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab lückenlos belegt werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
C13007	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
C13011	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studien C13007 und C13011 wurde die Randomisierungssequenz in der Abteilung Biostatistik bei Millennium generiert. Die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgt verdeckt mittels eines Interactive Voice response Systems (IVRS). In der Induktionsstudie C13011 wurde eine nach „gleichzeitiger Anwendung von oralen Glukokortikoiden“, „vorherigem Versagen von TNF- α -Inhibitoren Therapie oder naiv zu TNF- α -Inhibitoren Therapie“ und „gleichzeitiger Gebrauch von Immunsuppressiva (6-MP, AZA oder MTX)“ stratifizierte Randomisierung durchgeführt. Das Zuteilungsverhältnis war 1:1 (Vedolizumab:Placebo).

In der Induktionsphase der Studie C13007 wurde eine nach „gleichzeitiger Anwendung von oralen Glukokortikoiden“ und „vorheriger Exposition zu TNF- α -Inhibitoren und/oder gleichzeitiger Gebrauch von Immunsuppressiva (6-MP, AZA oder MTX)“ stratifizierte Randomisierung für Kohorte 1 durchgeführt. Das Zuteilungsverhältnis in der Induktionsphase war 3:2 (Vedolizumab:Placebo) auf Kohorte 1. Die Patienten innerhalb der Kohorte 2 erhielten eine open-label Vedolizumab-Therapie.

Für die Erhaltungsphase der Studie C13007 wurden alle Vedolizumab-Patienten mit klinischem Ansprechen erneut in drei Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung wurde nach „Einteilung in Kohorte 1 oder Kohorte 2 in der Induktionsphase“, „gleichzeitiger Anwendung von oralen Glukokortikoiden“ und „vorheriger Exposition zu TNF- α -Inhibitoren und/oder gleichzeitiger Gebrauch von Immunsuppressiva (6-MP, AZA oder MTX)“ stratifiziert und erfolgte im Verhältnis 1:1:1.

Es waren in der Studie C13011 und in beiden Studienphasen der Studie C13007 sowohl die Patienten der randomisierten Arme als auch die Prüfarzte gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet. Bedingt durch das Design der Studie enthielt der ITT-Placebo-Arm der Erhaltungsphase ausschließlich Patienten, die in der Induktion Vedolizumab erhalten hatten. Dies bedeutet aber nicht, dass die Ergebnisse dieser Phase verzerrt wären.

Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowohl für die Studie C13007 als auch für die Studie C13011 als niedrig eingestuft.

Die Daten für die Induktionsphase der Studien C13007 und C13011 wurden im Rahmen einer *Post-hoc*-Analyse gepoolt, ohne die Studien als Stratum zu verwenden. Aufgrund der großen Ähnlichkeit des Designs der Studien C13007 und C13011 führt dies aber nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Symptomatik	Klinische Remission	Klinisches Ansprechen	Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
C13007	ja	ja	ja	ja	ja
C13011	ja	ja	ja	ja	ja
Die Tabelle gibt eine Übersicht zu den Endpunktkategorien. Die einzelnen Operationalisierungen der jeweiligen Kategorie werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.					

Für die Endpunktkategorien Symptomatik, klinische Remission, klinisches Ansprechen und Lebensqualität werden im Rahmen der Erhaltungsphase in den Tabellen die Ergebnisse sowohl für den VDZ Q8W-Arm als auch den VDZ Q4W-Arm dargestellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist für diese Endpunkte jedoch nur der VDZ Q8W-Arm relevant, so dass grundsätzlich nur dessen Ergebnisse im Text hervorgehoben werden.

4.3.1.3.1 Symptomatik des Morbus Crohn – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Die Komponenten des CDAI Abdominale Schmerzen, Stuhlfrequenz, extraintestinale Manifestation und der Abschluss von Ableitungsfisteln, werden als separate Endpunkte betrachtet, jedoch unter dem Oberbegriff "Symptomatik des Morbus Crohn" zusammengefasst dargestellt. Da die Symptome als Komponenten innerhalb des CDAI, also mittels eines Fragebogens, erfasst wurden, ist für die einzelnen Endpunkte von identischem Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial wird daher nur einmal bewertet.

Tabelle 4-19: Operationalisierung der Symptomatik des Morbus Crohn

Studie	Operationalisierung
C13007	• Veränderung der Komponente Abdominale Schmerzen des CDAI am Ende der Induktionsphase bzw. am Ende der Erhaltungsphase bezogen jeweils auf den Ausgangswert zu Studienbeginn. Die Komponente umfasst die Werte 0 (keine Schmerzen) bis 3 (starke Schmerzen) der letzten 7 Tage und wurde mit 5 multipliziert. • Veränderung der Komponente Stuhlfrequenz des CDAI am Ende der Induktionsphase bzw. am Ende der Erhaltungsphase bezogen jeweils auf den Ausgangswert zu Studienbeginn. Die Komponente umfasst die Anzahl der weichen bzw. ungeformten Stühle der letzten 7 Tage und wurde mit 2 multipliziert. • Veränderung der Komponente extraintestinale Manifestation des CDAI am Ende der Induktionsphase bzw. am Ende der Erhaltungsphase bezogen jeweils auf den Ausgangswert zu Studienbeginn. Die Komponente umfasst die Anzahl der Symptome Gelenkschmerzen/Arthritis, Iritis/Uveitis, Hautbeteiligung, Analfissur/Analfistel oder Abszesse, andere Fisteln, Temperaturerhöhung über 37,8° in den letzten 7 Tagen und wurde mit 20 multipliziert. • Anteil an Patienten mit Abschluss von Ableitungsfisteln jeweils an Woche 6 und 52.
C13011	• Veränderung der Komponente Abdominale Schmerzen des CDAI am Ende der Induktionsphase bezogen auf den Ausgangswert zu Studienbeginn. Die Komponente umfasst die Werte 0 (keine Schmerzen) bis 3 (starke Schmerzen) der letzten 7 Tage und wurde mit 5 multipliziert. • Veränderung der Komponente Stuhlfrequenz des CDAI am Ende der Induktionsphase bezogen auf den Ausgangswert zu Studienbeginn. Die Komponente umfasst die Anzahl der weichen bzw. ungeformten Stühle der letzten 7 Tage und wurde mit 2 multipliziert. • Veränderung der Komponente extraintestinale Manifestation des CDAI am Ende der Induktionsphase bezogen auf den Ausgangswert zu Studienbeginn. Die Komponente umfasst die Anzahl der Symptome Gelenkschmerzen/Arthritis, Iritis/Uveitis, Hautbeteiligung, Analfissur/Analfistel oder Abszesse, andere Fisteln, Temperaturerhöhung über 37,8° in den letzten 7 Tagen und wurde mit 20 multipliziert. • Anteil an Patienten mit Abschluss von Ableitungsfisteln jeweils an Woche 6.

CDAI: Crohn's Disease Activity Index

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik des Morbus Crohn in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C13007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
C13011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für die unter dem Oberbegriff „Symptomatik des Morbus Crohn“ zusammengefassten patientenrelevanten Endpunkte (abdominale) Schmerzen, Stuhlfrequenz, extraintestinale Manifestation und Abschluss von Ableitungsfisteln wird als niedrig bewertet. Auf Studien- und Endpunktebene liegen keine Aspekte vor, die ein höheres Verzerrungspotenzial vermuten lassen, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber verblindet. In der Studie C13011 basierte die ITT-Population auf allen randomisierten Patienten. In der Induktionsphase der Studie C13007 basierte die ITT-Population auf allen randomisierten Patienten der Kohorte 1. In der Erhaltungsphase der Studie C13007 basierte die ITT-Population auf allen Patienten, die in der Induktionsphase Vedolizumab erhielten (unabhängig davon, ob sie Kohorte 1 oder Kohorte 2 zugeordnet waren) und ein klinisches Ansprechen (Definition laut Studienprotokoll) an Woche 6 aufwiesen und daher für die doppelblinde Erhaltungsphase zu entweder Placebo (PCB) oder Vedolizumab achtwöchentlich (VDZ Q8W) oder Vedolizumab vierwöchentlich (VDZ Q4W) randomisiert wurden. Aus der Definition der ITT-Population in der Erhaltungsphase der Studie C13007 ergibt sich, dass die Placebo-Patienten dieser Studienphase in der Induktionsphase mit Vedolizumab behandelt wurden. Die Vedolizumab-Exposition während der Induktionsphase führt nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial. Aufgrund der großen Ähnlichkeit des Designs der Studien C13007 und C13011 bezüglich der Induktionsphase, wurden die Daten der beiden Studien für die Induktionsphase gepoolt. Für die Erhebung der Veränderung des CDAI bzw. der betrachteten Subscores wurden prinzipiell nur die Patienten in der Auswertung berücksichtigt, die sich auch mindestens einer Erhebung jeweils nach Randomisierung zur Induktions- bzw. Erhaltungsphase unterzogen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik des Morbus Crohn für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Symptomatik des Morbus Crohn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			Induktionsphase (Studien C13007 und C13011)		Erhaltungsphase (Studie C13007)		
CDAI-Komponente	Population		PCB	VDZ	PCB	VDZ Q8W	VDZ Q4W
(Abdominale) Schmerzen ^a	Anti-TNF- α -naiv	n	119	146	35	39	39
		Baseline (SE)	65,8 (2,02)	67,8 (1,89)	65,3 (3,16)	71,5 (3,71)	70,5 (2,80)
		Endwert (SE)	52,9 (2,24)	43,9 (2,33)	23,1 (4,23)	16,4 (2,93)	15,9 (2,96)
		Differenz (SE) ^d	-12,9 (2,30)	-23,9 (2,30)	-42,1 (5,51)	-55,1 (3,78)	-54,6 (3,97)
		Hedges' g [95 % KI] ⁺		-0,41 [-0,66; -0,17]		-0,46 [-0,92; 0,01]	-0,43 [-0,89; 0,03]
	Anti-TNF- α -Versager	n	207	250	24	24	33
		Baseline (SE)	65,7 (1,34)	66,8 (1,31)	71,9 (3,83)	64,8 (5,10)	63,9 (3,61)
		Endwert (SE)	51,7 (1,78)	51,4 (1,67)	41,7 (6,85)	14,8 (4,42)	24,4 (4,26)
		Differenz (SE) ^d	-13,9 (1,62)	-15,4 (1,46)	-30,2 (5,24)	-50,0 (5,69)	-39,5 (5,70)
		Hedges' g [95 % KI] ⁺		-0,06 [-0,25; 0,12]		-0,73 [-1,31; -0,14]	-0,31 [-0,83; 0,22]
Stuhlfrequenz ^b	Anti-TNF- α -naiv	n	119	146	35	39	39
		Baseline (SE)	64,9 (3,17)	66,5 (2,86)	70,2 (5,72)	69,7 (6,17)	63,9 (5,54)
		Endwert (SE)	53,4 (3,09)	43,1 (2,78)	41,3 (5,82)	21,4 (3,65)	17,2 (3,11)
		Differenz (SE) ^d	-11,5 (2,21)	-23,4 (2,32)	-28,9 (6,03)	-48,3 (6,58)	-46,8 (5,04)
		Hedges' g [95 % KI] ⁺		-0,45 [-0,70; -0,21]		-0,50 [-0,96; -0,03]	-0,53 [-0,99; -0,06]
	Anti-TNF- α -Versager	n	207	250	24	24	33
		Baseline (SE)	84,9 (2,42)	91,6 (2,64)	86,0 (8,41)	78,9 (7,51)	86,1 (8,52)
		Endwert (SE)	72,8 (2,9)	70,1 (2,8)	44,5 (6,48)	24,9 (6,43)	41,1 (7,15)
		Differenz (SE) ^d	-12,1 (2,17)	-21,5 (2,2)	-41,5 (6,91)	-54,0 (9,94)	-45,0 (7,32)
		Hedges' g [95 % KI] ⁺		-0,28 [-0,47; -0,10]		-0,29 [-0,86; 0,28]	-0,09 [-0,61; 0,44]

			Induktionsphase (Studien C13007 und C13011)		Erhaltungsphase (Studie C13007)		
CDAI-Komponente	Population		PCB	VDZ	PCB	VDZ Q8W	VDZ Q4W
Extraintestinale Manifestation ^c	Anti-TNF- α -naiv	n	120	147	35	42	45
		Baseline (SE)	16,7 (1,48)	18,6 (1,55)	15,4 (6,9)	18,1 (3,84)	17,3 (3,15)
		Endwert (SE)	12,2 (1,17)	14,6 (1,35)	6,9 (1,82)	9,0 (1,70)	4,4 (1,25)
		Differenz (SE) ^d	-4,5 (1,26)	-4,0 (1,14)	-8,6 (2,50)	-9,0 (3,35)	-12,9 (2,78)
		Hedges' g [95 % KI] ⁺		0,04 [-0,21; 0,28]		-0,02 [-0,47; 0,43]	-0,25 [-0,69; 0,19]
	Anti-TNF- α -Versager	n	209	253	25	26	34
		Baseline (SE)	17,3 (1,03)	16,2 (1,18)	14,4 (2,45)	17,7 (3,90)	19,4 (2,98)
		Endwert (SE)	15,2 (1,07)	12,7 (1,03)	10,4 (2,34)	3,8 (1,58)	10,0 (2,43)
		Differenz (SE) ^d	-2,1 (1,00)	-3,5 (0,91)	-4,0 (2,58)	-13,8 (3,81)	-9,4 (2,83)
		Hedges' g [95 % KI] ⁺		-0,10 [-0,28; 0,09]		-0,58 [-1,14; -0,02]	-0,35 [-0,87; 0,17]

^a Berechnung von Abdominalen Schmerzen: 0=keine Schmerzen - 3=starke Schmerzen; wurde mit 5 multipliziert

^b Berechnung von Stuhlfrequenz: Anzahl der weichen bzw. ungeformten Stühle der letzten 7 Tage; wurde mit 2 multipliziert

^c Berechnung: Anzahl von folgenden Symptomen: Gelenkschmerzen/Arthritis, Iritis/Uveitis, Hautbeteiligung, Analfissur/Analfistel oder Abszesse, andere Fisteln, Temperaturerhöhung über 37,8° in den letzten 7 Tagen; wurde mit 20 multipliziert; Gemäß der Definitionen der Studienprotokolle der Studien C13007 und C13011 wird der Endpunkt „Extraintestinale Manifestationen“ in dieser Nutzenbewertung anhand der CDAI-Komponente 4 dargestellt, auch wenn damit neben den extraintestinalen Manifestationen auch andere Komplikationen erfasst werden.

^d ANCOVA mit Ausgangswert und Behandlung als Kovariablen

⁺ Behandlungseffekt VDZ vs. PCB

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; SE: Standardfehler; VDZ: Vedolizumab

Abdominale Schmerzen

Anti-TNF- α -naive Patienten

Für die Induktionsphase zeigte sich auf der Basis der gepoolten Daten der Studien C13007 und C13011 für Anti-TNF- α -naive Patienten mit VDZ gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung hinsichtlich der Symptomatik Abdominaler Schmerzen, beurteilt anhand der absoluten Veränderung der entsprechenden CDAI-Komponente. Zur Bewertung der klinischen Relevanz wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) zurückgegriffen. Es zeigte sich ein Hedges' g von -0,41 [-0,66; -0,17], das eindeutig statistisch signifikant ist, jedoch nicht im sicher klinisch relevanten Bereich unterhalb der Irrelevanzschwelle -0,2 liegt. In der Erhaltungsphase der Studie C13007 zeigte sich für die Anti-TNF- α -naiven Patienten trotz einer sogar höheren SMD kein statistisch signifikanter Effekt von VDZ gegenüber PCB.

Anti-TNF- α -Versager

Für die Anti-TNF- α -Versager ergab sich auf der Basis der gepoolten Daten der Studien C13007 und C13011 hinsichtlich der Verbesserung der Symptomatik Abdominaler Schmerzen in der Induktionsphase kein statistisch signifikanter Effekt von VDZ gegenüber PCB in der Induktionsphase. In der Erhaltungsphase zeigte sich in der Studie C13007 eine statistisch signifikante Verbesserung für diese Patienten mit VDZ Q8W gegenüber Placebo (Hedges' g -0,73 [-1,31; -0,14]).

Stuhlfrequenz

Anti-TNF- α -naive Patienten

Für die CDAI-Komponente Stuhlfrequenz war der Effekt von VDZ gegenüber Placebo für die Population der Anti-TNF- α -Naiven in der Induktionsphase (gepoolte Daten der Studien C13007 und C13011) klinisch relevant bei Betrachtung der SMD (Hedges' g -0,45 [-0,70; -0,21]). Das 95 %-KI der SMD lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2, weswegen von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden kann. In der Erhaltungsphase (Studie C13007) zeigte sich für die Anti-TNF- α -naiven Patienten ein signifikanter Effekt zugunsten von VDZ Q8W gegenüber Placebo (Hedges' g -0,50 [-0,96; -0,03]).

Anti-TNF- α -Versager

Ein signifikanter Effekt für diese Komponente wurde auch für die Anti-TNF- α -Versager in der Induktionsphase (gepoolte Daten der Studien C13007 und C13011) nachgewiesen (Hedges' g -0,28 [-0,47; -0,10]). In der Erhaltungsphase der Studie C13007 zeigte sich für die Anti-TNF- α -Versager kein statistisch signifikanter Effekt.

Extraintestinale Manifestationen

Anti-TNF- α -Versager

Für die CDAI-Komponente 4, die für die Beurteilung der extraintestinalen Manifestationen herangezogen wurde, war der Effekt von VDZ gegenüber PCB für die Anti-TNF- α -Versager

in der Erhaltungsphase (Studie C13007) statistisch signifikant bei Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g -0,58 [-1,14; -0,02]).

Ansonsten zeigte sich bei den extraintestinalen Manifestationen für die Population der Anti-TNF- α -Naiven und der Anti-TNF- α -Versager sowohl in der Induktionsphase, als auch in der Erhaltungsphase kein weiterer signifikanter Effekt.

Zusätzlich wurde noch die Anzahl der Patienten mit Fisteln während der Induktionsphase und während der Erhaltungsphase erhoben. Aufgrund der geringen Patientenzahlen, die dieser Auswertung zugrunde liegen und der noch geringeren Ereigniszahlen für den Fistelabschluss ist eine sinnvolle Interpretation dieser Ergebnisse für die beiden Teilpopulationen jedoch nicht möglich.

Anti-TNF- α -naive Patienten

Auf Basis der gepoolten Daten der Studien C13007 und C13011 zeigte sich in der Induktionsphase für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -naiven Patienten im Hinblick auf einen Fistelabschluss kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (3,8 % vs. 16,7 %). In der Erhaltungsphase der Studie C13007 zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen VDZ Q8W (33,3 %) und Placebo (10,0 %).

Anti-TNF- α -Versager

Entsprechendes wurde für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager festgestellt, hier zeigte sich für den Anteil der Patienten mit einem Fistelabschluss sowohl in der Induktionsphase auf Basis der gepoolten Daten der Studien C13007 und C13011 (9,1 % vs. 6,9 %) als auch in der Erhaltungsphase auf Basis der Daten aus Studie C13007 (VDZ Q8W (37,5 %) vs. Placebo (12,5 %)) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Fistelabschluss aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Induktionsphase (Studien C13007 und C13011)			Erhaltungsphase (Studie C13007)				
Population	PCB n/N (%)	VDZ n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ vs. Placebo RR [95 %KI], p OR [95 %KI], p RD [95 %KI], p	PCB n/N (%)	VDZ Q8W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q8W vs. Placebo RR [95 %KI], p OR [95 %KI], p RD [95 %KI], p	VDZ Q4W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q4W vs. Placebo RR [95 %KI], p OR [95 %KI], p RD [95 %KI], p
Anti-TNF- α - naiv	3/18 (16,7)	1/26 (3,8)	0,23 [0,03; 2,05], 0,1878 0,20 [0,02; 2,10], 0,1799 -0,13 [-0,32; 0,06], 0,1799	1/10 (10,0)	2/6 (33,3)	3,33 [0,38; 29,39], 0,2783 4,50 [0,31; 65,23], 0,2702 0,23 [-0,19; 0,65], 0,2768	1/8 (12,5)	1,25 [0,09; 17,02], 0,8670 1,29 [0,07; 24,38], 0,8671 ,02 [-0,27; 0,32], 0,8681
Anti-TNF- α - Versager	2/29 (6,9)	3/33 (9,1)	1,32 [0,24; 7,35], 0,7527 1,35 [0,21; 8,70], 0,7522 0,02 [-0,11; 0,16], 0,7494	1/8 (12,5)	3/8 (37,5)	3,00 [0,39; 23,07], 0,2912 4,20 [0,33; 53,12], 0,2677 0,25 [-0,16; 0,66], 0,2278	3/11 (27,3)	2,18 [0,27; 17,32], 0,4605 2,62 [0,22; 31,35], 0,4457 0,15 [-0,20; 0,50], 0,4067

KI: Konfidenzintervall; N:Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds Ratio; Q8W: alle acht Wochen; Q4W: alle vier Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VDZ: Vedolizumab

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Diagnose des Morbus Crohn setzt sich zusammen aus Anamnese, klinischem Erscheinungsbild und einer Kombination aus biochemischen, sonografischen, endoskopischen, histologischen und/oder radiologischen Befunden. Die Diagnose eines Morbus Crohn erfolgt in Zusammenschau von klinischen und pathomorphologischen Kriterien. Die klinischen Kriterien basieren auf der körperlichen Untersuchung und bildgebender Diagnostik mittels Endoskopie und sonografischen/radiologischen Techniken.

Die klinischen Symptome des Morbus Crohn können vielfältig sein, häufig beinhalten sie Durchfall für mehr als 6 Wochen, abdominale Schmerzen und/oder Gewichtsverlust. Diese Symptome sollten insbesondere bei jungen Patienten den Verdacht auf einen Morbus Crohn erregen (Hoffmann et al., 2008). Die deutsche Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit Morbus Crohn betont ebenso, ein besonderes Augenmerk der Detektion von extraintestinalen Manifestationen und Fisteln zu schenken (Hoffmann et al., 2008).

Da Morbus Crohn nicht geheilt werden kann, stellt die deutsche Leitlinie als Ziel einer medikamentösen Behandlung in den Vordergrund, „die klinische Symptomatik möglichst langfristig zu verbessern, die Lebensqualität des Patienten zu steigern und einen Verlust der Darmfunktion zu verhindern“. Die Parameter Schmerzen, Stuhlfrequenz, Fisteln und extraintestinale Manifestationen sind deshalb auf den deutschen Behandlungsalltag zu übertragen (Hoffmann et al., 2008).

<Abbildung Meta-Analyse>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Klinische Remission – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Die klinische Remission und die glukokortikoidfreie klinische Remission werden als separate Endpunkte betrachtet, da sie auf unterschiedlichen Populationen beruhen, sie werden jedoch unter klinischer Remission zusammengefasst. Da beide Endpunkte die klinische Remission betreffen, ist für die einzelnen Endpunkte von identischem Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial wird daher nur einmal bewertet.

Tabelle 4-23: Operationalisierung der klinischen Remission

Studie	Operationalisierung
C13007	Anteil an Patienten • Induktionsphase: a) mit einer klinischen Remission zu Woche 6 (CDAI $\leq$ 150 Punkte) • Erhaltungsphase: b) mit einer klinischen Remission zu Woche 52 (CDAI $\leq$ 150 Punkte) c) mit einer anhaltenden klinischen Remission zu Woche 52 (CDAI $\leq$ 150 Punkte an $\geq$ 80 % der Studienvisiten inklusive der finalen Visite (Woche 52)) Anteil an Patienten mit einer Baseline-Glukokortikoidtherapie, die • Erhaltungsphase: d) an Woche 52 in klinischer Remission sind und ihre Glukokortikoidtherapie vollständig abgesetzt haben (glukokortikoidfrei) e) an Woche 52 in klinischer Remission sind und mindestens 90 Tage zuvor die Glukokortikoide abgesetzt haben (glukokortikoidfrei 90) f) an Woche 52 in klinischer Remission sind und mindestens 180 Tage zuvor die Glukokortikoide abgesetzt haben (glukokortikoidfrei 180)
C13011	Anteil an Patienten • Induktionsphase: a) mit einer klinischen Remission zu Woche 6 (CDAI $\leq$ 150 Punkte)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für klinische Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C13007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
C13011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt klinische Remission wird als niedrig bewertet. Auf Studien- und Endpunktebene liegen keine Aspekte vor, die ein höheres Verzerrungspotenzial vermuten lassen, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber verblindet. In der Studie C13011 basierte die ITT-Population auf allen randomisierten Patienten. In der Induktionsphase der Studie C13007 basierte die ITT-Population auf allen randomisierten Patienten in Kohorte 1. In der Erhaltungsphase der Studie C13007 basierte die ITT-Population auf allen Patienten, die in der Induktionsphase Vedolizumab erhielten (unabhängig davon, ob sie zuvor Kohorte 1 oder Kohorte 2 zugeordnet waren) und ein klinisches Ansprechen (Definition laut Studienprotokoll) an Woche 6 aufwiesen und daher für die doppelblinde Erhaltungsphase zu entweder PCB oder VDZ Q8W oder VDZ Q4W randomisiert wurden. Aus der Definition der ITT-Population in der Erhaltungsphase der Studie C13007 ergibt sich, dass die PCB-Patienten dieser Studienphase in der Induktionsphase mit Vedolizumab behandelt wurden. Die Vedolizumab-Exposition während der Induktionsphase führt nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial. Aufgrund der großen Ähnlichkeit des Designs der Studien C13007 und C13011 bezüglich der Induktionsphase, wurden die Daten der beiden Studien für die Induktionsphase gepoolt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt klinische Remission für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassen

Die folgende Tabelle 4-25 enthält die Anteile der Patienten, die eine klinische Remission zu Woche 6, also nach der Induktionsphase, erreichten.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die klinische Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Induktionsphase)

	Induktionsphase (Studien C13007 und C13011)			
Population	Operationalisierung	PCB n/N (%)	VDZ n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ vs. PCB RR [95 %KI], p OR [95 %KI], p RD [95 %KI], p
Anti-TNF- α -naiv	Klinische Remission zu Woche 6 ^a	13/123 (10,6)	35/154 (22,7)	2,15 [1,19; 3,88], 0,0111 2,49 [1,25; 4,95], 0,0093 0,12 [0,04; 0,21], 0,0054
Anti-TNF- α -Versager	Klinische Remission zu Woche 6 ^a	22/227 (9,7)	35/263 (13,3)	1,37 [0,83; 2,27], 0,2165 1,43 [0,81; 2,52], 0,2148 0,04 [-0,02; 0,09], 0,2078

^a Berechnung von klinischer Remission: CDAI $\leq$ 150 Punkte

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie;
OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VDZ: Vedolizumab

Anti-TNF- α -naive Patienten

Auf Basis der gepoolten Daten der Studien C13007 und C13011 erreichten in der Teilpopulation der Anti-TNF- α -naiven Patienten während der Induktionsphase 22,7 % der Patienten unter VDZ in Woche 6 eine klinische Remission (CDAI $\leq$ 150), in der PCB-Gruppe waren es 10,6 % (RR 2,15 [1,19; 3,88], p=0,0111).

Anti-TNF- α -Versager

Für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager zeigte sich in der Induktionsphase auf Basis der gepoolten Daten der Studien C13007 und C13011 für den Anteil der Patienten, die eine klinische Remission zu Woche 6 erreicht hatten, kein signifikanter Unterschied zwischen VDZ und PCB (13,3 % vs. 9,7 %).

Neben dem Erreichen der klinischen Remission, stellt das Anhalten der klinischen Remission und somit die langfristige Symptombefreiheit ein relevantes Therapieziel im Anwendungsgebiet dar.

In Tabelle 4-26 sind neben der klinischen Remission zu Woche 52 auch die Raten der anhaltenden klinischen Remission (klinische Remission zu mehr als $\geq$ 80 % der Studienvisiten, einschließlich der letzten Visite) zu finden.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die klinische Remission und die anhaltende klinische Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Erhaltungsphase (Studie C13007)					
Population	Operationalisierung	PCB n/N (%)	VDZ Q8W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q8W vs. Placebo RR [95 %- KI], p OR [95 %- KI], p RD [95 %- KI], p	VDZ Q4W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q4W vs. Placebo RR [95 %- KI], p OR [95 %- KI], p RD [95 %- KI], p
Anti-TNF- α - naiv	Klinische Remission zu Woche 52	19/71 (26,8)	34/66 (51,5)	1,93 [1,23; 3,02], 0,0044 2,91 [1,42; 5,94], 0,0034 0,25 [0,09; 0,41], 0,0022	33/71 (46,5)	1,74 [1,10; 2,75], 0,0183 2,38 [1,18; 4,80], 0,0157 0,20 [0,04; 0,35], 0,0127
	Anhaltende klinische Remission zu Woche 52	14/71 (19,7)	16/66 (24,2)	1,23 [0,65; 2,32], 0,5232 1,30 [0,58; 2,93], 0,5229 0,05 [-0,09; 0,18], 0,5228	15/71 (21,1)	1,07 [0,56; 2,05], 0,8352 1,09 [0,48; 2,47], 0,8351 0,01 [-0,12; 0,15], 0,8351
Anti-TNF- α - Versager	Klinische Remission zu Woche 52	10/78 (12,8)	23/82 (28,0)	2,19 [1,11; 4,30], 0,0229 2,65 [1,17; 6,02], 0,0198 0,15 [0,03; 0,27], 0,0147	21/77 (27,3)	2,13 [1,07; 4,22], 0,0306 2,55 [1,11; 5,86], 0,0274 0,14 [0,02; 0,27], 0,0225
	Anhaltende klinische Remission zu Woche 52	5/78 (6,4)	15/82 (18,3)	2,85 [1,09; 7,48], 0,0329 3,27 [1,13; 9,48], 0,0293 0,12 [0,02; 0,22], 0,0196	9/77 (11,7)	1,82 [0,64; 5,19], 0,2608 1,93 [0,62; 6,05], 0,2583 0,05 [-0,04; 0,14], 0,2505

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds Ratio; Q8W: alle acht Wochen; Q4W: alle vier Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VDZ: Vedolizumab

Anti-TNF- α -naive Patienten

In der Erhaltungsphase der Studie C13007 erreichten in der Teilpopulation der Anti-TNF- α -naiven Patienten 51,5 % der Patienten, die mit VDZ Q8W behandelt wurden, in Woche 52 eine klinische Remission, in der PCB-Gruppe waren es 26,8 %. Daraus ergab sich ein signifikanter Vorteil von VDZ gegenüber PCB (RR 1,93 [1,23; 3,02], $p=0,0044$).

In der Studie C13007 zeigte sich für den Anteil der Patienten mit einer anhaltenden Remission kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen VDZ Q8W und PCB (24,2 % vs. 19,7 %).

Anti-TNF- α -Versager

Für die klinische Remission zu Woche 52 zeigte sich in der Population der Anti-TNF- α -Versager mit 28,0 % der Patienten in der VDZ Q8W-Gruppe und 12,8 % in der PCB-Gruppe ein statistisch signifikanter Vorteil von VDZ gegenüber PCB (RR 2,19 [1,11; 4,30], $p=0,0229$). Für die anhaltende klinische Remission zeigte sich in der Population der Anti-TNF- α -Versager (VDZ Q8W (18,3 %) vs. PCB (6,4 %)) ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von VDZ gegenüber PCB (RR 2,85 [1,09; 7,48], $p=0,0329$).

Die Patienten mit primärem Therapieversagen machten 50 % (320/645) der Anti-TNF- α -Versager in der Studie C13007 mit Vedolizumab aus ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Table 14.1.1.12AM). In dieser Patientenpopulation wurde bei 35 % der VDZ Q8W-Patienten eine klinische Remission zu Woche 52 (13/37; Placebo 9 %, 3/35, (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Table 14.3.1.10EM) erreicht.

Verzögerte klinische Remission (nach Nicht-Ansprechen zu Woche 6)

In der Gesamtpopulation (Anti-TNF- α -naive Patienten und Anti-TNF- α -Versager kombiniert) der Studie C13007 erreichte ein Teil der VDZ-Patienten (VDZ Q4W) erst verzögert eine klinische Remission, selbst wenn diese zu Woche 6 nicht einmal ein klinisches Ansprechen erkennen ließen. Von den 351 Patienten, die in der Induktionsphase unter VDZ bis Woche 6 kein klinisches Ansprechen gezeigt hatten, erreichten unter anschließender open-label Behandlung mit VDZ Q4W 18,8% % der Patienten zu Woche 52 eine klinische Remission, definiert als CDAI ≤ 150 (**Tabelle 4-27**).

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die verzögerte klinische Remission der Patienten, die an Woche 6 kein klinisches Ansprechen gezeigt haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Table 14.3.1.26AM)

Klinische Remission an	Non-ITT PCB [n (%)] N=69	Non-ITT VDZ Q4W [n (%)] N=351
Woche 6	0 (0)	0 (0)
Woche 10	3 (4,3)	24 (6,8)
Woche 14	7 (10,1)	37 (10,5)
Woche 22	7 (10,1)	47 (13,4)
Woche 30	7 (10,1)	53 (15,1)
Woche 42	4 (5,8)	57 (16,2)
Woche 52	5 (7,2)	66 (18,8)

In der Studie C13011 konnte unter Betrachtung nur der Anti-TNF- α -Versager ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied in der klinischen Remission zu Woche 10 zwischen VDZ (26,6 %) vs. PCB (12,1 %) beobachtet werden ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012c), Table 11-4,).

Diese Daten zum Zeitverlauf des Wirkungseintritts von Vedolizumab bei Patienten mit Morbus Crohn fanden auch Ausdruck in der Zulassung der EMA: Die Therapie soll erst dann nicht weitergeführt werden, wenn bis Woche 14 kein Hinweise auf einen therapeutischen Nutzen zu beobachten ist (Takeda, 2014). Dies deutet darauf hin, dass eine klinische Remission mit Vedolizumab aufgrund des Wirkmechanismus ggf. erst nach einer längeren Induktionsphase als 6 Wochen erreichbar ist. Die Wirkung von Vedolizumab, also das Abklingen der Entzündung in der Mukosa, kommt dabei erst langsam und mit Verzögerung zum Tragen, wenn die Entzündung in der Darmmukosa durch das Ausbleiben neuen Entzündungszellen langsam „ausbrennt“, denn bereits in der Darmmukosa befindliche und am Entzündungsgeschehen beteiligte Zellen werden nicht direkt von Vedolizumab beeinflusst (Takeda, 2013). So klingt die Immunreaktion zwar verzögert, dann aber nachhaltig ab.

Glukokortikoidfreie Remission

Zusätzlich zum Anhalten der klinischen Remission stellt die Reduktion der Begleitmedikation, insbesondere die Reduktion der systemischen Glukokortikoiddosis, ein relevantes Therapieziel im Anwendungsgebiet Morbus Crohn dar, da mit der langfristigen Gabe systemischer Glukokortikoide gravierende unerwünschte Wirkungen vergesellschaftet sind (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2).

In Tabelle 4-28 sind neben der glukokortikoidfreien Remission für diejenigen Patienten, die zu Studienbeginn eine begleitende Glukokortikoidtherapie erhalten hatten, weitere Abstufungen entsprechend der Dauer der Glukokortikoidfreiheit (mindestens 90 Tage bzw. mindestens 180 Tage) für diese Teilpopulation zu finden.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die die glukokortikoidfreie klinische Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Operationalisierung	Erhaltungsphase (Studie C13007)				
		PCB n/N (%)	VDZ Q8W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q8W vs. PCB RR [95 %- KI], p OR [95 %- KI], p RD [95 % -KI], p	VDZ Q4W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q4W vs. PCB RR [95 %- KI], p OR [95 %- KI], p RD [95 % -KI], p
Anti-TNF- α - naiv	Glukokortikoidfreie klinische Remission zu Woche 52	11/40 (27,5)	15/38 (39,5)	1,44 [0,76; 2,72], 0,2675 1,72 [0,66; 4,45], 0,2641 0,12 [-0,09; 0,33], 0,2594	16/36 (44,4)	1,62 [0,87; 3,01], 0,1302 2,11 [0,81; 5,49], 0,1260 0,17 [-0,04; 0,38], 0,1195
	Klinische Remission zu Woche 52 und glukokortikoidfrei für 90 Tage	11/40 (27,5)	14/38 (36,8)	1,34 [0,70; 2,57], 0,3801 1,54 [0,59; 4,01], 0,3781 0,09 [-0,11; 0,30], 0,3754	13/36 (36,1)	1,31 [0,68; 2,55], 0,4219 1,49 [0,56; 3,94], 0,4211 0,09 [-0,12; 0,30], 0,4198
	Klinische Remission zu Woche 52 und glukokortikoidfrei für 180 Tage	10/40 (25,0)	14/38 (36,8)	1,47 [0,75; 2,91], 0,2632 1,75 [0,66; 4,63], 0,2596 0,12 [-0,09; 0,32], 0,2547	13/36 (36,1)	1,44 [0,72; 2,88], 0,2966 1,70 [0,63; 4,55], 0,2945 0,11 [-0,10; 0,32], 0,2915
Anti-TNF- α - Versager	Glukokortikoidfreie klinische Remission zu Woche 52	0/38 (0,0)	10/41 (24,4)	19,48 [1,18; 321,31], 0,0379 25,67 [1,45; 455,34], 0,0270 0,24 [0,11; 0,38], 0,0004	7/43 (16,3)	13,28 [0,78; 224,89], 0,0733 15,82 [0,87; 287,06], 0,0618 0,16 [0,05; 0,28], 0,0062
	Klinische Remission zu Woche 52 und glukokortikoidfrei für 90 Tage	0/38 (0,0)	10/41 (24,4)	19,48 [1,18; 321,31], 0,0379 25,67 [1,45; 455,34], 0,0270 0,24 [0,11; 0,38], 0,0004	7/43 (16,3)	13,28 [0,78; 224,89], 0,0733 15,82 [0,87; 287,06], 0,0618 0,16 [0,05; 0,28], 0,0062
	Klinische Remission zu Woche 52 und glukokortikoidfrei für 180 Tage	0/38 (0,0)	10/41 (24,4)	19,48 [1,18; 321,31], 0,0379 25,67 [1,45; 455,34], 0,0270 0,24 [0,11; 0,38], 0,0004	6/43 (14,0)	11,51 [0,67; 197,63], 0,0922 13,35 [0,73; 245,34], 0,0811 0,14 [0,03; 0,25], 0,0134

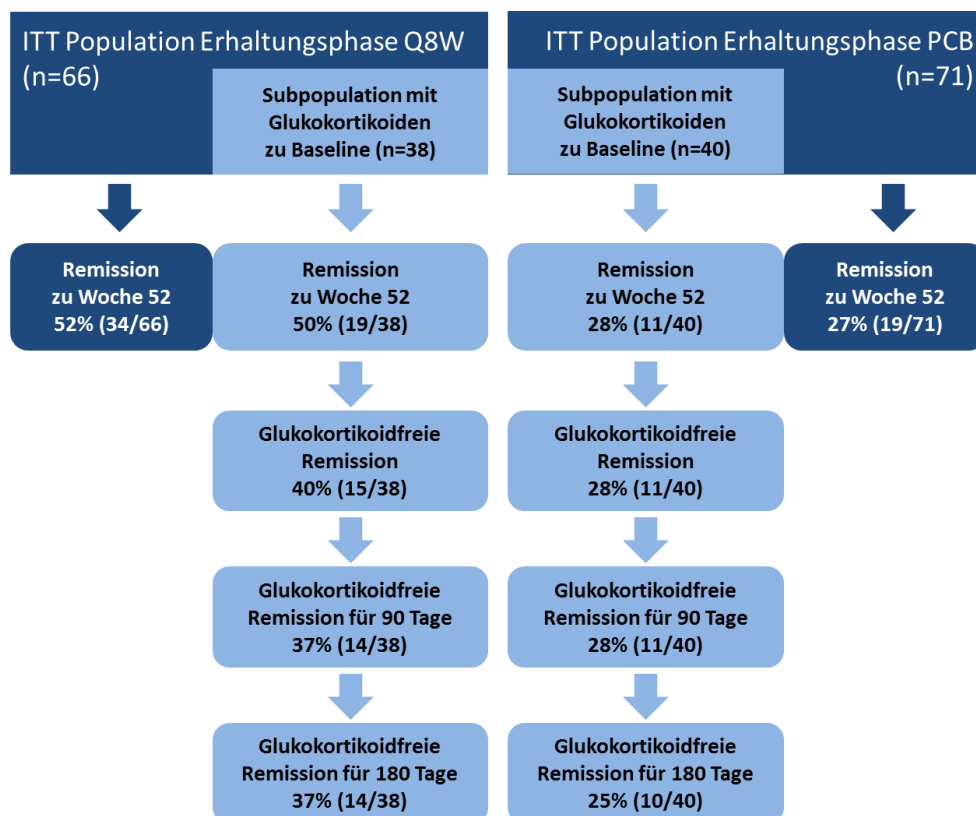
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds Ratio; Q8W: alle acht Wochen; Q4W: alle vier Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VDZ: Vedolizumab

Anti-TNF- α -naive Patienten

In der Studie C13007 zeigte sich für die Anteile der Anti-TNF- α -naiven Patienten mit einer glukokortikoidfreien Remission zu Woche 52 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (39,5 % vs. 27,5 %).

Jedoch erreichten 14 der 38 (36,8 %) Patienten aus der VDZ Q8W-Gruppe, die zu Studienbeginn auf Glukokortikoide angewiesen waren, eine klinische Remission an Woche 52 und waren zu diesem Zeitpunkt für 180 Tage glukokortikoidfrei, unter PCB waren es nur 10 der 40 Patienten (25,0 %). Ein weiterer Patient im PCB-Arm (11/40, 27,5 %) erreichte die klinische Remission mit Absetzen der Glukokortikoide für mindestens 90 Tage, der Anteil der Patienten in der VDZ Q8W-Gruppe betrug hier weiterhin 36,8 %. Ein weiterer Patient unter VDZ Q8W (15/38) erreichte das Zielkriterium der glukokortikoidfreien Remission zu Woche 52 innerhalb der letzten 90 Tage der Studie, so dass der Anteil der Patienten mit einer glukokortikoidfreien Remission an Woche 52 in der VDZ Q8W-Gruppe auf 39,5 % anstieg, wohingegen dieser in der Placebo-Gruppe bei 27,5 % verblieb.

Die Abbildung 3 veranschaulicht, dass die glukokortikoidfreie Remission bei Anti-TNF- α -naiven Patienten, d. h. die klinische Remission zu Woche 52 bei gleichzeitigem Absetzen der Glukokortikoide, auf einer Subpopulation der ITT-Population beruht, und nur Patienten betrachtet, die zum Studienbeginn noch auf Glukokortikoide angewiesen waren.



ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl der Patienten

Abbildung 3: Glukokortikoidfreie Remission bei Anti-TNF- α -naiven Patienten

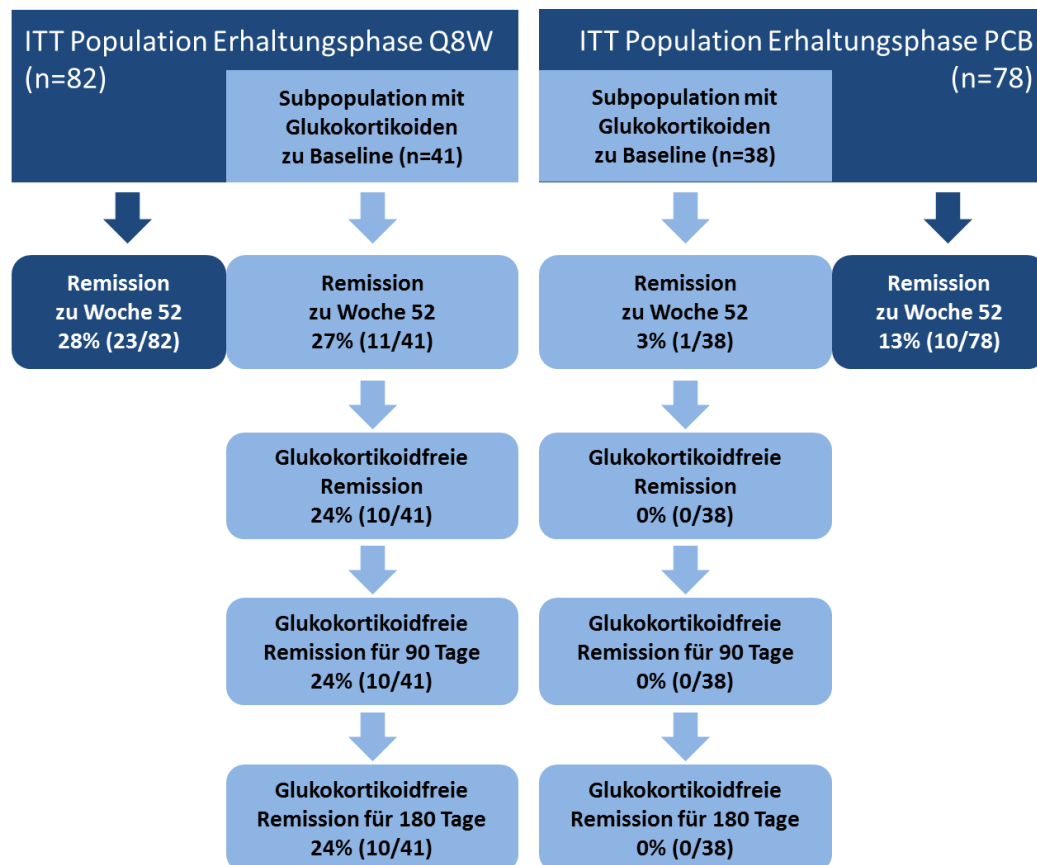
Anti-TNF- α -Versager

Für die glukokortikoidfreie Remission an Woche 52 zeigte sich für die Anti-TNF- α -Versager in der Erhaltungsphase (24,4 % Patienten mit VDZ Q8W vs. 0 % Patienten mit Placebo) ein statistisch signifikanter Vorteil (RR 19,48 [1,18; 321,31], $p=0,0379$). Identische statistisch signifikante Vorteile ergaben sich für die Patientenanteile mit klinischer Remission zu Woche 52, die für mindestens 90 bzw. 180 Tage glukokortikoidfrei waren.

Von den insgesamt 79 Anti-TNF- α -Versagern, die zu Studienbeginn Glukokortikoide erhalten hatten, konnten demzufolge unter VDZ Q8W 10 der 41 Patienten (24,4 %) ihre Glukokortikoide bereits 180 Tage vor Studienende absetzen, während es unter PCB keinem der Patienten gelang, das Zielkriterium der glukokortikoidfreien Remission überhaupt zu erreichen. Dieser Gruppenunterschied ist nicht nur statistisch signifikant, sondern demonstriert zudem eindrucksvoll eine hohe klinische Relevanz, insbesondere in der schwer therapierbaren steroidabhängigen Patientenpopulation von Anti-TNF- α -Versagern.

Die Patienten mit primärem Therapieversagen machten 50 % (320/645) der Anti-TNF- α -Versager in der Studie C13007 mit Vedolizumab aus ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Table 14.1.1.12AM). In dieser Patientenpopulation der Studie C13007 wurde bei 30 % der VDZ Q8W-Patienten eine glukokortikoidfreie Remission in Woche 52 erreicht (6/20; PCB 0 %, 0/19, (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Table 14.3.1.10HM).

Die Abbildung 4 veranschaulicht, dass die glukokortikoidfreie Remission bei Anti-TNF- α -Versagern, d. h. die klinische Remission zu Woche 52 bei gleichzeitigem völligem Absetzen der Glukokortikoide, auf einer Subgruppe der ITT-Population beruht, und nur Patienten betrachtet, die zu Studienbeginn noch auf Glukokortikoide angewiesen waren.



ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl der Patienten

Abbildung 4: Glukokortikoidfreie Remission bei Anti-TNF- α -Versagern

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Glukokortikoide sind zwar effektiv in der kurzfristigen Behandlung eines akuten Schubes, aber führen bei langfristiger Anwendung zu klinisch bedeutsamen und für die Patienten relevanten Unverträglichkeiten. Deshalb dürfen Glukokortikoide nie langfristig in der Therapie des Morbus Crohn angewandt werden. Die deutsche Leitlinie zur Therapie des Morbus Crohn empfiehlt, dass Glukokortikoide, wenn möglich, innerhalb von vier Monaten nach Beginn der Therapie vollständig abgesetzt sein sollen (Hoffmann et al., 2008). Deshalb entspricht das Therapieziel einer glukokortikoidfreien Remission bei der Remissionserhaltung des Morbus Crohn dem deutschen Versorgungsalltag.

<Abbildung Meta-Analyse>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.3 Reduktion der Glukokortikoiddosis– RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung der Reduktion der Glukokortikoiddosis

Studie	Operationalisierung
C13007	Anteil an Patienten a) mit einer Baseline-Glukokortikoidtherapie und einer Reduktion der oralen Glukokortikoide um 25 % auf ≤ 7.5 mg/Tag eines Prednison-Äquivalents an Woche 52 b) Veränderung der Einnahme von Glukokortikoiden von Woche 52 gegenüber Baseline.

Neben dem Erreichen der klinischen Remission stellt die Reduktion der Begleitmedikation, insbesondere das Ausschleichen einer bisher notwendigen systemischen Glukokortikoid-Einnahme ein relevantes Therapieziel im Anwendungsgebiet dar, da mit der langfristigen Gabe systemischer Glukokortikoide gravierende unerwünschte Wirkungen vergesellschaftet sind (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2). Deshalb ist es immer das klinische Ziel, die Glukokortikoide möglichst abzusetzen oder zumindest weitestgehend zu reduzieren, möglichst unterhalb der „Cushing-Schwelle“ entsprechend einem Prednison-Äquivalent von $\leq 7,5$ mg/Tag.

In der Studie C13007 wurde deshalb vom Studienprotokoll ein Versuch der Reduktion bzw. des vollständigen Absetzens der Glukokortikoide in der Erhaltungsphase für solche Patienten vorgeschrieben, die bei Studieneinschluss Glukokortikoide als Begleitmedikation erhalten hatten. Für alle Patienten, die bei Woche 6 ein klinisches Ansprechen gezeigt hatten, wurde dieser Versuch der Dosisreduktion nach Woche 6 begonnen, für alle anderen Patienten bei nachfolgenden Studienvisiten. Dabei wurden zwei verschiedene Reduktionsschemata („Tapering“) im Protokoll verankert:

Für Patienten mit einem Prednison-Äquivalent >10 mg/Tag, sollte die Glukokortikoiddosis mit einer Rate von 5 mg pro Woche reduziert werden, bis eine Dosis von höchstens 10 mg/Tag erreicht wurde.

Für Patienten mit einem Prednison-Äquivalent ≤ 10 mg/Tag oder einer Dosis von einmal 10 mg/Tag, sollte die Glukokortikoiddosis mit einer Rate von 2,5 mg pro Woche bis zum vollständigen Absetzen reduziert werden.

Für Patienten, welche die Reduktion der Glukokortikoiddosis nicht ohne Wiederauftreten der klinischen Symptome tolerieren konnten, wurde die Glukokortikoiddosis dann wieder bis zur ursprünglichen Dosis bei Beginn der Induktionsphase (Baseline-Dosis) erhöht. In solchen Fällen konnte die Reduktion der Glukokortikoiddosis (wie oben beschrieben) dann nach weiteren zwei Wochen noch einmal versucht werden.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Glukokortikoiddosis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C13007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Reduktion der Glukokortikoiddosis wird als niedrig bewertet. Auf Studien- und Endpunktebene liegen keine Aspekte vor, die ein höheres Verzerrungspotenzial vermuten lassen, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber verblindet. In der Induktionsphase der Studie C13007 basierte die ITT-Population auf allen randomisierten Patienten in Kohorte 1. In der Erhaltungsphase der Studie C13007 basierte die ITT-Population auf allen Patienten, die in der Induktionsphase Vedolizumab erhielten (unabhängig davon, ob sie Kohorte 1 oder Kohorte 2 zugeordnet waren) und ein klinisches Ansprechen (Definition laut Studienprotokoll) an Woche 6 aufwiesen und daher für die doppelblinde Erhaltungsphase zu entweder PCB oder Vedolizumab achtwöchentlich (VDZ Q8W) oder Vedolizumab vierwöchentlich (VDZ Q4W) randomisiert wurden. Aus der Definition der ITT-Population in der Erhaltungsphase der Studie C13007 ergibt sich, dass die PCB-Patienten dieser Studienphase in der Induktionsphase mit Vedolizumab behandelt wurden. Die Vedolizumab-Exposition während der Induktionsphase führt nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Reduktion der Glukokortikoiddosis für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Reduktion der Glukokortikoiddosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Erhaltungsphase (Studie C13007)				
	PCB n/N (%)	VDZ Q8W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q8W vs. PCB RR [95 %- KI], p OR [95 %- KI], p RD [95 %- KI], p	VDZ Q4W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q4W vs. PCB RR [95 %- KI], p OR [95 %- KI], p RD [95 %- KI], p
Anti-TNF- α -naiv	13/36 (36,1)	19/35 (54,3)	1,50 [0,88; 2,55], 0,1319 2,10 [0,81; 5,44], 0,1261 0,18 [-0,05; 0,41], 0,1178	17/34 (50,0)	1,38 [0,80; 2,40], 0,2456 1,77 [0,68; 4,60], 0,2422 0,14 [-0,09; 0,37], 0,2364
Anti-TNF- α -Versager	14/34 (41,2)	16/40 (40,0)	0,97 [0,56; 1,69], 0,9181 0,95 [0,38; 2,42], 0,9182 -0,01 [-0,24; 0,21], 0,9182	14/41 (34,1)	0,83 [0,46; 1,49], 0,5304 0,74 [0,29; 1,90], 0,5314 -0,07 [-0,29; 0,15], 0,5313

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds Ratio; Q8W: alle acht Wochen; Q4W: alle vier Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VDZ: Vedolizumab

Anti-TNF- α -naive Patienten

Von den 35 Patienten unter VDZ Q8W-Behandlung mit einer Glukokortikoidtherapie zu Studienbeginn konnten 19 (54,3 %) ihre Glukokortikoid-Einnahme um mindestens 25 % auf $\leq 7,5$ mg pro Tag reduzieren, in der PCB-Gruppe waren es 13 der 36 Patienten (36,1 %). Es zeigten sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Anti-TNF- α -Versager

Von den 40 Patienten unter VDZ Q8W-Behandlung mit einer Glukokortikoidtherapie zu Studienbeginn konnten 16 (40,0 %) ihre Glukokortikoid-Einnahme um mindestens 25 % auf $\leq 7,5$ mg pro Tag reduzieren, in der PCB-Gruppe waren es 14 der 34 Patienten (41,2 %). Daraus ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Unterstützend zu diesen Responderanalysen wurde die Veränderung der Dosierung von Glukokortikoiden betrachtet.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Veränderung der Einnahme von Glukokortikoiden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Erhaltungsphase (Studie C13007)		
Population		PCB	VDZ Q8W	VDZ Q4W
Anti-TNF- α -naiv	n ^a	29	30	25
	Baseline Median [25 %; 75 %]	20,0 [15,0; 30,0]	20,0 [20,0; 30,0]	20,0 [15,0; 30,0]
	Woche 52 Differenz zur Baseline Median ^b [25 %; 75 %]	-5,0 [-20,0; 0,0]	-16,3 [-20,0; -1,0]	-11,3 [-20,0; -2,5]
	p-Wert ^c		0,1178	0,1474
Anti-TNF- α -Versager	n ^a	33	34	34
	Baseline Median [25 %; 75 %]	20,0 [10,0; 30,0]	20,0 [12,5; 30,0]	20,0 [15,0; 20,0]
	Woche 52 Differenz zur Baseline Median ^b [25 %; 75 %]	-7,5 [-15,0; 0,0]	-8,2 [-15,6; 0,0]	-0,9 [-16,3; 0,0]
	p-Wert ^c		0,8009	0,8737

^a Anzahl der Patienten, die Glukokortikoide zur Baseline nahmen

^b Einnahme von Glukokortikoiden ausgedrückt als mg/Tag Prednison oder Äquivalent

^c basierend auf dem Wilcoxon Rangsummen-Test der Veränderung gegenüber der Baseline Q8W; alle acht Wochen; Q4W: alle vier Wochen; VDZ: Vedolizumab

In der Erhaltungsphase der Studie C13007 zeigte sich für die Anti-TNF- α -naiven Patienten bei der Betrachtung der Veränderung von Woche 52 zu Baseline für die Einnahme von Glukokortikoiden eine stärkere Reduktion unter VDZ Q8W von -16,3 mg/Tag im Vergleich zu Placebo von -5,0 mg/Tag. Bei den Anti-TNF- α -Versagern konnte auch eine höhere Reduktion der Glukokortikoid-Einnahme unter VDZ gegenüber PCB gezeigt werden, jedoch waren beide Unterschiede, sowohl für die Anti-TNF- α -Naiven als auch für die Anti-TNF- α -Versager, zwischen VDZ und Placebo nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Glukokortikoide sind zwar effektiv in der kurzfristigen Behandlung eines akuten Schubes, aber führen bei langfristiger Anwendung zu klinisch bedeutsamen und für die Patienten

relevanten Unverträglichkeiten. Deshalb dürfen Glukokortikoide nie langfristig in der Therapie des Morbus Crohn angewandt werden. Die deutsche Leitlinie zur Therapie des Morbus Crohn empfiehlt, dass Glukokortikoide, wenn möglich, auszuschleichen sind (Hoffmann et al., 2008). Eine konkrete Schwellendosis in Form eines Prednison-Äquivalents von $\leq 7,5$ mg/Tag wird allerdings in den Leitlinien nicht angegeben. Allerdings ist dieser Schwellenwert in anderen internistischen Indikationen üblich und auch akzeptiert (Bertsias et al., 2008). Deshalb entspricht das Therapieziel eines Ausschleichens der Glukokortikoiddosis auf $\leq 7,5$ mg/Tag dem deutschen Versorgungsalltag.

<Abbildung Meta-Analyse>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.4 Klinisches Ansprechen – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung des (verbesserten) klinischen Ansprechens

Studie	Operationalisierung
C13007	- Anteil an Patienten mit einem (verbesserten) klinischen Ansprechen zu Wochen 6 und 52 (Reduktion des Baseline CDAI um ≥ 100 Punkte) - Anteil an Patienten mit verzögertem (verbesserten) klinischen Ansprechen der Patienten, die an Woche 6 kein Ansprechen gezeigt haben - Zeit bis zum Studienabbruch aus anderen Gründen als UE zu Wochen 6 und 52
C13011	- Anteil an Patienten mit einem (verbesserten) klinischen Ansprechen zu Wochen 6 (Reduktion des Baseline CDAI um ≥ 100 Punkte) - Zeit bis zum Studienabbruch aus anderen Gründen als UE zu Woche 6

CDAI: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials des (verbesserten) klinischen Ansprechens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C13007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
C13011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt (verbessertes) klinisches Ansprechen wird als niedrig bewertet. Auf Studien- und Endpunktebene liegen keine Aspekte vor, die ein höheres Verzerrungspotenzial vermuten lassen, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber verblindet. In der Studie C13011 basierte die ITT-Population auf allen randomisierten Patienten. In der Induktionsphase der Studie C13007 basierte die ITT-Population auf allen randomisierten Patienten in Kohorte 1. In der Erhaltungsphase der Studie C13007 basierte die ITT-Population auf allen Patienten, die in der Induktionsphase Vedolizumab erhielten (unabhängig davon, ob sie Kohorte 1 oder Kohorte 2 zugeordnet

waren) und ein klinisches Ansprechen (Definition laut Studienprotokoll) an Woche 6 aufwiesen und daher für die doppelblinde Erhaltungsphase zu entweder PCB oder Vedolizumab achtwöchentlich (VDZ Q8W) oder Vedolizumab vierwöchentlich (VDZ Q4W) randomisiert wurden. Aus der Definition der ITT-Population in der Erhaltungsphase der Studie C13007 ergibt sich, dass die PCB-Patienten dieser Studienphase in der Induktionsphase mit Vedolizumab behandelt wurden. Die Vedolizumab-Exposition während der Induktionsphase führt nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial. Aufgrund der großen Ähnlichkeit des Designs der Studien C13007 und C13011 bezüglich der Induktionsphase, wurden die Daten der beiden Studien für die Induktionsphase gepoolt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassen.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für (verbessertes) klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Induktionsphase (Studien C13007 und C13011)			Erhaltungsphase (Studie C13007)				
Population	PCB n/N (%)	VDZ n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ vs. Placebo RR [95 %-KI], p OR [95 %-KI], p RD [95 %-KI], p	PCB n/N (%)	VDZ Q8W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q8W vs. PCB RR [95 %-KI], p OR [95 %-KI], p RD [95 %-KI], p	VDZ Q4W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q4W vs. PCB RR [95 %-KI], p OR [95 %-KI], p RD [95 %-KI], p
Anti-TNF- α -naiv	34/123 (27,6)	62/154 (40,3)	1,46 [1,03; 2,06], 0,0325 1,76 [1,06; 2,94], 0,0291 0,13 [0,02; 0,24], 0,0254	27/71 (38,0)	40/66 (60,6)	1,59 [1,12; 2,27], 0,0101 2,51 [1,26; 4,99], 0,0088 0,23 [0,06; 0,39], 0,0067	38/71 (53,5)	1,41 [0,97; 2,03], 0,0685 1,88 [0,96; 3,66], 0,0650 0,15 [-0,01; 0,32], 0,0607
Anti-TNF- α - Versager	51/227 (22,5)	87/263 (33,1)	1,47 [1,09; 1,98], 0,0106 1,71 [1,14; 2,55], 0,0095 0,11 [0,03; 0,18], 0,0082	16/78 (20,5)	24/82 (29,3)	1,43 [0,82; 2,48], 0,2064 1,60 [0,78; 3,32], 0,2030 0,09 [-0,05; 0,22], 0,1975	29/77 (37,7)	1,84 [1,09; 3,10], 0,0228 2,34 [1,14; 4,80], 0,0201 0,17 [0,03; 0,31], 0,0167

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds Ratio; Q8W; alle acht Wochen; Q4W: alle vier Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VDZ: Vedolizumab

Anti-TNF- α -naive Patienten

Auf Basis der gepoolten Daten der Studien C13007 und C13011 zeigte sich in der Induktionsbehandlung der Anti-TNF- α -naiven Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von VDZ gegenüber PCB (RR 1,46 [1,03; 2,06], $p=0,0325$). Unter VDZ erreichten 40,3 % der Patienten ein (verbessertes) klinisches Ansprechen, während unter PCB nur 27,6 % der Patienten dieses Zielkriterium erreichten.

In der Erhaltungsphase der Studie C13007 erreichten zu Woche 52 60,6 % der Anti-TNF- α -naiven Patienten ein (verbessertes) klinisches Ansprechen, verglichen mit 38,0 % im PCB-Arm. Der beobachtete Unterschied ist statistisch signifikant (RR 1,59 [1,12; 2,27], $p=0,0101$).

Anti-TNF- α -Versager

Für die Population der Anti-TNF- α -Versager zeigte sich in der Induktionsphase für das (verbesserte) klinische Ansprechen ein statistisch signifikanter Vorteil von VDZ gegenüber PCB (RR 1,47 [1,09; 1,98], $p=0,0106$) bei Ansprechraten von 33,1 % vs. 22,5 %.

In der Erhaltungsphase der Studie C13007 wiesen zu Woche 52 29,3 % der Patienten im VDZ Q8W-Arm ein (verbessertes) klinisches Ansprechen auf, verglichen mit 20,5 % im PCB-Arm, jedoch war der Unterschied zwischen VDZ und Placebo nicht statistisch signifikant. Jedoch ist zu erwähnen, dass unter VDZ Q4W der Anteil Patienten mit einem (verbesserten) klinischen Ansprechen signifikant größer war, verglichen mit Placebo (37,7 % vs. 20,5 %, RR 1,84 [1,09; 3,10], $p=0,0228$).

Die Patienten mit primärem Therapieversagen machten 50 % (320/645) der Anti-TNF- α -Versager in der Studie C13007 mit Vedolizumab aus ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Table 14.1.1.12AM). In dieser Patientenpopulation der Vedolizumab-Studie wurde bei 22 % der VDZ Q8W-Patienten (8/37; PCB 3 %, 1/35) ein anhaltendes klinisches Ansprechen erreicht, definiert als (verbessertes) klinisches Ansprechen (CDAI-100) zu mehr als ≥ 80 % der Studienvisiten, einschließlich der letzten Visite ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Table 14.3.1.10GM).

Verzögertes klinisches Ansprechen und Studienabbruch aus anderen Gründen als UE

Die folgenden Endpunkte „verzögertes verbessertes klinisches Ansprechen“ und „Zeit bis zum Studienabbruch aus anderen Gründen als UE“ werden im Folgenden ergänzend dargestellt, um einerseits die Zulassungsdiskussionen zur Länge der Phase der Remissionseinleitung wiederzugeben und um unterstützende Ergebnisse zur Wirksamkeit darzustellen. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausgeführt, werden diese Ergebnisse nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Zusätzlich zu den oben dargestellten klinischen Daten zum (verbesserten) klinischen Ansprechen (CDAI-100) unter Vedolizumab in Woche 6, wurden noch die Patienten betrachtet, die in Woche 6 kein Ansprechen (CDAI-70) zeigten und somit nicht in die randomisierte Erhaltungsphase eingeschlossen wurden, aber dennoch VDZ Q4W (non-ITT Population) erhielten. In dieser Darstellung sind die Teilpopulationen der Anti-TNF- α -naiven

Patienten und der Anti-TNF- α -Versager nicht unterteilt berichtet. Diese Patienten sollten sich in der Ansprechrate zu späteren Zeitpunkten nicht von den Placebo-Patienten unterscheiden, wenn ein Ansprechen auf VDZ nur innerhalb der ersten sechs Wochen zu erwarten wäre. Sollten sich jedoch Unterschiede zugunsten von VDZ finden, so ist dies ein Hinweis darauf, dass die Wirkung durchaus auch verzögert einsetzen kann.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für das verzögerte (verbesserte) klinische Ansprechen (CDAI-100) der Patienten, die an Woche 6 kein Ansprechen (CDAI-70) gezeigt haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Table 14.3.1.26BM)

	Studien C13007	
Verbessertes klinisches Ansprechen an	Non-ITT PCB [n (%)] N=69	Non-ITT VDZ Q4W [n (%)] N=351
Woche 10	5 (7,2)	56 (16,0)
Woche 14	8 (11,6)	76 (21,7)
Woche 38	7 (10,1)	84 (23,9)
Woche 52	5 (7,2)	89 (25,4)

N: Anzahl der Patienten; VDZ: Vedolizumab

Von den 351 VDZ-Patienten aus Kohorte 1 und 2 der Induktionsphase, die an Woche 6 kein klinisches Ansprechen gezeigt haben, wiesen insgesamt 56 Patienten (16,0 %) ein verbessertes klinisches Ansprechen an Woche 10 auf. Dieser Anteil erhöhte sich weiterhin zu Woche 14, wo bereits 76 Patienten (21,7 %) ein verbessertes klinisches Ansprechen aufwiesen. Insgesamt zeigten am Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) 89 Patienten der 351 non-ITT VDZ Q4W-Patienten (25,4 %) ein verbessertes klinisches Ansprechen. Diese Patienten, die an Woche 6 kein Ansprechen zeigten, aber dann ein verbessertes klinisches Ansprechen an Woche 10 oder 14 aufwiesen, sind laut Fachinformation zur Behandlung mit VDZ Q4W zugelassen. Dies deutet darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen mit Vedolizumab aufgrund des Wirkmechanismus ggf. erst nach einer längeren Induktionsphase als 6 Wochen erreichbar ist. Diese Daten zum Zeitverlauf des Wirkungseintritts von Vedolizumab bei Patienten mit Morbus Crohn fanden auch Ausdruck in der Zulassung der EMA: die Therapie soll erst dann nicht weitergeführt werden, wenn bis Woche 14 keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind.

Der verzögerte Wirkungseintritt von Vedolizumab ist durch den Wirkmechanismus erklärbar. Vedolizumab unterbricht die über das Mukosale Adressin Zell-Adhäsions-Molekül-1 (MAdCAM-1)/ $\alpha_4\beta_7$ -vermittelte Adhäsion von Lymphozyten zielgerichtet am Endothel der Darmmukosa (also wirkt in der Blutbahn), indem es hochspezifisch an das Heterodimer aus α_4 -Integrin und β_7 -Integrin bindet (Soler et al., 2009). Dieses hochselektive Bindungsprofil von Vedolizumab führt zu einer allein auf das Gastrointestinalum gerichteten Immunsuppression (Soler et al., 2009; Fedyk et al., 2012). Die Wirkung von Vedolizumab (Abklingen der Entzündung in der Mukosa) kommt aber erst langsam und mit Verzögerung

zum Tragen, wenn die Entzündung in der Darmmukosa durch das Ausbleiben neuer Entzündungszellen langsam „ausbrennt“, da bereits sich in der Darmmukosa befindliche und am Entzündungsgeschehen beteiligte Zellen nicht direkt von Vedolizumab beeinflusst werden (Takeda, 2013). So klingt die Immunreaktion zwar verzögert, dann aber nachhaltig ab. Im Gegensatz dazu werden bei TNF- α Inhibitoren alle Zielzellen sowohl im Blut als auch in den Geweben (nicht nur in der Darmmukosa) beeinflusst und es kommt zu einer schnellwirkenden, aber unspezifischen und systemischen Immunsuppression.

Des Weiteren wurde die Anzahl der Patienten, die die Studie aus anderen Gründen als UE abbrechen im Rahmen einer time-to-event-Analyse ausgewertet.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Zeit bis zum Studienabbruch aus anderen Gründen als UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Popu- lation	Induktionsphase (Studien C13007 und C13011)			Erhaltungsphase (Studie C13007)				
	PCB n/N (%)	VDZ n/N (%)	Behand- lungs- effekt VDZ vs. Placebo HR [95 %-KI]	PCB n/N (%)	VDZ Q8W n/N (%)	Behand- lungs- effekt VDZ Q8W vs. PCB HR [95 %-KI]	VDZ Q4W n/N (%)	Behand- lungs- effekt VDZ Q4W vs. PCB HR [95 %-KI]
Anti-TNF- α -naiv	2/123 (1,6)	5/154 (3,2)	2,25 [0,41; 12,39]	28/71 (39,4)	18/66 (27,3)	0,59 [0,32; 1,09]	20/71 (28,2)	0,77 [0,42; 1,39]
Anti-TNF- α -Versager	9/227 (4,0)	7/263 (2,7)	0,64 [0,24; 1,74]	46/78 (59,0)	49/82 (59,8)	1,24 [0,82; 1,89]	41/77 (53,2)	0,9 [0,58; 1,39]

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; Q8W: alle acht Wochen; Q4W: alle vier Wochen; VDZ: Vedolizumab

Anti-TNF- α -naive Patienten

Die Anzahl der Anti-TNF- α -naiven Patienten mit Studienabbruch aus anderen Gründen als UE war in der Induktionsphase der gepoolten Daten der Studien C13007 und C13011 gering. 2 Patienten (1,6 %) in der Placebo-Gruppe und 5 Patienten (3,2 %) in der VDZ-Gruppe brachen die Studie ab. Dieser Unterschied zeigte bei Betrachtung des Hazard Ratio (HR) keine statistische Signifikanz. Auch in der Erhaltungsphase der Studie C13007 zeigte sich bei Betrachtung der HR keine statistische Signifikanz bezüglich der Studienabbrüche aus anderen Gründen als UE. Während 28 der 71 Patienten (39,4 %) unter PCB die Studie abbrechen, waren dies unter VDZ Q8W nur 18 der 66 Patienten (27,3 %).

Anti-TNF- α -Versager

In der Induktionsphase brachen 9 Anti-TNF- α -Versager unter PCB die Studien aus anderen Gründen als UE ab (4,0 %) und 7 Patienten (2,7 %) in der VDZ-Gruppe. In der Erhaltungsphase waren es 46 Patienten (59,0 %) in der PCB-Gruppe und 49 Patienten

(59,8 %) in der VDZ Q8W-Gruppe. Diese Unterschiede zwischen VDZ und Placebo waren nicht signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Grundsätzlich ist ein Ansprechen auf eine Therapie – so auch bei Morbus Crohn - der erste Hinweis auf eine mögliche Wirksamkeit eines Medikaments. Ohne ein klinisches Ansprechen innerhalb eines für jedes Medikament adäquaten Zeitintervalls sollte die Therapie abgebrochen und zu einer anderen, wirksamen Therapie eskaliert werden. Deshalb hat das klinische Ansprechen einen hohen Stellenwert für den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.5 Lebensqualität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung für Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
C13007	An Woche 6 und 52 Veränderung bezogen auf die Baseline a) der SF-36-Skalen „körperliche Gesundheit“ und „psychische Gesundheit“ b) des IBDQ-Gesamtscores c) des EQ-5D Utility-Scores
C13011	An Woche 6 Veränderung bezogen auf die Baseline a) der SF-36-Skalen „körperliche Gesundheit“ und „psychische Gesundheit“ b) des IBDQ-Gesamtscores c) des EQ-5D Utility-Scores

EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey

Die Messinstrumente zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität umfassen neben anderen die Lebensqualität beeinträchtigenden Faktoren auch den vom G-BA als patientenrelevant eingestuftem Endpunkt Schmerz. Der krankheitsspezifische IBDQ erfasst abdominale Schmerzen und auch der generische EQ-5D fragt Schmerzen und körperliche Beschwerden ab. Der generische SF-36 erfasst innerhalb der Dimension „körperliche Schmerzen“ das Ausmaß an Schmerzen und den Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit, sowohl im Haus als auch außerhalb des Hauses. Der Skalenwert der PCS des SF-36 mit den Komponenten für körperliche Gesundheit wird sogar durch Angaben zur Schmerzintensität getrieben. In der Analyse von (Ellert und Kurth, 2004) zeigte sich für Deutschland eine Korrelation von 0,76-0,82 zwischen der körperlichen Summenskala und der Subskala Schmerz. Eine Veränderung des SF-36 Summenscores „körperliche Gesundheit“ scheint demnach positiv mit der Beeinflussung der Dimension „körperliche Schmerzen“ assoziiert zu sein, so dass ein positiver Effekt auf den SF-36 Summenscore „körperliche Gesundheit“ im Rückschluss eine ebenfalls positive Beeinflussung der „körperlichen Schmerzen“ durch das in der klinischen Studie untersuchte Verum nahe legt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C13007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
C13011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Lebensqualität wird als niedrig bewertet. Auf Studien- und Endpunktebene liegen keine Aspekte vor, die ein höheres Verzerrungspotenzial vermuten lassen, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber verblindet. In der Studie C13011 basierte die ITT-Population auf allen randomisierten Patienten. In der Induktionsphase der Studie C13007 basierte die ITT-Population auf allen randomisierten Patienten in Kohorte 1. In der Erhaltungsphase der Studie C13007 basierte die ITT-Population auf allen Patienten, die in der Induktionsphase Vedolizumab erhielten (unabhängig davon, ob sie Kohorte 1 oder Kohorte 2 zugeordnet waren) und ein klinisches Ansprechen (Definition laut Studienprotokoll) an Woche 6 aufwiesen und daher für die doppelblinde Erhaltungsphase zu entweder Placebo oder Vedolizumab achtwöchentlich (VDZ Q8W) oder Vedolizumab vierwöchentlich (VDZ Q4W) randomisiert wurden. Aus der Definition der ITT-Population in der Erhaltungsphase der Studie C13007 ergibt sich, dass die Placebo-Patienten dieser Studienphase in der Induktionsphase mit Vedolizumab behandelt wurden. Die Vedolizumab-Exposition während der Induktionsphase führt nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial. Aufgrund der großen Ähnlichkeit des Designs der Studien C13007 und C13011 bezüglich der Induktionsphase, wurden die Daten der beiden Studien für die Induktionsphase gepoolt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Lebensqualität aus RCT für die Anti-TNF- α -Naiven mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Operationalisierung		Induktionsphase (Studien C13007 und C13011)		Erhaltungsphase (Studie C13007)		
		PCB	VDZ	PCB	VDZ Q8W	VDZ Q4W
EQ-5D Utility-Score ^a	N	120	145	44	46	47
	Baseline (SE)	7,9 (0,17)	8 (0,14)	7,7 (0,23)	8 (0,19)	7,5 (0,2)
	Endwert (SE)	7,7 (0,16)	7,4 (0,15)	6,9 (0,2)	6,6 (0,2)	5,9 (0,17)
	adjustierte Differenz (SE)	-0,3 (0,14)	-0,6 (0,13)	-0,9 (0,18)	-1,3 (0,18)	-1,8 (0,18)
	Hedges' g [95 % KI] ⁺		-0,19 [-0,44; 0,05]		-0,33 [-0,74; 0,09]	-0,73 [-1,16; -0,31]
IBDQ-Gesamtscore ^b	n	120	145	45	46	47
	Baseline (SE)	120,5 (3,08)	125,3 (2,91)	129,9 (4,32)	130 (4,5)	126,6 (5,01)
	Endwert (SE)	140 (3,3)	153,5 (3,18)	163,3 (5,5)	174,1 (4,93)	182,3 (4,28)
	adjustierte Differenz (SE)	18,3 (2,99)	29,2 (2,72)	34,2 (4,8)	44,9 (4,75)	54,1 (4,7)
	Hedges' g [95 % KI] ⁺		0,33 [0,09; 0,58]		0,33 [-0,08; 0,74]	0,61 [0,19; 1,03]
SF-36 psychische Gesundheit ^b	n	120	145	45	46	47
	Baseline (SE)	35,2 (1,07)	35,7 (1)	37,9 (1,5)	34,8 (1,58)	36,8 (1,87)
	Endwert (SE)	39,1 (1,1)	41,3 (0,95)	45 (1,58)	46,2 (1,66)	48,6 (1,46)
	adjustierte Differenz (SE)	3,7 (0,94)	5,7 (0,85)	8 (1,44)	10,4 (1,42)	12 (1,4)
	Hedges' g [95 % KI] ⁺		0,19 [-0,05; 0,44]		0,25 [-0,17; 0,66]	0,41 [0,00; 0,83]
SF-36 körperliche Gesundheit ^b	n	120	145	45	46	47
	Baseline (SE)	37,2 (0,64)	37,8 (0,65)	39,1 (1,11)	39,1 (1,07)	40 (1,11)
	Endwert (SE)	40,1 (0,69)	41,6 (0,72)	44,3 (1,42)	47,1 (1,25)	50,3 (0,98)
	adjustierte Differenz (SE)	2,7 (0,62)	3,9 (0,57)	5 (1,16)	7,8 (1,14)	10,7 (1,13)
	Hedges' g [95 % KI] ⁺		0,18 [-0,07; 0,42]		0,36 [-0,06; 0,77]	0,73 [0,31; 1,15]

^a niedrigere Werte bedeuten höhere Lebensqualität;^b höhere Werte bedeuten höhere Lebensqualität⁺ Behandlungseffekt VDZ vs. PCB

EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; Q8W: alle acht Wochen; Q4W: alle vier Wochen; SE: Standardfehler; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey; VDZ: Vedolizumab

In der Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten zeigte sich in der Induktionsphase anhand der gepoolten Daten der Studien C13007 und C13011 für den IBDQ-Gesamtscore ein signifikanter Vorteil für VDZ gegenüber PCB bezüglich der absoluten Änderung gegenüber der Baseline. In der Erhaltungsphase der Studie C13007 zeigten sich unter VDZ Q4W in allen Scores signifikante Vorteile für VDZ gegenüber PCB bezüglich der absoluten Änderung gegenüber der Baseline. Unter VDZ Q8W konnten keine signifikanten Effekte gezeigt werden.

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird das Hedges' g herangezogen. Der IBDQ-Gesamtscore ergab ein Hedges' g von 0,33 [0,09; 0,58] in der Induktionsphase und von 0,61 [0,19; 1,03] in der Erhaltungsphase von VDZ Q4W. Für den Score „körperliche Gesundheit“ des SF-36, der maßgeblich durch die Komponente Schmerz beeinflusst ist und den EQ-5D Utility-Score der VDZ Q4W-Dosierung in der Erhaltungsphase lagen die entsprechenden Hedges' g-Werte bei 0,73 [0,31; 1,15] bzw. -0,73 [-1,16; -0,31]. Für beide lag das Konfidenzintervall somit komplett oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, weswegen bei beiden von einem klinisch relevanten Effekt zugunsten von VDZ gesprochen werden kann. Für den Score „psychische Gesundheit“ des SF-36 der VDZ Q4W-Dosierung in der Erhaltungsphase ergab sich ein signifikanter Effekt von 0,41 [0,00; 0,83], wobei das Konfidenzintervall jedoch die Irrelevanzschwelle nicht vollständig überschritten hat, so dass demnach nicht von einem sicher klinisch relevanten Effekt gesprochen werden kann.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Lebensqualität aus RCT für die Anti-TNF- α -Versager mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Operationalisierung		Induktionsphase		Erhaltungsphase		
		Placebo	VDZ	Placebo	VDZ Q8W	VDZ Q4W
EQ-5D Utility-Score ^a	n	218	256	33	29	40
	Baseline (SE)	8 (0,1)	7,9 (0,1)	8,4 (0,3)	7,9 (0,33)	8,3 (0,25)
	Endwert (SE)	7,8 (0,11)	7,6 (0,1)	7,2 (0,31)	6,4 (0,28)	7,2 (0,27)
	adjustierte Differenz (SE)	-0,2 (0,09)	-0,3 (0,09)	-1,1 (0,26)	-1,7 (0,28)	-1,1 (0,24)
	Hedges' g [95 % KI] ⁺		-0,07 [-0,25; 0,11]		-0,39 [-0,90; 0,11]	0,00 [-0,46; 0,46]
IBDQ-Gesamtscore ^b	n	219	258	33	29	40
	Baseline (SE)	118,8 (1,99)	121,4 (2,03)	111,8 (5,12)	123,1 (5,84)	125,5 (4,36)
	Endwert (SE)	133,5 (2,36)	141,4 (2,2)	154,5 (6,18)	179,2 (7,08)	161 (5,42)
	adjustierte Differenz (SE)	14 (2,05)	20,5 (1,89)	36,9 (6,12)	57,9 (6,44)	38,9 (5,51)
	Hedges' g [95 % KI] ⁺		0,21 [0,03; 0,39]		0,59 [0,08; 1,10]	0,06 [-0,40; 0,52]
SF-36 psychische Gesundheit ^b	n	217	257	33	29	39
	Baseline (SE)	36,4 (0,74)	37,8 (0,77)	34,3 (1,79)	39,7 (1,97)	38,3 (1,92)
	Endwert (SE)	39,2 (0,8)	41 (0,75)	43,1 (2,04)	49,5 (2,12)	45,9 (1,81)
	adjustierte Differenz (SE)	2,5 (0,67)	3,4 (0,61)	6,6 (1,94)	11,4 (2,06)	8,3 (1,77)
	Hedges' g [95 % KI] ⁺		0,09 [-0,09; 0,27]		0,43 [-0,08; 0,93]	0,15 [-0,31; 0,62]
SF-36 körperliche Gesundheit ^b	n	217	257	33	29	39
	Baseline (SE)	35,7 (0,55)	35,8 (0,51)	35,5 (1,41)	36,1 (1,67)	38,1 (1,26)
	Endwert (SE)	37,8 (0,58)	39 (0,54)	42,6 (1,71)	48,5 (1,36)	44,4 (1,37)
	adjustierte Differenz (SE)	2,1 (0,45)	3,2 (0,41)	6,6 (1,31)	12,1 (1,4)	7 (1,21)
	Hedges' g [95 % KI] ⁺		0,17 [-0,01; 0,35]		0,72 [0,21; 1,24]	0,05 [-0,41; 0,52]

^a niedrigere Werte bedeuten höhere Lebensqualität;^b höhere Werte bedeuten höhere Lebensqualität⁺ Behandlungseffekt VDZ vs. PCB

EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; Q8W: alle acht Wochen; Q4W: alle vier Wochen; SE: Standardfehler; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey; VDZ: Vedolizumab

Für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager wurde in Bezug auf den IBDQ-Gesamtscore ein statistisch signifikanter Vorteil mit einem Hedges' g von 0,21 [0,03; 0,39] in der Induktion und einem ebenfalls statistisch signifikanten Hedges' g von 0,59 [0,08; 1,10] (VDZ Q8W) in der Erhaltungsphase ermittelt. In Bezug auf den SF-36-Score „körperliche Gesundheit“ wurde für diese Population sogar ein klinisch relevanter Effekt mit einem Hedges' g von 0,72 [0,21; 1,24] in der Erhaltungsphase (VDZ Q8W) gezeigt. Für den EQ-5D Utility-Score und den SF-36-Score „psychische Gesundheit“ wurden sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase keine signifikanten Effekte ermittelt, genauso wie bzgl. des Scores „körperliche Gesundheit“ in der Induktionsphase.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die deutsche Leitlinie stellt klar, dass das Ziel alles ärztlichen Handelns bei Patienten mit Morbus Crohn ist, durch Verringerung der Entzündungsaktivität die klinische Symptomatik möglichst langfristig zu verbessern, die Lebensqualität des Patienten zu steigern und einen Verlust der Darmfunktion zu verhindern (Hoffmann et al., 2008). Gerade bei Patienten mit Morbus Crohn muss immer auch eine operative Therapie in Erwägung gezogen werden. Bei der Wahl des geeigneten Operationszeitpunkts muss die zu erwartende Lebensqualität nach der chirurgischen Intervention der Lebensqualität bei langfristig fortgesetzter medikamentöser Therapie gegenübergestellt werden (Hoffmann et al., 2008). Es ist ebenso bekannt, dass mit dem Morbus Crohn einhergehende psychische Störungen eher als eine Folge der Krankheitsschwere und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu sehen sind (Hoffmann et al., 2008). Deshalb haben Parameter der Lebensqualität eine direkte Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
C13007	Anteil an Patienten a) an Woche 6 bzw. 52 mit mindestens einem UE (Gesamtrate; Definition gemäß §3 Abs. 6 GCP-V). b) an Woche 6 bzw. 52 mit mindestens einem schweren UE (definiert als „Unfähigkeit, tägliche Aktivitäten auszuführen“, gemäß Einschätzung durch den Prüfarzt) c) an Woche 6 bzw. 52 mit mindestens einem SUE (definiert gemäß §3 Abs. 8 GCP-V) d) an Woche 6 bzw. 52 mit mindestens einer Infektion (SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) e) an Woche 6 bzw. 52 mit positivem Befund auf humane Antihuman-Antikörper (HAHA) f) an Woche 6 bzw. 52 mit einem UE, das zum Tod führt. g) an Woche 6 bzw. 52 mit einem UE, das zum Therapieabbruch führt. h) an Woche 52 mit UE nach Bevorzugtem Term (Preferred Term, PT), die in mindestens einem Arm bei mindestens 3 % der Patienten auftraten. Alle unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), Version 14.0, kodiert
C13011	Anteil an Patienten a) an Woche 6 mit mindestens einem UE (Gesamtrate; Definition gemäß §3 Abs. 6 GCP-V). b) an Woche 6 mit mindestens einem schweren UE (definiert als „Unfähigkeit, tägliche Aktivitäten auszuführen“, gemäß Einschätzung durch den Prüfarzt) c) an Woche 6 mit mindestens einem SUE (definiert gemäß §3 Abs. 8 GCP-V) d) an Woche 6 mit mindestens einer Infektion (SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) e) an Woche 6 mit positivem HAHA-Befund auf f) an Woche 6 mit einem UE, das zum Tod führt. g) an Woche 6 mit einem UE, das zum Therapieabbruch führt. Alle unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA kodiert

GCP-V: Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung); HAHA: Humane Antihuman-Antikörper; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Der Schweregrad eines (S)UE wurde in beiden Studien vom Prüfarzt durch eine der drei Kategorien „mild“ („Wahrnehmung des Anzeichens oder Symptoms, aber leicht toleriert“), „moderate“ („Unbehagen groß genug, um Störungen der täglichen Aktivitäten zu verursachen“) und „schwer“ („Unfähigkeit, tägliche Aktivitäten auszuführen“) bestimmt. In Operationalisierung b) wurden nur Ereignisse der dritten Kategorie berücksichtigt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C13007	niedrig	ja	ja	ja	ja	Niedrig
C13011	niedrig	ja	ja	ja	ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. Auf Studien- und Endpunktebene lagen keine Aspekte vor, die ein höheres Verzerrungspotenzial vermuten lassen, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber verblindet. Die Analysen basieren auf einer Safety Population. In der Studie C13011 basierte die Safety Population auf allen Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten. In der Induktionsphase der Studie C13007 basierte die Safety Population auf allen Patienten in Kohorte 1 und 2, die mindestens eine Studienmedikation in der Induktionsphase (Woche 0-6) erhielten. In der Erhaltungsphase der Studie C13007 basierte die Safety Population auf allen Patienten, die mindestens eine Studienmedikation in der Studie (Woche 0-66) erhielten. Die Patienten in der Safety Population wurden entsprechend ihrer erhaltenen Dosis ausgewertet.

In der Induktionsphase der Studie C13007 sind für diesen Endpunkt somit auch Patienten der Kohorte 2 berücksichtigt worden, die offen mit VDZ behandelt wurden. In der Erhaltungsphase finden sich auf PCB-Seite einerseits diejenigen Patienten, die schon in der Induktionsphase zum Placebo-Arm randomisiert wurden (non-ITT Placebo, PCB/PCB, echter Placebo-Arm“), andererseits die VDZ-Responder der Induktionsphase, die für die Erhaltungsphase zum PCB-Arm randomisiert wurden (VDZ/PCB). Die VDZ-Seite der Erhaltungsphase ist dagegen mit den Armen VDZ Q8W und VDZ Q4W (Induktions-Responder) und dem offenen non-ITT VDZ Q4W-Arm (Non-Responder) besetzt. Die teilweise unverblindete Gabe von VDZ im VDZ-Arm führt nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

Aufgrund der großen Ähnlichkeit des Designs der Studien C13007 und C13011 bezüglich der Induktionsphase, wurden die Daten der beiden Studien für die Induktionsphase gepoolt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Vedolizumab unterscheidet sich von den bisher in der Indikation Morbus Crohn zugelassenen Biologika durch einen neuartigen und nicht-systemischen Wirkmechanismus. Das therapeutische Ziel von Vedolizumab ist das $\alpha_4\beta_7$ -Integrin, welches darmselektiv das Homing von Lymphozyten vermittelt. Durch die Blockade von $\alpha_4\beta_7$ -Integrin wird ein bedeutsamer pathophysiologischer Mechanismus beim Morbus Crohn unterbrochen. Vor dem Hintergrund dieses darmselektiven Wirkmechanismus‘ von Vedolizumab ist ein gegenüber den anderen in der Indikation Morbus Crohn eingesetzten, systemisch wirksamen Substanzen, einschließlich Glukokortikoiden, Thiopurinen und TNF- α -Inhibitoren, verbessertes Sicherheitsprofil zu erwarten. Dies zeichnet sich durch ein weitgehendes Ausbleiben schwerwiegender Infektionen und maligner Erkrankungen sowie durch vorwiegend nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus. Im Folgenden wird das Sicherheitsprofil von Vedolizumab, das sich in den Zulassungsstudien C13007 und C13011 gezeigt hat, gegenüber Placebo dargestellt, um eine konservative Bewertung dessen zu ermöglichen.

Zunächst wird für die beiden Patientenpopulationen jeweils die Gesamtrate der UE, der schweren und schwerwiegenden UE sowie der UE, die zum Studienabbruch oder zum Tod geführt hatten, dargestellt, unterteilt nach Induktionsphase und gesamter Studiendauer. Die detaillierte Diskussion der aufgetretenen Nebenwirkungen hinsichtlich der Schwerwiegendheit bzw. des darauf begründeten Studienabbruchs findet sich jeweils im Anschluss daran.

Anti-TNF- α -naive Patienten

In der folgenden Tabelle werden zunächst die zusammengefassten Kategorien von UE für die Induktionsphase dargestellt, gefolgt von der Darstellung der SUE nach SOC.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse der Anti-TNF- α -naiven Patienten während der Induktionsphase (Woche 0-6) aus mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Operationalisierung	PCB n/N (%)	VDZ n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ vs. PCB RR [95 % KI], p OR [95 % KI], p RD [95 % KI], p
Gesamtrate UE	61/123 (49,6)	170/393 (43,3)	0,87 [0,71; 1,08], 0,2044 0,77 [0,52; 1,16], 0,2180 -0,06 [-0,16; 0,04], 0,2190
Schwere UE	4/123 (3,3)	16/393 (4,1)	1,25 [0,43; 3,67], 0,6826 1,26 [0,41; 3,85], 0,6819 0,01 [-0,03; 0,05], 0,6638
SUE	5/123 (4,1)	24/393 (6,1)	1,50 [0,59; 3,85], 0,3971 1,53 [0,57; 4,11], 0,3941 0,02 [-0,02; 0,06], 0,3426
Infektionen	18/123 (14,6)	51/393 (13,0)	0,89 [0,54; 1,46], 0,6361 0,87 [0,49; 1,55], 0,6377 0,02 [-0,09; 0,05], 0,6462
Neutralisierende Antikörper (positiver HAHA-Befund)	2/123 (1,6)	7/393 (1,8)	1,10 [0,23; 5,20], 0,9087 1,10 [0,22; 5,35], 0,9087 0,00 [-0,02; 0,03], 0,9065
UE, die zum Tode führten	0/123 (0,0)	0/393 (0,0)	nicht berechenbar
Therapieabbruch aufgrund UE	3/123 (2,4)	9/393 (2,3)	0,94 [0,26; 3,41], 0,9238 0,94 [0,25; 3,52], 0,9238 0,00 [-0,03; 0,03], 0,9250

HAHA: Humane Antihuman-Antikörper; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VDZ: Vedolizumab

Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), die Gesamtrate schwerer UE und SUE, Infektionen, positiver Befund auf HAHA sowie Studienabbrüche aufgrund von UE ergaben sich für die Population der Anti-TNF- α -Naiven in der Induktionsphase der gepoolten Analyse der Studien C13007 und C13011 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Todesfälle traten in dieser Population während der Induktionsphase nicht auf.

In der Tabelle 4-45 werden die während der Induktionsphase aufgetretenen SUE in den einzelnen SOC dargestellt.

Tabelle 4-45: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse je Systemorganklasse bei Anti-TNF- α -naiven Patienten in der Induktionsphase (Woche 0-6) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Systemorganklasse	PCB [n (%)] N=123	VDZ [n (%)] N=393
Patienten mit mindestens einem SUE	5 (4)	24 (6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (3)	16 (4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (<1)	2 (<1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	2 (<1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	1 (<1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	1 (<1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	1 (<1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	1 (<1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0	1 (<1)
Gefäßerkrankungen	0	1 (<1)

N: Anzahl der Patienten; PCB: Placebo; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VDZ: Vedolizumab

Die in der Induktionsphase bei den Anti-TNF-naiven Patienten aufgetretenen UE und SUE sind hauptsächlich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zuzuordnen. Hier ist insbesondere die Grunderkrankung Morbus Crohn zu nennen, die im Rahmen der standardisierten Sicherheitserfassung als unerwünschtes Ereignis dokumentiert wurde. Von den in der Induktionsphase aufgetretenen 9 Fällen von Morbus Crohn unter PCB (7 %) zeigten 4 (3 %) einen schwerwiegenden Verlauf, und in 3 Fällen (2 %) führte dieses UE zum Studienabbruch. Im Vedolizumab-Arm traten während der Induktionsphase 7 Fälle (2%) der Grunderkrankung auf, die in 4 Fällen (1 %) schwerwiegend verlief und in 2 Fällen (<1 %) zum Studienabbruch führte. Weitere unerwünschte Ereignisse aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts waren Erbrechen (1 Fall unter PCB (<1 %), 17 Fälle unter VDZ (4 %)) und Übelkeit (3 Fälle unter PCB (2 %), 14 unter VDZ Fälle (4 %)) sowie Bauchschmerzen (1 Fall unter PCB (<1 %), 11 Fälle unter VDZ (3 %)), die zumeist nicht-schwerwiegend verliefen und in keinem Fall zum Studienabbruch führten. Auch in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bestätigte sich das gute Sicherheitsprofil von Vedolizumab. Die UE Nasopharyngitis, obere Atemwegsinfektionen und Bronchitis traten selten auf und zeigten durchweg einen nicht-schwerwiegenden Verlauf. Lediglich 3 Fälle von Analabszessen, hiervon 1 Fall unter PCB und 2 Fälle unter VDZ (je <1 %) sind in dieser SOC aufgrund ihres in allen Fällen schwerwiegenden Verlaufs auffällig geworden. Ein Fall von Brustkrebs wurde unter open-label Vedolizumab dokumentiert, wobei der Prüfarzt keinen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutete. Zusammenfassend betrachtet ist das Sicherheitsprofil von Vedolizumab in dieser Teilpopulation als mit Placebo vergleichbar zu bewerten.

In Tabelle 4-46 werden die zusammengefassten Kategorien von UE für die gesamte Studiendauer der Studie C13007 (Woche 0-66) dargestellt.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse bei Anti-TNF- α -naiven Patienten während der gesamten Studienphase (Woche 0-66) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Operationalisierung	PCB n/N (%)	VDZ n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ vs. PCB RR [95 % KI], p OR [95 % KI], p RD [95 % KI], p
Gesamtrate UE	112/147 (76,2)	223/279 (79,9)	1,05 [0,94; 1,17], 0,3839 1,24 [0,77; 2,01], 0,3714 0,04 [-0,05; 0,12], 0,3795
Schwere UE	16/147 (10,9)	41/279 (14,7)	1,35 [0,79; 2,32], 0,2778 1,41 [0,76; 2,61], 0,2737 0,04 [-0,03; 0,10], 0,2525
SUE	17/147 (11,6)	66/279 (23,7)	2,05 [1,25; 3,35], 0,0045 2,37 [1,33; 4,22], 0,0033 0,12 [0,05; 0,19], 0,0010
Infektionen	49/147 (33,3)	103/279 (36,9)	1,11 [0,84; 1,46], 0,4672 1,17 [0,77; 1,78], 0,4631 0,04 [-0,06; 0,13], 0,4593
Neutralisierende Antikörper (positiver HAHA-Befund)	13/147 (8,8)	5/279 (1,8)	0,20 [0,07; 0,56], 0,0020 0,19 [0,07; 0,54], 0,0019 -0,07 [-0,12; -0,02], 0,0044
UE, die zum Tode führten	1/147 (0,7)	2/279 (0,7)	1,05 [0,10; 11,52], 0,9658 1,05 [0,09; 11,72], 0,9658 0,00 [-0,02; 0,02], 0,9655
Therapieabbruch aufgrund UE	11/147 (7,5)	32/279 (11,5)	1,53 [0,80; 2,95], 0,2015 1,60 [0,78; 3,28], 0,1974 0,04 [-0,02; 0,10], 0,1677

HAHA: Humane Antihuman-Antikörper; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im

Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz;

RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VDZ: Vedolizumab

In der kumulierten Betrachtung der unerwünschten Ereignisse während der gesamten Studiendauer der C13007 zeigte sich in der Teilpopulation der Anti-TNF- α -naiven Patienten bezüglich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, der schweren unerwünschten Ereignisse, der Infektionen, der Todesfälle und der unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, ähnliche Raten in den Behandlungsarmen.

Bezüglich der SUE zeigte sich für die Population der Anti-TNF- α -naiven für VDZ ein signifikanter Nachteil gegenüber Placebo. Im PCB-Arm betrug die Rate an SUE 11,6 %

während im VDZ-Arm 23,7 % der Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis entwickelten (RR 2,05 [1,25; 3,35], $p=0,0045$).

In der ITT-Population der Erhaltungsphase der C13007 (gesamte Studienpopulation) beendete ein etwas größerer Anteil von Vedolizumab-Patienten die Studie (VDZ Q8W: 47 %), verglichen mit dem Placebo-Arm (PCB: 42 %). Unter Placebo war ein vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von mangelnder Wirksamkeit gegenüber der Vedolizumab-Gruppe erhöht (42 % unter PCB, 38 % unter VDZ Q8W). Auch brachen mehr Patienten unter Placebo die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (10% unter PCB, 8 % unter VDZ Q8W), wobei hier die Grunderkrankung Morbus Crohn hauptursächlich war ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Tabelle 14.1.1.2AM) Vor dem Hintergrund der damit verbundenen verschiedenen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen wurde mittels time-to-event-Analysen hinterfragt, inwiefern die Auswertung der SUE nach naiven Proportionen (Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis) eine Verzerrung zuungunsten von Vedolizumab darstellt.

Die unterstützende time-to-event Analyse der SUE bzw. Studienabbrüche aufgrund eines UE wurde basierend auf der ITT-Population der Erhaltungsphase der Studie C13007 durchgeführt (siehe Tabelle 4-47). Es zeigte sich, dass in der Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten das Risiko unter VDZ Q8W, über die Zeit ein SUE zu entwickeln, gegenüber PCB nicht erhöht ist (HR 1,00 [0,43; 2,33] und auch das Risiko für einen Behandlungsabbruch aufgrund eines UE ist über die Beobachtungsdauer gegenüber PCB nicht erhöht (HR 0,60 [0,18; 2,08].

Tabelle 4-47: Time-to-event Analyse für SUE und Studienabbruch aufgrund eines UE in der ITT-Erhaltungsphase der Anti-TNF- α -naiven Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Operationa- lisierung	PCB n/N (%)	VDZ Q8W n/N (%)	Behandlungs- effekt VDZ Q8W vs. PCB HR [95%-KI]	VDZ Q4W n/N (%)	Behandlungs- effekt VDZ Q4W vs. PCB HR [95%-KI]
SUE	11/71 (15,5)	11/66 (16,7)	1,00 [0,43; 2,33]	17/71 (23,9)	1,49 [0,68; 3,26]
Studienabbruch aufgrund UE	8/71 (11,3)	4/66 (6,1)	0,60 [0,18; 2,08]	7/71 (9,9)	0,81 [0,27; 2,43]

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; Q8W: alle acht Wochen; Q4W: alle vier Wochen SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VDZ: Vedolizumab

Es zeigt sich somit, dass die Gesamtrate der SUE - im Sinne von einer Betrachtung der Anteile Patienten mit mindestens einem Ereignis - das Risiko, unter Therapie ein SUE zu entwickeln, nicht adäquat wiedergibt. Das statistisch signifikante RR aus Tabelle 4-46 ist demzufolge nicht aussagekräftig, da eine Verzerrung zuungunsten von VDZ durch die unterschiedliche Beobachtungsdauer vorliegt, und darf demnach nicht zur Beurteilung des Risikos für schwerwiegende Nebenwirkungen herangezogen werden.

Des Weiteren ergab sich für VDZ eine statistisch signifikant niedrigere Rate an Patienten mit neutralisierenden Antikörpern (positivem HAHA-Befund) (1,8 % vs. 8,8 %; RR 0,20 [0,07; 0,56], $p=0,0020$). Die hohe Rate im PCB-Arm ist auf die Patienten im VDZ/PCB-Arm zurückzuführen. Für diese ergab sich ein Wert von 15,5 %, während alle anderen Arme zwischen 0 % (VDZ Q4W ITT) und 3,0 % (VDZ Q8W ITT) lagen. Die Erklärung für diesen Befund liegt in der Tatsache begründet, dass die VDZ/PLC-Patienten während der Induktionsphase zwei VDZ-Infusionen erhalten hatten und in der anschließenden Erhaltungsphase nur noch Placebo. Die Rate an neutralisierenden Antikörpern ist aber immer dann am größten, wenn ein Antikörper nur wenige Male angewendet wird. Dies wurde in einer Studie mit verschiedenen Adalimumab-Injektionsschemata gezeigt (Karmiris et al., 2009), wo genau solche Patienten einen höheren Anteil an neutralisierenden Antikörpern hatten, die niedrige Talspiegel aufwiesen und die Behandlung frühzeitig abgebrochen hatten. Wird ein Antikörper dann länger und kontinuierlich angewandt, kommt es oft zur immunologischen Toleranz, und es treten kaum noch oder nur wenige neutralisierende Antikörper auf. Deshalb wird zur Minimierung der Rate von neutralisierenden Antikörpern eine kontinuierliche Gabe (und keine episodische) von Antikörpern empfohlen ((Ordas et al., 2012); (Maser et al., 2006). Diese Empfehlung wurde durch eine weitere Studie gestützt, in der gezeigt wurde, dass eine kontinuierliche Gabe von Antikörpern eine geringere Rate von infusionsbedingten Reaktionen nach sich zieht als dies mit kurzer episodischer Gabe der Fall ist (Maser et al., 2006).

Die SUE, die während der gesamten Studiendauer (Woche 0-66) in der Population der Anti-TNF- α -Naiven dokumentiert wurden, sind im Folgenden nach Systemorganklasse dargestellt.

Tabelle 4-48: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse je Systemorganklasse bei Anti-TNF- α -naiven Patienten während der gesamten Studienphase (Woche 0-66) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Systemorganklasse	PCB [n (%)] N=147	VDZ [n (%)] N=249
Patienten mit mindestens einem SUE	17 (12)	66 (24)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (10)	38 (14)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (2)	16 (6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	4 (1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	4 (1)
Gefäßerkrankungen	0	3 (1)
Augenerkrankungen	0	2 (<1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	2 (<1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	2 (<1)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	1 (<1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0	1 (<1)
Psychiatrische Erkrankungen	0	1 (<1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	1 (<1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0	1 (<1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	0	1 (<1)
Herzerkrankungen	1 (<1)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (<1)	0

N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PCB: Placebo; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VDZ: Vedolizumab

Auch bei Betrachtung der während der gesamten Studiendauer dokumentierten unerwünschten Ereignisse tritt insbesondere die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts hervor (13,6 % unter VDZ vs. 9,5 % unter PCB), der auch die Grunderkrankung Morbus Crohn zugeordnet wird. Unter PCB wurden insgesamt 19 Fälle (13 %) von Morbus Crohn dokumentiert, darunter je 7 mit schwerwiegendem Verlauf (5 %) bzw. zum Studienabbruch führend. Unter Vedolizumab wurden 40 Fälle von Morbus Crohn dokumentiert (14 %), davon 24 (9 %) schwerwiegend und 12 (4 %) zum Studienabbruch führend. Bauchschmerzen traten bei 15 Patienten (10 %) unter PCB und bei 26 Patienten (9 %) unter Vedolizumab auf, wobei diese im PCB-Arm etwas häufiger schwerwiegend verliefen (3 SUE unter PCB (2 %) vs. 1 SUE unter VDZ (<1 %)) und zum Studienabbruch führten (2 Fälle (1 %) unter PCB, kein Fall unter VDZ). Erbrechen und Übelkeit traten in beiden betrachteten Behandlungsgruppen vergleichbar häufig auf und führten in keinem Fall zum Studienabbruch, jedoch zeigten diese beiden Ereignisse unter Vedolizumab in jeweils einem Fall einen schwerwiegenden Verlauf. In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (2,0 % vs. 5,7 %) waren

Nasopharyngitis (10 (7 %) unter PCB, 28 (10 %) unter VDZ) und Infektionen der oberen Atemwege (4 (3 %) unter PCB, 17 (6 %) unter VDZ) die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die in allen Fällen nicht-schwerwiegend verliefen und nicht zum Studienabbruch führten. Auch die wenigen Fälle von Harnwegsinfektionen (3 Fälle (2 %) unter PCB, 10 Fälle (4 %) unter VDZ) und Bronchitis (3 Fälle (2 %) unter PCB, 6 Fälle (2 %) unter VDZ) verliefen nicht-schwerwiegend und führten nicht zum Studienabbruch. Unter Placebo traten bei Betrachtung der gesamten Studienphase 2 Fälle (1 %) von Analabszessen unter Placebo auf, wobei einer als SUE eingestuft wurde. Unter Vedolizumab traten insgesamt 5 Fälle (2 %) auf, die auch als SUE dokumentiert wurden; in einem Fall (<1%) wurde aufgrund dieses SUE die Studienteilnahme abgebrochen. Bei den aufgetretenen Infektionen handelt es sich zusammenfassend in erster Linie um nicht-schwerwiegende Infektionen, wobei die abdominalen und gastrointestinalen Infektionen mit der darmselektiven Immunsuppression von Vedolizumab zu erklären sind. Neben dem bereits für die Induktionsphase genannten Fall von Brustkrebs trat kein weiteres SUE in der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen auf.

Es traten drei Todesfälle bei Anti-TNF- α -naiven Patienten in der gesamten Studienphase der C13007 (Woche 0-66) auf. Unter VDZ verstarb ein Patient im VDZ Q8W-Arm an seiner Grunderkrankung Morbus Crohn und Sepsis, ein weiterer Patient der Non-ITT VDZ Q4W-gruppe verstarb an einem septischen Schock, ebenfalls vor dem Hintergrund seiner Grunderkrankung. Ein dritter Todesfall aufgrund einer Bronchopneumonie trat bei einem Patienten des Non-ITT PCB-Arms ein.

Für die Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten sind in der folgenden Tabelle die häufigen UE dargestellt.

Tabelle 4-49: Unerwünschte Ereignisse bei den Anti-TNF- α -naiven Patienten während der gesamten Studienphase (Woche 0-66), die in mindestens einem Arm bei mindestens 3 % der Patienten auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Unerwünschtes Ereignis (Preferred Term)	PCB n/N (%)	VDZ n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ vs. PCB RR [95 % KI], p OR [95 % KI], p RD [95 % KI], p
Morbus Crohn	19/147 (12,9)	40/279 (14,3)	1,11 [0,67; 1,84], 0,6893 1,13 [0,63; 2,03], 0,6885 0,01 [-0,05; 0,08], 0,6843
Fieber	18/147 (12,2)	31/279 (11,1)	0,91 [0,53; 1,57], 0,7269 0,90 [0,48; 1,66], 0,7274 -0,01 [-0,08; 0,05], 0,7307
Kopfschmerzen	20/147 (13,6)	30/279 (10,8)	0,79 [0,47; 1,34], 0,3836 0,77 [0,42; 1,40], 0,3855 -0,03 [-0,09; 0,04], 0,3989
Arthralgie	14/147 (9,5)	28/279 (10,0)	1,05 [0,57; 1,94], 0,8663 1,06 [0,54; 2,08], 0,8662 0,01 [-0,05; 0,06], 0,8652
Nasopharyngitis	10/147 (6,8)	28/279 (10,0)	1,48 [0,74; 2,95], 0,2720 1,53 [0,72; 3,24], 0,2686 0,03 [-0,02; 0,09], 0,2393
Bauchschmerzen	15/147 (10,2)	26/279 (9,3)	0,91 [0,50; 1,67], 0,7682 0,90 [0,46; 1,77], 0,7685 -0,01 [-0,07; 0,05], 0,7712
Infektion der oberen Atemwege	4/147 (2,7)	17/279 (6,1)	2,24 [0,77; 6,53], 0,1400 2,32 [0,77; 7,03], 0,1367 0,03 [0,00; 0,07], 0,0858
Anämie	10/147 (6,8)	14/279 (5,0)	0,74 [0,34; 1,62], 0,4483 0,72 [0,31; 1,67], 0,4492 -0,02 [-0,07; 0,03], 0,4670
Erbrechen	10/147 (6,8)	13/279 (4,7)	0,68 [0,31; 1,52], 0,3538 0,67 [0,29; 1,57], 0,3548 -0,02 [-0,07; 0,03], 0,3778
Husten	3/147 (2,0)	12/279 (4,3)	2,11 [0,60; 7,35], 0,2422 2,16 [0,60; 7,77], 0,2395 0,02 [-0,01; 0,06], 0,1795
Grippeähnliche Symptome	4/147 (2,7)	12/279 (4,3)	1,58 [0,52; 4,81], 0,4204 1,61 [0,51; 5,07], 0,4188 0,02 [-0,02; 0,05], 0,3827
Übelkeit	11/147 (7,5)	12/279 (4,3)	0,57 [0,26; 1,27], 0,1713 0,56 [0,24; 1,29], 0,1723 -0,03 [-0,08; 0,02], 0,2007
Harnwegsinfektion	3/147 (2,0)	10/279 (3,6)	1,76 [0,49; 6,28], 0,3865 1,78 [0,48; 6,59], 0,3848 0,02 [-0,02; 0,05], 0,3383
Lymphopenie	8/147 (5,4)	9/279 (3,2)	0,59 [0,23; 1,50], 0,2710 0,58 [0,22; 1,53], 0,2718 -0,02 [-0,06; 0,02], 0,3024
Periphere Ödeme	3/147 (2,0)	9/279 (3,2)	1,58 [0,43; 5,75], 0,4871 1,60 [0,43; 6,00], 0,4860 0,01 [-0,02; 0,04], 0,4517

KI: Konfidenzintervall N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VDZ: Vedolizumab

Für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -naiven Patienten zeigten sich in der kumulierten Betrachtung der Induktions- und der Erhaltungsphase für die häufigen unerwünschten Ereignisse, die in mindestens einem Arm bei mindestens 3 % der Patienten auftraten, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem VDZ- und dem Placebo-Arm. Es wird deutlich, dass die unter Vedolizumab zu erwartenden unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen nicht-schwerwiegender Art sind und relativ selten zum Behandlungsabbruch führen. Dieses gute Sicherheitsprofil bietet die Grundlage einer nachhaltigen und langandauernden medikamentösen Behandlung dieser lebenslang erkrankten Patienten.

Anti-TNF- α -Versager

Im Folgenden werden die zusammengefassten Kategorien von UE für die Anti-TNF- α -Versager für die Induktionsphase dargestellt, gefolgt von der Darstellung der aufgetretenen SUE nach SOC.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse der Anti-TNF- α -Versager während der Induktionsphase (Woche 0-6) aus RCT C13007 und C13011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Operationalisierung	PCB n/N (%)	VDZ n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ vs. PCB RR [95 % KI], p OR [95 % KI], p RD [95 % KI], p
Gesamtrate UE	148/227 (65,2)	469/733 (64,0)	0,98 [0,88; 1,09], 0,7363 0,95 [0,69; 1,30], 0,7386 -0,01 [-0,08; 0,06], 0,7376
Schwere UE	16/227 (7,0)	72/733 (9,8)	1,39 [0,83; 2,35], 0,2117 1,44 [0,82; 2,52], 0,2077 0,03 [-0,01; 0,07], 0,1704
SUE	20/227 (8,8)	57/733 (7,8)	0,88 [0,54; 1,44], 0,6154 0,87 [0,51; 1,49], 0,6164 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,6265
Infektionen	43/227 (18,9)	139/733 (19,0)	1,00 [0,74; 1,36], 0,9945 1,00 [0,68; 1,46], 0,9945 0,00 [-0,06; 0,06], 0,9945
Neutralisierende Antikörper (positiver HAHA-Befund)	3/227 (1,3)	2/733 (0,3)	0,21 [0,03; 1,23], 0,0829 0,20 [0,03; 1,23], 0,0830 -0,01 [-0,03; 0,00], 0,1799
UE, die zum Tode führten	0/227 (0,0)	1/733 (0,1)	0,93 [0,04; 22,76], 0,9648 0,93 [0,04; 22,95], 0,9655 0,00 [-0,01; 0,01], 0,6982
Therapieabbruch aufgrund UE	14/227 (6,2)	25/733 (3,4)	0,55 [0,29; 1,05], 0,0684 0,54 [0,27; 1,05], 0,0699 -0,03 [-0,06; 0,01], 0,1114

HAHA: Humane Antihuman-Antikörper; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VDZ: Vedolizumab

Für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager zeigten sich in der Induktionsphase bezüglich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, der Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse sowie der Gesamtrate der SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen VDZ und PCB. Auch die Gesamtrate der Infektionen, die Rate der positiven HAHA-Befunde, die Todesfälle und die Rate an Studienabbrüchen aufgrund UE waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Die nachfolgende Tabelle 4-51 listet die SUE in den einzelnen Systemorganklassen auf.

Tabelle 4-51: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse je Systemorganklasse bei Anti-TNF- α -Versagern in der Induktionsphase (Woche 0-6) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Systemorganklasse	PCB [n (%)] N=227	VDZ [n (%)] N=733
Patienten mit mindestens einem SUE	20 (9)	57 (8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (7)	41 (6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (<1)	10 (1)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	3 (<1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (<1)	2 (<1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	2 (<1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (<1)	1 (<1)
Untersuchungen	1 (<1)	1 (<1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	1 (<1)
Herzerkrankungen	0	1 (<1)
Augenerkrankungen	0	1 (<1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0	1 (<1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	1 (<1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (<1)	0
Erkrankungen des Nervensystems	1 (<1)	0
Schwangerschaft, Wochenbett und Perinatalperiode	1 (<1)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (<1)	0

N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PCB: Placebo; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VDZ: Vedolizumab

Die in der Induktionsphase bei den Anti-TNF- α -Versagern aufgetretenen SUE sind der Systemorganklasse Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zuzuordnen, wobei hier die Grunderkrankung Morbus Crohn, wie auch schon bei den Anti-TNF- α -naiven Patienten, am häufigsten dokumentiert wurde. Unter PCB waren dies 23 Fälle (10 %), die in 12 Fällen (5 %)

schwerwiegend verliefen und bei 11 Patienten (5 %) zum Studienabbruch führten. Unter Vedolizumab wurden 51 Fälle von Morbus Crohn dokumentiert (7 %), die in 34 Fällen (5 %) schwerwiegend verliefen und bei 11 Patienten (2 %) zum Studienabbruch führten. Daneben traten Übelkeit (11 Fälle (5 %) unter PCB, 5 Fälle (7 %) unter VDZ) und Erbrechen (7 Fälle (3 %) unter PCB, 19 Fälle (3 %) unter VDZ) als zweit- und dritthäufigste Ereignisse dieser SOC auf, die in allen Fällen nicht-schwerwiegend verliefen, jedoch in 1 bzw. 2 Fällen unter Vedolizumab zum Studienabbruch führten. In der SOC der Infektionen und parasitären Erkrankungen waren die Raten aufgetretener Fälle von Nasopharyngitis zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar, und auch die selten auftretenden Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen und Bronchitis waren größtenteils nicht-schwerwiegend und führten bei keinem der betroffenen Patienten zum Studienabbruch. Die unspezifischen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Fieber, Müdigkeit und Arthralgie traten ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar häufig auf und waren allgemein nicht schwerwiegend. In der Population der Anti-TNF- α -Versager wurde in Studie C13011 unter Vedolizumab ein Ependymoms als SUE dokumentiert, wobei der Prüfarzt keinen Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutete.

Es trat ein Todesfall in der Induktionsphase der Studie C13007 auf: Ein Patient der Non-ITT VDZ Q4W-Gruppe mit einer umfangreichen Anamnese einschließlich tiefer Venenthrombose, Staphylococcus aureus-Endokarditis der Mitralklappe mit septischen Emboli und kongestiver Herzinsuffizienz entwickelte eine Myokarditis, für die vom Prüfarzt kein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wurde.

Zusammenfassend betrachtet ist das Sicherheitsprofil von Vedolizumab in dieser Teilpopulation als mit Placebo vergleichbar zu bewerten.

Im Folgenden werden die zusammengefassten Kategorien von UE für die Anti-TNF- α -Versager für die gesamte Studienphase der C13007 (Woche 0-66) dargestellt, wiederum gefolgt von der Abbildung der aufgetretenen SUE nach SOC (Tabelle 4-52).

Tabelle 4-52: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse der Anti-TNF- α -Versager während der gesamten Studienphase (Woche 0-66) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Operationalisierung	PCB n/N (%)	VDZ n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ vs. PCB RR [95 % KI], p OR [95 % KI], p RD [95 % KI], p
Gesamtrate UE	128/148 (86,5)	448/497 (90,1)	1,04 [0,97; 1,12], 0,2466 1,43 [0,82; 2,49], 0,2086 0,04 [-0,02; 0,10], 0,2403
Schwere UE	34/148 (23,0)	105/497 (21,1)	0,92 [0,65; 1,29], 0,6296 0,90 [0,58; 1,39], 0,6317 - 0,02 [-0,10; 0,06], 0,6370
SUE	28/148 (18,9)	119/497 (23,9)	1,27 [0,88; 1,83], 0,2103 1,35 [0,85; 2,14], 0,2019 0,05 [-0,02; 0,12], 0,1797
Infektionen	71/148 (48,0)	240/497 (48,3)	1,01 [0,83; 1,22], 0,9461 1,01 [0,70; 1,46], 0,9460 0,00 [-0,09; 0,09], 0,9460
Neutralisierende Antikörper (positiver HAHA-Befund)	10/148 (6,8)	28/497 (5,6)	0,83 [0,41; 1,68], 0,6100 0,82 [0,39; 1,74], 0,6110 -0,01 [-0,06; 0,03], 0,6266
UE, die zum Tode führten	0/148 (0,0)	2/497 (0,4)	1,55 [0,07; 32,07], 0,7773 1,55 [0,07; 32,57], 0,7761 0,00 [-0,01; 0,02], 0,4689
Therapieabbruch aufgrund UE	16/148 (10,8)	53/497 (10,7)	0,99 [0,58; 1,67], 0,9595 0,98 [0,54; 1,78], 0,9595 0,00 [-0,06; 0,06], 0,9597

HAHA: Humane Antihuman-Antikörper ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm;
n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko;
UE: Unerwünschtes Ereignis; VDZ: Vedolizumab

Für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager zeigten sich in der kumulierten Betrachtung der unerwünschten Ereignisse der Induktions- und der Erhaltungsphase keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem VDZ- und dem Placebo-Arm.

Für eine gegenüber den Anti-TNF- α -naiven Patienten konsistente Abbildung des Sicherheitsprofils wurden auch für diese Teilpopulation die time-to-event Analysen für SUE und Studienabbruch aufgrund von UE durchgeführt, deren Ergebnisse in der folgenden Tabelle dargestellt sind.

Tabelle 4-53: Time-to-event Analyse für SUE und Studienabbruch aufgrund eines UE in der ITT-Erhaltungsphase der Anti-TNF- α -Versager aus RCT C13007 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Operationalisierung	PCB n/N (%)	VDZ Q8W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q8W vs. PCB HR [95%-KI]	VDZ Q4W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q4W vs. PCB HR [95%-KI]
SUE	12/78 (15,4)	14/82 (17,1)	1,29 [0,56; 2,94]	7/77 (9,1)	0,62 [0,24; 1,6]
Therapieabbruch aufgrund UE	6/78 (7,7)	7/82 (8,5)	0,74 [0,22; 2,48]	2/77 (2,6)	0,15 [0,02; 1,29]

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; Q8W: alle acht Wochen; Q4W: alle vier Wochen SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VDZ: Vedolizumab

Die time-to-event Analysen bestätigen, dass das Risiko, unter Vedolizumab ein SUE zu entwickeln bzw. die Behandlung aufgrund eines UE abzubrechen, über die Behandlungszeit mit Placebo vergleichbar ist.

Es traten in der gesamten Studienphase der Studie C13007 (Woche 0-66) insgesamt zwei Todesfälle bei Anti-TNF- α -Versagern auf. Neben dem bereits benannten Todesfall durch Myokarditis während der Induktionsphase, wurde in der Erhaltungsphase ein weiterer Todesfall einer Patientin des Non-ITT VDZ Q4W-Arms mit psychiatrischer Anamnese dokumentiert. Die Todesursache war bei dieser Patientin eine absichtliche Überdosierung von Paracetamol, Alprazolam und Citalopram in suizidaler Absicht, die vom Prüfarzt als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurde.

Die SUE je SOC sind in Tabelle 4-54 abgebildet.

Die über die gesamte Studiendauer bei den Anti-TNF- α -Versagern aufgetretenen UE und SUE sind hauptsächlich der Systemorganklasse Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zuzuordnen, insbesondere der Grunderkrankung Morbus Crohn. Unter Placebo wurden 44 Fälle der Grunderkrankung (30 %) dokumentiert, die in 14 Fällen (9 %) schwerwiegend verliefen und bei 12 Patienten (8 %) zum Studienabbruch führten. Unter Vedolizumab wurden 114 Fälle von Morbus Crohn als UE dokumentiert (23 %), wobei 68 Fälle als schwerwiegend eingestuft wurden (14 %) und 26 Patienten (5 %) ihre Studienteilnahme deshalb abbrachen. Weitere hervorzuhebende Ereignisse dieser SOC waren Übelkeit (18 Fälle (12 %) unter PCB, 72 Fälle (14 %) unter VDZ), Bauchschmerzen (21 Fälle (14 %) unter PCB, 45 Fälle (9 %) unter VDZ) und Erbrechen (11 Fälle (7 %) unter PCB, 32 Fälle (6 %) unter VDZ), die im Wesentlichen nicht schwerwiegend verliefen und nur in Einzelfällen zum Studienabbruch führten.

Tabelle 4-54: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse je Systemorganklasse bei Anti-TNF- α -Versagern während der gesamten Studienphase (Woche 0-66) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Systemorganklasse	PCB [n (%)] N=148	VDZ [n (%)] N=497
Patienten mit mindestens einem SUE	28 (19)	119 (24)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (16)	82 (16)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (4)	26 (5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	8 (2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (2)	6 (1)
Psychiatrische Erkrankungen	0	5 (1)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (<1)	3 (<1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	3 (<1)
Herzerkrankungen	0	2 (<1)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	2 (<1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	2 (<1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0	2 (<1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	0	2 (<1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (<1)	1 (<1)
Untersuchungen	1 (<1)	1 (<1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (<1)	1 (<1)
Gefäßerkrankungen	1 (<1)	1 (<1)
Augenerkrankungen	0	1 (<1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (1)	0
Schwangerschaft, Wochenbett und Perinatalperiode	1 (<1)	0

N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PCB: Placebo; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VDZ: Vedolizumab

Bei den aufgetretenen Infektionen handelt es sich in erster Linie um nicht-schwerwiegende Verlaufsformen von Nasopharyngitis (12 Fälle (8 %) unter PCB, 68 Fälle (14 %) unter VDZ), Infektionen der oberen Atemwege (13 Fälle (9 %) unter PCB, 34 Fälle (7 %) unter VDZ) Sinusitis (2 Fälle (1 %) unter PCB, 23 Fälle (5 %) unter VDZ), Harnwegsinfektionen (5 Fälle (3 %) unter PCB, 25 Fälle (5 %) unter VDZ) und Bronchitis (5 Fälle (3 %) unter PCB, 23 Fälle (5 %) unter VDZ). Weiterhin wurden abdominale und gastrointestinale Infektionen dokumentiert, wobei hier das Ereignis Analabszess zu erwähnen ist, was unter Placebo bei 3 Patienten (2 %) auftrat und unter Vedolizumab bei 20 Patienten (4 %) dokumentiert wurde, wobei 9 (2 %) als SUE eingestuft wurden und 2 Patienten aufgrund eines Analabszesses die Studienteilnahme abbrachen. Bei den aufgetretenen Infektionen handelt es sich

zusammenfassend in erster Linie um nicht-schwerwiegende Infektionen. In der SOC der gutartigen und bösartigen Neubildungen wurden unter Placebo 2 Ereignisse dokumentiert (1 %) und unter Vedolizumab 9 Ereignisse (2 %), wovon 2 als SUE eingestuft wurden (Plattenepithelkarzinom und Karzinoid-Tumor des Appendix, beide vollständig abgeklungen und ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation). Aus den sonstigen SOC's waren die UE Kopfschmerzen, Arthralgie, Müdigkeit und Fieber am häufigsten, diese verliefen jedoch im Wesentlichen nicht-schwerwiegend und waren in ihrer Häufigkeit vergleichbar mit Placebo, wie die nachfolgende Tabelle 4-55 neben weiteren häufigen UE darstellt.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse der Anti-TNF- α -Versager während der gesamten Studienphase (Woche 0-66), die in mindestens einem Arm bei mindestens 3 % der Patienten auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Unerwünschtes Ereignis (Preferred Term, PT)	PCB n/N (%)	VDZ n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ vs. PCB RR [95 % KI], p OR [95 % KI], p RD [95 % KI], p
Morbus Crohn	44/148 (29,7)	114/497 (22,9)	0,77 [0,57; 1,04], 0,0854 0,70 [0,47; 1,06], 0,0926 -0,07 [-0,15; 0,01], 0,1062
Arthralgie	24/148 (16,2)	77/497 (15,5)	0,96 [0,63; 1,45], 0,8313 0,95 [0,57; 1,56], 0,8317 -0,01 [-0,07; 0,06], 0,8333
Übelkeit	18/148 (12,2)	72/497 (14,5)	1,19 [0,74; 1,93], 0,4776 1,22 [0,70; 2,13], 0,4743 0,02 [-0,04; 0,08], 0,4557
Nasopharyngitis	12/148 (8,1)	68/497 (13,7)	1,69 [0,94; 3,03], 0,0799 1,80 [0,94; 3,42], 0,0743 0,06 [0,00; 0,11], 0,0406
Fieber	21/148 (14,2)	67/497 (13,5)	0,95 [0,60; 1,50], 0,8252 0,94 [0,56; 1,60], 0,8256 -0,01 [-0,07; 0,06], 0,8276
Kopfschmerzen	26/148 (17,6)	64/497 (12,9)	0,73 [0,48; 1,11], 0,1446 0,69 [0,42; 1,14], 0,1499 -0,05 [-0,11; 0,02], 0,1765
Bauchschmerzen	21/148 (14,2)	45/497 (9,1)	0,64 [0,39; 1,04], 0,0691 0,60 [0,35; 1,05], 0,0727 -0,05 [-0,11; 0,01], 0,1024
Müdigkeit	11/148 (7,4)	42/497 (8,5)	1,14 [0,60; 2,15], 0,6932 1,15 [0,58; 2,29], 0,6923 0,01 [-0,04; 0,06], 0,6827
Infektion der oberen Atemwege	13/148 (8,8)	34/497 (6,8)	0,78 [0,42; 1,44], 0,4236 0,76 [0,39; 1,49], 0,4260 -0,02 [-0,07; 0,03], 0,4528
Erbrechen	11/148 (7,4)	32/497 (6,4)	0,87 [0,45; 1,68], 0,6699 0,86 [0,42; 1,75], 0,6708 -0,01 [-0,06; 0,04], 0,6814
Rückenschmerzen	9/148 (6,1)	29/497 (5,8)	0,96 [0,46; 1,98], 0,9111 0,96 [0,44; 2,07], 0,9111 0,00 [-0,05; 0,04], 0,9121
Harnwegsinfektion	5/148 (3,4)	25/497 (5,0)	1,49 [0,58; 3,82], 0,4078 1,51 [0,57; 4,03], 0,4054 0,02 [-0,02; 0,05], 0,3533

Unerwünschtes Ereignis (Preferred Term, PT)	PCB n/N (%)	VDZ n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ vs. PCB RR [95 % KI], p OR [95 % KI], p RD [95 % KI], p
Bronchitis	5/148 (3,4)	23/497 (4,6)	1,37 [0,53; 3,54], 0,5160 1,39 [0,52; 3,72], 0,5144 0,01 [-0,02; 0,05], 0,4775
Durchfall	8/148 (5,4)	23/497 (4,6)	0,86 [0,39; 1,87], 0,6975 0,85 [0,37; 1,94], 0,6981 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,7090
Schwindel	5/148 (3,4)	23/497 (4,6)	1,37 [0,53; 3,54], 0,5160 1,39 [0,52; 3,72], 0,5144 0,01 [-0,02; 0,05], 0,4775
Sinusitis	2/148 (1,4)	23/497 (4,6)	3,42 [0,82; 14,36], 0,0923 3,54 [0,83; 15,20], 0,0888 0,03 [0,01; 0,06], 0,0143
Analfistel	2/148 (1,4)	21/497 (4,2)	3,13 [0,74; 13,18], 0,1204 3,22 [0,75; 13,90], 0,1169 0,03 [0,00; 0,05], 0,0282
Anale Abszesse	3/148 (2,0)	20/497 (4,0)	1,99 [0,60; 6,59], 0,2625 2,03 [0,59; 6,92], 0,2595 0,02 [-0,01; 0,05], 0,1701
Juckreiz	5/148 (3,4)	20/497 (4,0)	1,19 [0,45; 3,12], 0,7217 1,20 [0,44; 3,25], 0,7212 0,01 [-0,03; 0,04], 0,7085
Husten	4/148 (2,7)	18/497 (3,6)	1,34 [0,46; 3,90], 0,5911 1,35 [0,45; 4,06], 0,5900 0,01 [-0,02; 0,04], 0,5594
Parästhesie	2/148 (1,4)	18/497 (3,6)	2,68 [0,63; 11,42], 0,1825 2,74 [0,63; 11,96], 0,1792 0,02 [0,00; 0,05], 0,0729
Schmerzen der Extremitäten	8/148 (5,4)	17/497 (3,4)	0,63 [0,28; 1,44], 0,2741 0,62 [0,26; 1,47], 0,2763 -0,02 [-0,06; 0,02], 0,3281
Anämie	4/148 (2,7)	16/497 (3,2)	1,19 [0,40; 3,51], 0,7510 1,20 [0,39; 3,64], 0,7506 0,01 [-0,03; 0,04], 0,7390
Oberbauchschmerzen	6/148 (4,1)	15/497 (3,0)	0,74 [0,29; 1,88], 0,5335 0,74 [0,28; 1,93], 0,5345 -0,01 [-0,05; 0,02], 0,5636
Grippeähnliche Symptome	10/148 (6,8)	15/497 (3,0)	0,45 [0,21; 0,97], 0,0425 0,43 [0,19; 0,98], 0,0439 -0,04 [-0,08; 0,01], 0,0894
Hautausschlag	5/148 (3,4)	15/497 (3,0)	0,89 [0,33; 2,42], 0,8243 0,89 [0,32; 2,49], 0,8244 0,00 [-0,04; 0,03], 0,8294

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VDZ: Vedolizumab

In der kumulierten Betrachtung der häufigen unerwünschten Ereignisse der Induktions- und der Erhaltungsphase zeigten sich in der Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager bezüglich des Auftretens grippeähnlicher Symptome bei Betrachtung des RR sowie der OR ein statistisch signifikanter Vorteil von VDZ gegenüber Placebo (RR 0,45 [0,21; 0,97], p=0,0425;

OR 0,43 [0,19; 0,98], $p=0,0439$) bei Ereignisraten von 3,0 % vs. 6,8 %. Bei Betrachtung der Risikodifferenz (RD) bestätigte sich dieser signifikante Gruppenunterschied nicht (RD -0,04 [-0,08; 0,01], $p=0,0894$).

Für die Nasopharyngitis zeigte sich für die Population der Anti-TNF- α -Versager bei Betrachtung der RD ein signifikanter Nachteil für VDZ (RD 0,06 [0,00; 0,11], $p=0,0406$) mit Ereignisraten von 13,7 % bei VDZ vs. 8,1 % bei Placebo. Dieser bestätigte sich bei Betrachtung des RR und des OR nicht. Eine leicht höhere Frequenz von oberen Atemwegsinfektionen inklusive Nasopharyngitis ist konsistent mit der Hemmung der Lymphozytenmigration in die Darmmukosa durch Vedolizumab, was den Nasopharynx und die oberen Atemwege mit einschließt, da der Nasen-Rachen-Schleimhaut und den Bronchen die gleiche embryonale Abstammung wie der Darmmukosa zugrunde liegt (Soukup et al., 2013). Ein signifikanter Nachteil für VDZ bei Betrachtung der RD zeigte sich auch für das Ereignis Sinusitis (RD 0,03 [0,01; 0,06], $p=0,0143$) mit Ereignisraten von 4,6 % vs. 1,4 % und für Analfisteln (RD 0,03 [0,00; 0,05], $p=0,0282$) mit Ereignisraten von 4,2 % vs. 1,4 %. Diese Nachteile konnten durch das RR und das OR ebenfalls nicht bestätigt werden.

Bezüglich der weiteren häufig aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, einschließlich Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion und Bronchitis, waren vergleichbare Raten zwischen Vedolizumab und Placebo zu verzeichnen.

Die Betrachtung der unerwünschten Ereignisse, die in mindestens einem Arm bei ≥ 3 % aller eingeschlossenen Patienten in der Studie C13007 auftraten, mit Adjustierung hinsichtlich der personenbezogenen Behandlungsjahre bestätigt, dass unter Vedolizumab unerwünschte Ereignisse wie Infektionen der oberen Atemwege und Bronchitis nicht häufiger auftreten als unter Placebo (Tabelle 4-55). Es zeigt sich mittels dieser Auswertung lediglich eine höhere Inzidenz für Nasopharyngitis, die, wie bereits zuvor erläutert, konsistent ist mit der Hemmung der Lymphozytenmigration in die Darmmukosa durch Vedolizumab.

Tabelle 4-56: Inzidenzdichterraten für UE, die in mindestens einem Arm bei ≥ 3 % der Patienten auftraten (gesamte Studienpopulation) aus RCT C13007 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PT	Placebo, N=301, GPJ=191,4			Vedolizumab, N=814, GPJ=550		
	n (%)	Ereignisse	Inzidenzdichte	n (%)	Ereignisse	Inzidenzdichte
Morbus Crohn	65 (22)	73	0,381	164 (20)	194	0,353
Arthralgie	40 (13)	56	0,293	110 (14)	146	0,265
Fieber	40 (13)	50	0,261	103 (13)	128	0,233
Nasopharyngitis	24 (8)	30	0,157	100 (12)	124	0,225
Kopfschmerzen	47 (16)	93	0,486	97 (12)	136	0,247
Übelkeit	30 (10)	41	0,214	90 (11)	120	0,218
Bauchschmerzen	39 (13)	55	0,287	79 (10)	105	0,191
Infektion der oberen Atemwege	17 (6)	18	0,094	54 (7)	62	0,113
Müdigkeit	14 (5)	20	0,104	53 (7)	64	0,116
Erbrechen	23 (8)	29	0,152	49 (6)	67	0,122
Rückenschmerzen	12 (4)	12	0,063	38 (5)	38	0,069
Harnwegsinfektion	7 (2)	8	0,042	35 (4)	44	0,080
Anämie	14 (5)	14	0,073	34 (4)	38	0,069
Husten	7 (2)	10	0,052	34 (4)	35	0,064
Bronchitis	9 (3)	11	0,057	33 (4)	38	0,069
Durchfall	18 (6)	22	0,115	31 (4)	35	0,064
Grippeähnliche Symptome	14 (5)	16	0,084	31 (4)	38	0,069
Schwindel	13 (4)	15	0,078	29 (4)	35	0,064
Sinusitis	5 (2)	5	0,026	29 (4)	35	0,064
Analabszess	6 (2)	8	0,042	28 (3)	31	0,056
Analfistel	7 (2)	9	0,047	27 (3)	31	0,056
Juckreiz	5 (2)	5	0,026	27 (3)	44	0,080

GPJ = Gesamtpersonenjahre

Tage für personen-adjustierte Zeit waren definiert als (Datum des Studienendes – Datum der ersten Dosis (der Induktionsbehandlung) + 1).

Datum des Studienendes = Datum der letzten terminierten Dosis + 16 Wochen für Patienten, die nicht in der Langzeitstudie C13008 fortsetzten.

Datum des Studienendes = Datum der letzten terminierten Dosis für Patienten, die in der Langzeitstudie C13008 fortsetzten.

Anzahl Ereignisse: Innerhalb desselben Preferred Terms (PT) wurde ein Ereignis als ein Ereignis gezählt, insofern Datum des Beginns und des Abklingens überlappten oder identisch waren; falls mehrere Ereignisse eines PTs nicht überlappten, wurden sie als separate Ereignisse gezählt.

Inzidenzdichte: Anzahl Ereignisse GPJ

N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; UE: Unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassend zeigen die Analysen zu unerwünschten Ereignissen, dass Vedolizumab eine sichere Behandlungsoption für Patienten mit Morbus Crohn darstellt. Die Ereignisraten bewegen sich nicht nur im Wesentlichen auf Placebo-Niveau, sondern die häufig aufgetretenen Nebenwirkungen waren auch zumeist nicht-schwerwiegend und nur wenige Patienten unter Vedolizumab mussten ihre Therapie aufgrund eines UE abbrechen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der hippokratische Grundsatz *primum non nocere* (lat.: zuerst einmal nicht schaden) ist ein fundamentaler Grundsatz ärztlichen Handelns. Diesem antiken Wahlspruch zufolge soll der Arzt in seinem Bemühen, dem ihm anvertrauten Individuum zu helfen, aber vor allem darauf achten, ihm nicht zu schaden. Unerwünschte Nebenwirkungen von Medikamenten sind deshalb immer im Fokus des klinisch tätigen Arztes.

Bestimmte unerwünschte Ereignisse sind wegen der systemischen Immunsuppression der meisten bei Morbus Crohn eingesetzten Medikamente generell im Fokus der ärztlichen Beobachtung. So wird bezüglich Infliximab in der deutschen Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit Morbus Crohn (Hoffmann et al., 2008) darauf hingewiesen, dass ein besonderes Risiko für Infektionserkrankungen und speziell für eine Reaktivierung latenter Tuberkulose-Erkrankungen besteht. Weiterhin wird zu Thiopurinen vermerkt, dass unter AZA-Einnahme bei 3–6 % der Patienten eine Leberwerterhöhung und bei weiteren etwa 3 % eine Pankreatitis auftritt. Beides führt zu einem sofortigen Therapiewechsel oder –abbruch. AZA wird über die TPMT abgebaut. Bei einer verminderten Aktivität der TPMT (homozygot bei ca. 0,3 % der Bevölkerung) tritt unter Therapie mit AZA häufig im Verlauf eine schwere Leukopenie auf.

Diese Vermerke in der deutschen Leitlinie zeigen, dass (schwere) unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen UE/SUE von hoher klinischer Relevanz für den deutschen Versorgungskontext sind.

<Abbildung Meta-Analyse>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.7 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 begründet, werden keine Subgruppenresultate präsentiert.

4.3.1.3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen placebokontrollierten RCT C13007 und C13011 sind die Zulassungsstudien für Vedolizumab im Anwendungsgebiet Morbus Crohn. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten zwischen 18 und 80 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn.

Die Studie C13007 untersuchte Vedolizumab sowohl in der Induktionsbehandlung als auch in der Remissionserhaltung und wies daher ein komplexes Studiendesign auf: Die Induktions- und Erhaltungsstudie innerhalb der C13007 Studie waren separat gepowert und randomisiert, die Analysen folgten separaten Analyseplänen und hatte unterschiedliche Auswertungspopulationen und Endpunkte.

In der 6-wöchigen Induktionsphase der Studie wurde ein Teil der rekrutierten Patienten (Kohorte 1) zu Placebo oder Vedolizumab randomisiert und doppelblind behandelt. Eine weitere Kohorte (Kohorte 2) wurde anschließend rekrutiert. Patienten aus dieser Kohorte wurden offen mit Vedolizumab behandelt.

Das Design der Erhaltungsstudie der C13007 beruhte auf dem randomisierten Absetzen oder Fortsetzen der Behandlung mit Vedolizumab: Patienten mit klinischem Ansprechen auf die Vedolizumab-Induktionstherapie aus den Kohorten 1 und 2 wurden nach der Randomisierung für die Erhaltungsphase doppelblind entweder alle vier Wochen oder alle acht Wochen mit Vedolizumab oder mit Placebo weiterbehandelt. Patienten, die eine Induktion mit Placebo erhalten hatten, erhielten weiterhin Placebo, und Patienten ohne Ansprechen auf die Induktionstherapie mit Vedolizumab wurden unverblindet mit Verum alle vier Wochen behandelt.

Die Studie C13011 untersuchte Vedolizumab in der Induktionsbehandlung. In der 10-wöchigen Induktionsphase der Studie wurden die rekrutierten Patienten zu Placebo oder Vedolizumab randomisiert und doppelblind behandelt. Die primäre Analyse erfolgte nach sechs Wochen und eine sekundäre Analyse nach zehn Wochen.

Um den Anforderungen des G-BA gerecht zu werden, wurden die Studienpopulationen der beiden Vedolizumab-Studien C13007 und C13011 *post-hoc* separat für die beiden Teilpopulationen der Anti-TNF- α -naiven Patienten und der Anti-TNF- α -Versager re-analysiert. Für diese Art der statistischen Auswertung waren diese Studien jedoch nicht gepowert, so dass die jeweils in diesen beiden Subgruppen vorliegenden geringeren

Patientenzahlen zu breiteren Konfidenzintervallen führen, was die statistische Auswertung prinzipiell erschwert. Die für diese Teilpopulationen in mehreren Endpunkten beobachtete fehlende statistische Signifikanz zwischen den Behandlungseffekten von Vedolizumab und dem Placebo-Arm darf demnach nicht als Fehlen eines klinischen Effekts interpretiert werden.

Für die Nutzenbewertung der Induktionsphase wurden die Daten der Studien C13007 und C13011 gepoolt betrachtet und für die Erhaltungsphase wurde ausschließlich die Studie C13007 herangezogen.

Des Weiteren wird für Wirksamkeitsendpunkte der Erhaltungsphase nur der Vergleich zwischen Placebo und dem VDZ Q8W-Arm beschrieben. Bei dichotomen Endpunkten wird bei konsistenten statistisch signifikanten Ergebnissen hinsichtlich des RR, OR und RD nur das RR mit dem 95 %-Konfidenzintervall dargestellt.

Anti-TNF- α -naive Patienten

In Tabelle 4-57 ist eine Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse für Anti-TNF- α -naive Patienten zu finden.

Tabelle 4-57: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse für Anti-TNF- α -naive Patienten aus randomisierten kontrollierten Studien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Induktionsphase in Studien C13007 und C13011			Erhaltungsphase in Studie C13007		
Endpunkt	Operationalisierung	PCB	VDZ	Behandlungseffekt VDZ vs. PCB Effektmaß [95 %-KI], p-Wert	PCB	VDZ Q8W	Behandlungseffekt VDZ Q8W vs. PCB Effektmaß [95 %-KI], p-Wert
Symptomatik des Morbus Crohn	CDAI-Komponente: Schmerz	Differenz (SE): -12,9 (2,30)	Differenz (SE): -23,9 (2,30)	Hedges' g: -0,41 [-0,66; -0,17]			
	CDAI-Komponente: Stuhlfrequenz	Differenz (SE): -11,5 (2,21)	Differenz (SE): -23,4 (2,32)	Hedges' g: -0,45 [-0,70; -0,21]	Differenz (SE): -28,9 (6,03)	Differenz (SE): -48,3 (6,58)	Hedges' g: -0,50 [-0,96; -0,03]
Klinische Remission	Klinische Remission	n/N (%): 13/123 (10,6)	n/N (%): 35/154 (22,7)	RR: 2,15 [1,19; 3,88], 0,0111	n/N (%): 19/71 (26,8)	n/N (%): 34/66 (51,5)	RR: 1,93 [1,23; 3,02], 0,0044
Klinisches Ansprechen	(Verbessertes) klinisches Ansprechen	n/N (%): 34/123 (27,6)	n/N (%): 62/154 (40,3)	RR: 1,46 [1,03; 2,06], 0,0325	n/N (%): 27/71 (38,0)	n/N (%): 40/66 (60,6)	RR: 1,59 [1,12; 2,27], 0,0101
Lebensqualität	IBDQ-Gesamtscore ^a	Differenz (SE): 18,3 (2,99)	Differenz (SE): 29,2 (2,72)	Hedges' g: 0,33 [0,09; 0,58]			
UE	SUE				n/N (%): 17/147 (11,6) ^b	n/N (%): 66/279 (23,7) ^b	RR: 2,05 [1,25; 3,35], 0,0045 ^{b, c}
	Positiver HAHA-Befund				n/N (%): 13/147 (8,8) ^b	n/N (%): 5/279 (1,8) ^b	RR: 0,20 [0,07; 0,56], 0,0020a

^a höhere Werte bedeuten höhere Lebensqualität; ^b Unerwünschte Ereignisse während der gesamten Studienphase

^c Für die Zeit bis zum Auftreten eines SUE wurde ein HR von 1,00 [0,43; 2,33] berechnet. Es zeigt sich somit, dass die naiven Proportionen der SUE das Risiko für ein SUE unter VDZ nicht korrekt wiedergeben, das statistisch signifikante RR ist demnach nicht aussagekräftig, weil durch die unterschiedliche Beobachtungsdauer zuungunsten von VDZ verzerrt.

CDAI: Crohn's Disease Activity Index; HAHA: Humane Antihuman-Antikörper; HR: Hazard Ratio; IBQD: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; Q8W: alle acht Wochen; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VDZ: Vedolizumab

Symptomatik des Morbus Crohn

Abdominale Schmerzen

Für die Anti-TNF- α -naiven Patienten ergab sich unter der VDZ-Behandlung gegenüber der Placebo-Behandlung bezüglich der CDAI-Komponente „Abdominale Schmerzen“ während der Induktionsphase ein statistisch signifikanter Unterschied (Hedges' g -0,41 [-0,66; -0,17]). In der Erhaltungsphase zeigte sich jedoch unter VDZ gegenüber Placebo kein statistisch signifikanter Vorteil. (Tabelle 4-21)

Stuhlfrequenz

Bezüglich der CDAI-Komponente „Stuhlfrequenz“ zeigte sich sowohl während der Induktionsphase (Hedges' g -0,45 [-0,70; -0,21]) als auch während der Erhaltungsphase (Hedges' g -0,50 [-0,96; -0,03]) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von VDZ, der während der Induktionsphase auch klinisch relevant war. (Tabelle 4-21)

Extraintestinale Manifestationen

Bezüglich der CDAI-Komponente 4, die gemäß Definition des Studienprotokolls für die Beurteilung der „extraintestinalen Manifestationen“ herangezogen wurde zeigte sich sowohl während der Induktionsphase als auch während der Erhaltungsphase kein statistisch signifikanter Effekt. (Tabelle 4-21)

Fistelabschluss

In der Induktionsphase der gepoolten Daten der Studien C13007 und C13011 und in der Erhaltungsphase der Studie C13007 zeigten sich in der Teilpopulation der Anti-TNF- α -naiven Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit einem Fistelabschluss kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund der geringen Patientenzahlen, die dieser Auswertung zugrunde liegen und der noch geringeren Ereigniszahlen für den Fistelabschluss ist eine sinnvolle Interpretation dieser Ergebnisse für die beiden Teilpopulationen jedoch nicht möglich. (Tabelle 4-22)

Klinische Remission

Klinische Remission

Bereits in der Induktionsphase erreichten 35 Patienten (22,7 %) mit VDZ eine Remission (CDAI ≤ 150), wohingegen 13 Patienten (10,6 %) eine Remission unter einer Placebo-Behandlung erreichten. Dieser Unterschied war bei Betrachtung aller Effektmaße zugunsten von VDZ statistisch signifikant (RR 2,15 [1,19; 3,88], $p=0,0111$). In der Erhaltungsphase erreichten signifikant mehr Patienten mit einer VDZ-Behandlung (51,5 %) eine Remission gegenüber einer Placebo-Behandlung (26,8 %). Das RR betrug 1,93 [1,23; 3,02] $p=0,0044$. (Tabelle 4-25, Tabelle 4-26)

Auch Patienten, die nach Woche 6 auf VDZ ansprachen, konnten langfristig eine Remission zu Woche 52 erreichen. (Tabelle 4-27)

Anhaltende klinische Remission

Bezüglich des Anteils der Patienten mit einer anhaltenden klinischen Remission ergaben sich für die Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen VDZ und Placebo. (Tabelle 4-26)

Glukokortikoidfreie klinische Remission

Bezüglich des Anteils der Patienten, die zu Studienbeginn mit Glukokortikoiden behandelt wurden und diese Behandlung zu Woche 52 nicht mehr benötigten (bzw. diese bereits seit mindestens 90 oder mindestens 180 Tagen nicht mehr benötigten) und eine Remission erreichten, zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. (Tabelle 4-28)

Reduktion der Glukokortikoiddosis

Es zeigte sich für die Anti-TNF- α -naiven Patienten, die zu Studienbeginn eine begleitende Glukokortikoidtherapie erhalten hatten, kein signifikanter Unterschied zwischen VDZ und Placebo bezüglich der Reduktion der Glukokortikoiddosis. (Tabelle 4-31, Tabelle 4-32)

Klinisches Ansprechen

(Verbessertes) klinisches Ansprechen

In der Induktionsstudie der gepoolten Daten der Studien C13007 und C13011 erreichten 40,3 % der Anti-TNF- α naiven Patienten unter VDZ ein (verbessertes) klinisches Ansprechen. Demgegenüber erreichten 27,6 % der Patienten im Placebo-Arm dieses Zielkriterium (RR 1,46 [1,03; 2,06], $p=0,0325$). Am Ende der Erhaltungsphase der Studie C13007 lag bei 60,6 % der Patienten aus dem VDZ-Arm ein (verbessertes) klinisches Ansprechen vor, verglichen mit 38,0 % im Placebo-Arm (RR 1,59 [1,12; 2,27], $p=0,0101$). (Tabelle 4-35)

Ein klinisches Ansprechen auf Vedolizumab kann aufgrund des Wirkmechanismus ggf. erst nach einer längeren Induktionsphase als 6 Wochen eintreten (Tabelle 4-36). Diese Daten zum Zeitverlauf des Wirkungseintritts von Vedolizumab bei Patienten mit Morbus Crohn fanden auch Ausdruck in der Zulassung der EMA: Die Therapie soll erst dann nicht weitergeführt werden, wenn bis Woche 14 keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind.

Zeit bis zum Studienabbruch aus anderen Gründen als UE

Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die Anzahl der Anti-TNF- α -naiven Patienten mit Studienabbruch aus anderen Gründen als UE in der Induktionsphase und in der Erhaltungsphase zeigten bei Betrachtung des HR keinen statistisch signifikanten Unterschied. (Tabelle 4-37)

Lebensqualität

SF-36

In der Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten zeigten sich in der Induktionsphase der gepoolten Daten der Studien C13007 und C13011 in beiden Scores keine signifikanten

Effekte. Auch in der Erhaltungsphase der Studie C13007 zeigte sich in der VDZ Q8W-Gruppe in beiden Scores kein signifikanter Effekt. Jedoch zeigte sich in der vierwöchigen Dosierung im Score „körperliche Gesundheit“ ein klinisch relevanter Vorteil für VDZ, das Hedges' g betrug 0,73 [0,31; 1,15]. Für die „psychische Gesundheit“ betrug das Hedges' g 0,41 [0,00; 0,83] und war somit noch signifikant besser für VDZ, ohne jedoch den sicher irrelevanten Bereich vollständig zu verlassen. (Tabelle 4-40)

IBDQ

Die VDZ-Gabe führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des für chronische Darm-erkrankungen spezifischen Fragebogens IBDQ, sowohl in der Induktionsphase als auch in der vierwöchigen Dosierung der Erhaltungsphase. Die mittlere Verbesserung im IBDQ-Score unter VDZ erwies sich als statistisch signifikant größer als im Placebo-Arm, dabei ergab sich in der Induktionsphase ein Hedges' g von 0,33 [0,09; 0,58] und in der Erhaltungsphase (VDZ Q4W) ein Hedges' g von 0,61 [0,19; 1,03]. Diese signifikante Verbesserung konnte in der VDZ Q8W-Dosierung nicht bestätigt werden. (Tabelle 4-40)

EQ-5D

Der Utility-Score ergab für die Anti-TNF- α -Naiven einen klinisch relevanten Effekt in der Erhaltungsphase (VDZ Q4W), das Hedges' g betrug -0,73 [-1,16; -0,31] zugunsten von VDZ. (Tabelle 4-40)

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse lag für die Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten in der VDZ-Gruppe bei 43,3 % und in der Placebo-Gruppe bei 49,6 % in der Induktionsphase und war somit zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Auch während der gesamten Studie (Induktions- und Erhaltungsphase) war die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (79,9 % in der VDZ-Gruppe und 76,2 % in der Placebo-Gruppe) vergleichbar. Es ergab sich somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-44, Tabelle 4-46).

Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse

Der Anteil an Patienten mit einem schweren unerwünschten Ereignis war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (Induktionsphase: 4,1 % in der VDZ-Gruppe und 3,3 % in der Placebo-Gruppe; gesamte Studie: 14,7 % in der VDZ-Gruppe und 10,9 % in der Placebo-Gruppe). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen werden. (Tabelle 4-44, Tabelle 4-46)

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE lag in der Induktionsphase in der VDZ-Gruppe bei 6,1 % und in der Placebo-Gruppe bei 4,1 %. Es zeigte sich demnach kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Der Anteil an Patienten mit

einem SUE in der gesamten Studie lag in der VDZ-Gruppe bei 23,7 % und in der Placebo-Gruppe bei 11,6 %. Hier war die Rate an SUE unter Placebo signifikant gegenüber dem VDZ-Arm verringert als unter VDZ (RR 2,05 [1,25; 3,35], $p=0,0045$). Die häufigsten SUE waren gastrointestinale Störungen, insbesondere Morbus Crohn. (Tabelle 4-44, Tabelle 4-45, Tabelle 4-46, Tabelle 4-48)

In der Studie C13007 zeigte sich in der ITT-Erhaltungsphase (Placebo versus VDZ Q8W) für die Zeit bis zum Auftreten eines SUE für die Population der Anti-TNF- α -Naiven, dass das Risiko, unter Behandlung ein SUE zu entwickeln, gegenüber Placebo nicht erhöht ist (HR 1,00 [0,43; 2,33]. Es zeigt sich somit, dass die naiven Proportionen der SUE das Risiko für ein SUE unter VDZ nicht korrekt wiedergeben, das statistisch signifikante RR ist durch die unterschiedliche Beobachtungsdauer zuungunsten von VDZ verzerrt und demnach nicht aussagekräftig. (Tabelle 4-47)

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen

Es traten drei Todesfälle bei Anti-TNF- α -naiven Patienten in der gesamten Studienphase (Woche 0-66) auf. Zwei Todesfälle traten bei Vedolizumab Patienten auf, wobei ein Zusammenhang mit der Studienmedikation nicht ausgeschlossen wurde (Morbus Crohn und Sepsis bei einem Patienten und ein septischer Schock bei einem anderen Patienten). Ein weiterer Todesfall trat bei einem Patienten unter Placebo auf (Bronchopneumonie) ohne Bezug zur Studienmedikation. (Tabelle 4-44, Tabelle 4-46)

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen lagen in der Induktionsphase in der VDZ-Gruppe bei 2,3 % und in der Placebo-Gruppe bei 2,4 %. Während der gesamten Studiendauer brachen 11,5 % der mit VDZ behandelten Patienten und 7,5 % der mit Placebo behandelten Patienten die Therapie ab. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Hauptabbruchgründe waren in beiden Behandlungsgruppen gastrointestinale Störungen, insbesondere Morbus Crohn. (Tabelle 4-44, Tabelle 4-46, Tabelle 4-47)

Gesamtrate Infektionen

Bezüglich der Gesamtrate der Infektionen konnte weder in der Induktionsphase (VDZ: 13,0 % versus PCB: 14,6 %) noch in der gesamten Studie (VDZ: 36,9 % versus PCB: 33,3 %) statistisch signifikante Unterschiede zwischen VDZ und Placebo nachgewiesen werden. Bei den aufgetretenen Infektionen handelt es sich in erster Linie um abdominale und gastrointestinale Infektionen, die mit der darmselektiven Immunsuppression von VDZ zu erklären sind. (Tabelle 4-44, Tabelle 4-46)

Für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -naiven Patienten zeigten sich in der kumulierten Betrachtung der Induktions- und der Erhaltungsphase für die häufigen unerwünschten Ereignisse, die in mindestens einem Arm bei mindestens 3 % der Patienten auftraten, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem VDZ- und dem Placebo-Arm. (Tabelle 4-49)

Anti-TNF- α -Versager

In Tabelle 4-58 sind die statistisch signifikanten Ergebnisse für die Anti-TNF- α -Versager zusammengefasst.

Tabelle 4-58: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse für Anti-TNF- α -Versager aus randomisierten kontrollierten Studien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Induktionsphase in Studien C13007 und C13011			Erhaltungsphase in Studie C13007		
Endpunkt	Operationalisierung	PCB	VDZ	Behandlungseffekt VDZ vs. PCB Effektmaß [95 %-KI], p-Wert	PCB	VDZ Q8W	Behandlungseffekt VDZ Q8W vs. PCB Effektmaß [95 %-KI], p-Wert
Symptomatik des Morbus Crohn	CDAI-Komponente: Abdominale Schmerzen				Differenz (SE): -30,2 (5,24)	Differenz (SE): -50,0 (5,69)	Hedges' g: -0,73 [-1,31; -0,14]
	CDAI-Komponente: Stuhlfrequenz	Differenz (SE): -12,1 (2,17)	Differenz (SE): -21,5 (2,2)	Hedges' g: -0,28 [-0,47; -0,10]			
	CDAI-Komponente: Extraintestinale Manifestation				Differenz (SE): -4,0 (2,58)	Differenz (SE): -13,8 (3,81)	Hedges' g: -0,58 [-1,14; -0,02]
Klinische Remission	Klinische Remission				n/N (%): 10/78 (12,8)	n/N (%): 23/82 (28,0)	RR: 2,19 [1,11; 4,30], 0,0229
	Anhaltende klinische Remission				n/N (%): 5/78 (6,4)	n/N (%): 15/82 (18,3)	RR: 2,85 [1,09; 7,48], 0,0329
	Glukokortikoidfreie klinische Remission				n/N (%): 0/38 (0,0)	n/N (%): 10/41 (24,4)	RR: 19,48 [1,18; 321,31], 0,0379
	Glukokortikoidfreie klinische Remission für 90 Tage				n/N (%): 0/38 (0,0)	n/N (%): 10/41 (24,4)	RR: 19,48 [1,18; 321,31], 0,0379

		Induktionsphase in Studien C13007 und C13011			Erhaltungsphase in Studie C13007		
Endpunkt	Operationalisierung	PCB	VDZ	Behandlungseffekt VDZ vs. PCB Effektmaß [95 %-KI], p-Wert	PCB	VDZ Q8W	Behandlungseffekt VDZ Q8W vs. PCB Effektmaß [95 %-KI], p-Wert
	Glukokortikoidfreie klinische Remission für 180 Tage				n/N (%): 0/38 (0,0)	n/N (%): 10/41 (24,4)	RR: 19,48 [1,18; 321,31], 0,0379
Klinisches Ansprechen	(Verbessertes) klinisches Ansprechen	n/N (%): 51/227 (22,5)	n/N (%): 87/263 (33,1)	RR: 1,47 [1,09; 1,98], 0,0106			
Lebensqualität	IBDQ-Gesamtscore ^a	Differenz (SE): 14 (2,05)	Differenz (SE): 20,5 (1,89)	Hedges' g: 0,21 [0,03; 0,39]	Differenz (SE): 36,9 (6,12)	Differenz (SE): 57,9 (6,44)	Hedges' g: 0,59 [0,08; 1,10]
	SF-36 körperliche Gesundheit ^a				Differenz (SE): 6,6 (1,31)	Differenz (SE): 12,1 (1,4)	Hedges' g: 0,72 [0,21; 1,24]
UE, die in mindestens einem Arm bei mindestens 3 % der Patienten auftraten	Nasopharyngitis				n/N (%): 12/148 (8,1) ^b	n/N (%): 68/497 (13,7) ^b	RD: 0,06 [0,00; 0,11], 0,0406 ^b
	Sinusitis				n/N (%): 2/148 (1,4) ^b	n/N (%): 23/497 (4,6) ^b	RD: 0,03 [0,01; 0,06], 0,0143 ^b
	Analfistel				n/N (%): 2/148 (1,4) ^b	n/N (%): 21/497 (4,2) ^b	RD: 0,03 [0,00; 0,05], 0,0282 ^b
	Grippeähnliche Symptome				n/N (%): 10/148 (6,8) ^b	n/N (%): 15/497 (3,0) ^b	RR: 0,45 [0,21; 0,97], 0,0425 ^b

^a höhere Werte bedeuten höhere Lebensqualität^b Unerwünschte Ereignisse während der gesamten Studienphase

CDAI: Crohn's Disease Activity Index; IBQD: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; Q8W: alle acht Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey; VDZ: Vedolizumab

Symptomatik des Morbus Crohn

Schmerzen

Für die Anti-TNF- α -Versager ergab sich unter der VDZ-Behandlung gegenüber der Placebo-Behandlung bezüglich der CDAI-Komponente „Abdominale Schmerzen“ in der Induktionsphase der gepoolten Daten der Studien C13007 und C13011 kein statistisch signifikanter Vorteil für VDZ. In der Erhaltungsphase der Studie C13007 konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von VDZ gezeigt werden (Hedges' g -0,73 [-1,31; -0,14]). (Tabelle 4-21)

Stuhlfrequenz

Bezüglich der CDAI-Komponente „Stuhlfrequenz“ zeigte sich während der Induktionsphase ein statistisch signifikanter Unterschied (Hedges' g -0,28 [-0,47; -0,10]). In der Erhaltungsphase zeigte sich jedoch unter VDZ gegenüber Placebo kein statistisch signifikanter Vorteil mehr. (Tabelle 4-21)

Extraintestinale Manifestationen

Bezüglich der CDAI-Komponente „extraintestinale Manifestationen“ zeigte sich während der Induktionsphase kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Erhaltungsphase zeigte sich jedoch unter VDZ gegenüber Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil, dessen klinische Relevanz jedoch unklar blieb (Hedges' g -0,58 [-1,14; -0,02]). (Tabelle 4-21)

Fistelabschluss

In der Induktionsphase der gepoolten Daten der Studien C13007 und C13011 und in der Erhaltungsphase der Studie C13007 zeigte sich in der Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager bezüglich der Anzahl der Patienten, die einen Fistelabschluss erreichten, kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund der geringen Patientenzahlen, die dieser Auswertung zugrunde liegen und der noch geringeren Ereigniszahlen für den Fistelabschluss ist eine sinnvolle Interpretation dieser Ergebnisse für die beiden Teilpopulationen jedoch nicht möglich. (Tabelle 4-22)

Klinische Remission

Klinische Remission

Für die Anti-TNF- α -Versager zeigte sich für die klinische Remission in der Induktionsphase der gepoolten Daten der Studien C13007 und C13011 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen VDZ und Placebo. In der Erhaltungsphase der Studie C13007 erreichten 28,0 % Patienten in der VDZ-Gruppe eine Remission, wohingegen 12,8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe eine Remission erreichten. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (RR 2,19 [1,11; 4,30], p=0,0229). (Tabelle 4-25, Tabelle 4-26)

Verzögerte klinische Remission

Auch Patienten, die erst nach Woche 6 ein klinisches Ansprechen auf VDZ zeigten, konnten langfristig eine Remission zu Woche 52 erreichen. (Tabelle 4-27)

Anhaltende klinische Remission

Bezüglich des Anteils der Patienten mit einer anhaltenden klinischen Remission ergab sich für die Population der Anti-TNF- α -Versager ein signifikanter Unterschied zwischen VDZ und Placebo. In der VDZ-Gruppe erreichten 18,3 % der Patienten eine anhaltende Remission, in der Placebo-Gruppe dagegen 6,4 % der Patienten (RR 2,85 [1,09; 7,48], $p=0,0329$). (Tabelle 4-26)

Glukokortikoidfreie klinische Remission

Bezüglich einer glukokortikoidfreien klinischen Remission (in Woche 52, für 90 Tage und für 180 Tage) in der Teilpopulation der Patienten mit begleitender systemischer Glukokortikoidtherapie zu Studienbeginn konnten konsistente statistisch signifikante Unterschiede zwischen VDZ und Placebo gezeigt werden. In der VDZ-Gruppe erreichten jeweils 24,4 % der Patienten eine glukokortikoidfreien Remission, in der Placebo-Gruppe dagegen kein Patient (RR 19,48 [1,18; 321,31], $p=0,0379$). (Tabelle 4-28)

Reduktion der Glukokortikoiddosis

Bei der Betrachtung der Reduktion der Glukokortikoiddosis in der Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen VDZ und Placebo ermittelt werden. (Tabelle 4-31, Tabelle 4-32)

Klinisches Ansprechen

(Verbessertes) klinisches Ansprechen

In der Induktionsphase der gepoolten Daten der Studien C13007 und C13011 erreichten 33,1 % der Anti-TNF- α -Versager unter VDZ ein (verbessertes) klinisches Ansprechen. Demgegenüber erreichten 22,5 % der Patienten im Placebo-Arm ein solches Ansprechen (RR 1,47 [1,09; 1,98], $p=0,0106$). Am Ende der Erhaltungsphase der Studie C13007 lag bei 29,3 % der Patienten aus dem VDZ Q8W-Arm ein (verbessertes) klinisches Ansprechen vor, verglichen mit 20,5 % im Placebo-Arm. Es zeigte sich somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Jedoch zeigte sich im VDZ Q4W-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil für VDZ (RR 1,84 [1,09; 3,10], $p=0,0228$) bei Ansprechraten von 37,7 % versus 20,5 %. (Tabelle 4-35)

Verzögertes (verbessertes) klinisches Ansprechen

Ein klinisches Ansprechen auf Vedolizumab kann aufgrund des Wirkmechanismus ggf. erst nach einer längeren Induktionsphase als 6 Wochen eintreten (Tabelle 4-36). Diese Daten zum Zeitverlauf des Wirkungseintritts von Vedolizumab bei Patienten mit Morbus Crohn fanden auch Ausdruck in der Zulassung der EMA: Die Therapie soll erst dann nicht weitergeführt werden, wenn bis Woche 14 keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind.

Zeit bis zum Studienabbruch aus anderen Gründen als UE

Bezüglich der Zeit bis zum Studienabbruch aus anderen Gründen als UE zeigte sich für die Population der Anti-TNF- α -Versager kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsoptionen weder in der Induktionsphase noch in der Erhaltungsphase. (Tabelle 4-37)

Lebensqualität

SF-36

Für die Anti-TNF- α -Versager ergab sich ein klinisch relevanter Effekt zugunsten von VDZ für die „körperliche Gesundheit“ in der Erhaltungsphase, hier lag der Effektschätzer (Hedges' g) bei 0,72 [0,21; 1,24]. Da der Summenscore „körperliche Gesundheit“ positiv mit dem SF-36 Subscore „körperliche Schmerzen“ assoziiert ist, kann auch für diesen vom G-BA als patientenrelevant eingestuften Endpunkt aus dem Ergebnis auf eine klinisch relevante Verbesserung unter Vedolizumab geschlossen werden. Für die „körperliche Gesundheit“ in der Induktionsphase und für die „psychische Gesundheit“ sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte zwischen den Behandlungsarmen. (Tabelle 4-41)

IBDQ

Die VDZ Gabe führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des für chronische Darm-erkrankungen spezifischen Fragebogens IBDQ. Die mittlere Verbesserung im IBDQ-Score unter VDZ erwies sich als statistisch signifikant größer als im Placebo-Arm, dabei wurde in der Induktionsphase mit einem Hedges' g von 0,21 [0,03; 0,39] und in der Erhaltungsphase mit einem Hedges' g von 0,59 [0,08; 1,10] signifikante Effekte erzielt, die jedoch nicht sicher den Irrelevanzbereich verlassen hatten. (Tabelle 4-41)

EQ-5D

In der Population der Anti-TNF- α -Versager zeigte sich für den Utility-Score kein statistisch signifikanter Effekt in der Induktions- und in der Erhaltungsphase. (Tabelle 4-41)

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse lag in der Induktionsphase für die Population der Anti-TNF- α -Versager in der VDZ-Gruppe bei 64,0 % und in der Placebo-Gruppe bei 65,2 %. In der gesamten Studie war die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (90,1 % in der VDZ-Gruppe und 86,5 % in der Placebo-Gruppe) vergleichbar. Es ergaben sich weder in der Induktionsphase noch in der Erhaltungsphase statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. (Tabelle 4-50, Tabelle 4-52)

Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse

Der Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (Induktionsphase: 9,8 % in der VDZ-Gruppe und 7,0 % in der Placebo-Gruppe; gesamte Studie: 21,1 % in der VDZ-Gruppe und 23,0 % in der Placebo-Gruppe). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen werden. (Tabelle 4-50, Tabelle 4-52)

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE lag in der Induktionsphase in der VDZ-Gruppe bei 7,8 % und in der Placebo-Gruppe bei 8,8 % und war somit vergleichbar. In der gesamten Studie lag der Anteil an SUE in der VDZ-Gruppe bei 23,9 % und in der Placebo-Gruppe bei 18,9 %. Es konnte anhand von time-to-event-Analysen gezeigt werden, dass das Risiko, unter Behandlung ein SUE zu entwickeln, gegenüber Placebo nicht erhöht ist. Hier waren die häufigsten SUE gastrointestinale Störungen, vor allem Morbus Crohn. (Tabelle 4-50, Tabelle 4-51, Tabelle 4-52, Tabelle 4-53, Tabelle 4-54)

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen

Es traten zwei Todesfälle bei Anti-TNF- α -Versagern in der in der gesamten Studienphase (Woche 0-66) auf. Diese Todesfälle waren beide unter Vedolizumab zu verzeichnen (Myokarditis bei einem Patienten und eine vorsätzliche Überdosis bei einem anderen Patienten), jeweils ohne Bezug zur Studienmedikation. (Tabelle 4-50, Tabelle 4-52)

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen lagen in der Induktionsphase in der VDZ-Gruppe bei 3,4 % und in der Placebo-Gruppe bei 6,2 %. Während der gesamten Studie brachen 10,7 % der mit VDZ behandelten Patienten die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab und 10,8 % der mit Placebo behandelten Patienten. Der Unterschied zwischen den Behandlungen bezüglich der Therapieabbrüche aufgrund von UE war weder für die Induktionsphase noch für die Erhaltungsphase signifikant. Die Abbrüche waren zum größten Teil durch gastrointestinale Störungen, insbesondere Morbus Crohn begründet. (Tabelle 4-50, Tabelle 4-52, Tabelle 4-53)

Gesamtrate Infektionen

Bezüglich der Gesamtrate der Infektionen konnten weder in der Induktionsphase (VDZ: 19,0 % versus PCB: 18,9 %) noch in der gesamten Studie (VDZ: 48,3 % versus PCB: 48,0 %) statistisch signifikante Unterschiede zwischen VDZ und Placebo nachgewiesen werden. Bei den aufgetretenen Infektionen handelt es sich in erster Linie um abdominale und gastrointestinale Infektionen. (Tabelle 4-50, Tabelle 4-52)

In der kumulierten Betrachtung der häufigen unerwünschten Ereignisse der Induktions- und der Erhaltungsphase zeigten sich in der Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager bezüglich des Auftretens grippeähnlicher Symptome bei Betrachtung des RR sowie der OR ein statistisch signifikanter Vorteil von VDZ gegenüber Placebo (RR 0,45 [0,21; 0,97], $p=0,0425$; OR 0,43 [0,19; 0,98], $p=0,0439$) bei Ereignisraten von 3,0 % vs. 6,8 %. Für die Nasopharyngitis zeigte sich für die Population der Anti-TNF- α -Versager bei Betrachtung der RD ein signifikanter Nachteil für VDZ (RD 0,06 [0,00; 0,11], $p=0,0406$) mit Ereignisraten von 13,7 % bei VDZ vs. 8,1 % bei Placebo. Dieser bestätigte sich bei Betrachtung des RR und des OR nicht. Eine leicht höhere Frequenz von oberen Atemwegsinfektionen inklusive Nasopharyngitis ist konsistent mit der Hemmung der Lymphozytenmigration in die Darmmukosa durch Vedolizumab, was den Nasopharynx und die oberen Atemwege mit einschließt, da der Nasen-Rachen-Schleimhaut und den Bronchen die gleiche embryonale

Abstammung wie der Darmmukosa zugrunde liegt (Soukup et al., 2013). Ein signifikanter Nachteil für VDZ bei Betrachtung der RD zeigte sich auch für das Ereignis Sinusitis (RD 0,03 [0,01; 0,06], $p=0,0143$) mit Ereignisraten von 4,6 % vs. 1,4 % und für Analfisteln (RD 0,03 [0,00; 0,05], $p=0,0282$) mit Ereignisraten von 4,2 % vs. 1,4 %. Diese Nachteile konnten durch das RR und das OR ebenfalls nicht bestätigt werden. (Tabelle 4-55)

Die Betrachtung der unerwünschten Ereignisse, die in mindestens einem Arm bei ≥ 3 % aller eingeschlossenen Patienten in der Studie C13007 auftraten, mit Adjustierung hinsichtlich der personenbezogenen Behandlungsjahre bestätigt, dass unter Vedolizumab unerwünschte Ereignisse wie Infektionen der oberen Atemwege und Bronchitis nicht häufiger auftreten als unter Placebo. Es zeigt sich mittels dieser Auswertung lediglich eine höhere Inzidenz für Nasopharyngitis, die, wie bereits zuvor erläutert, konsistent ist mit der Hemmung der Lymphozytenmigration in die Darmmukosa durch Vedolizumab. (Tabelle 4-56)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

Takeda hat sich dafür entschieden, keinen indirekten Vergleich auf Basis der vorhandenen klinischen Studien mit Vedolizumab und Adalimumab durchzuführen. Die reduzierte Ergebnissicherheit, die mit einem adjustierten indirekten Vergleich gegenüber einer direkt vergleichenden klinischen Studie verbunden ist, wird in dem Indikationsgebiet Morbus Crohn durch zusätzliche krankheitsspezifische Umstände weiter dezimiert, so dass die resultierenden Ergebnisse keine ausreichend sicher interpretierbaren Aussagen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab und Adalimumab zulassen. Dies wird im Folgenden detailliert begründet.

Wie vom IQWiG in den Allgemeinen Methoden 4.1 ausgeführt wird, kommt der Ergebnissicherheit in der frühen Nutzenbewertung ein hoher Stellenwert zu. Diese wird nicht nur durch die Anzahl vorliegender Head-to-Head-Studien mit der zVT oder die Anzahl der eingeschlossenen Patienten bestimmt, sondern hängt auch von der Krankheit und von der Größe des Effekts einer Intervention ab. Gerade bei chronischen Krankheiten sind Unterschiede zwischen zwei Therapiealternativen meist kleiner und leicht durch variable und schwankende Krankheitsverläufe überlagert (IQWiG, 2013b).

Das hier betrachtete Anwendungsgebiet Morbus Crohn ist als chronische Erkrankung in diesem Zusammenhang mit besonderen Herausforderungen für einen indirekten Vergleich behaftet. Morbus Crohn tritt schubförmig auf und kann als transmurale entzündliche Erkrankung der Schleimhaut (Mukosa) den gesamten Verdauungstrakt von der Mundhöhle bis zum Anus betreffen (Baumgart, 2009), wobei die genaue Ätiologie und Pathogenese des Morbus Crohn noch ungeklärt ist. Die Feststellung der Krankheitsaktivität gestaltet sich demnach sehr komplex. Eine einzelne Untersuchung, die als Goldstandard für die Diagnosestellung und die Verlaufskontrolle 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 (Hoffmann et al., 2008). Zudem hat sich gezeigt, dass das Ansprechen des Patienten auf eine Behandlung nicht allein auf die eingesetzte Medikation zurückzuführen ist. In einer Untersuchung von PD Dr. Meissner und Prof. Dr. Linde zum Thema „Krankheitsspezifische Ausprägung von Placebo-Effekten“, die 2013 im Auftrag der Bundesärztekammer durchgeführt worden ist, wurde diesbezüglich auch auf Morbus Crohn eingegangen (Meissner und Linde, 2013)

Das Auftreten von Placebo-Effekten ist auch von sogenannten „Kontextfaktoren“ abhängig, also von Charakteristika des Patienten und des Behandlers, der Interaktion zwischen Patient

und Behandler sowie dem medizinischen Umfeld. Diese Kontextfaktoren modulieren im Behandlungsalltag nachweislich die Wirkung von Standardtherapien, und die behandelnden Ärzte sind aufgerufen, diese Behandlungseffekte durch Optimierung der Kontextfaktoren zu maximieren. In der klinischen Forschung hingegen, wo Placebo-Interventionen als Kontrolltherapien eingesetzt werden, resultiert das Vorhandensein großer Placebo-Antworten in einem erschwerten Nachweis der spezifischen Wirksamkeit einer Therapie. Die Minimierung der Kontextfaktoren ist jedoch selbst in stark standardisierten klinischen Studien schwierig. Insbesondere bei der Therapie von Morbus Crohn besteht auch in klinischen Studien ein intensives Arzt-Patienten-Verhältnis, um der Behandlung dieser Erkrankung mit seinen komplexen Begleitmanifestationen gerecht zu werden.

Meissner und Linde stellten in Ihrer Untersuchung heraus, dass insbesondere bei Morbus Crohn-Patienten das Ansprechen auf Placebo (Placebo-Response), also alle positiven Veränderungen im Zeitverlauf bei Patienten unter Placebo-Behandlung (einschließlich Faktoren wie Spontanveränderung und Ko-Interventionseffekte), einerseits mit stärkeren initialen Symptomen, aber auch mit geringeren initialen Symptomen positiv assoziiert war. Weitere Faktoren, die im Indikationsgebiet Morbus Crohn das Ansprechen auf Placebo positiv beeinflussen, sind ein geringes Ausmaß der Entzündung im Darm, der vorherige Einsatz einer Glukokortikoidtherapie, ein beschränktes Ausmaß der Kolitis (im Rahmen der Diagnose Morbus Crohn) sowie eine kürzlich erreichte (medikamentöse) oder aufrechterhaltene Remission. Der Versuch, die beobachteten Gruppenunterschiede mit der größtmöglichen Aussagesicherheit auf die eingesetzte Intervention zu beziehen, ist äußerst problematisch. Das Patientenkollektiv im Anwendungsgebiet von Vedolizumab – genauso wie die Patienten in den Anwendungsgebieten der TNF- α -Inhibitoren Adalimumab und Infliximab – haben bereits mehrere Vortherapien, darunter auch Glukokortikoide, erfolglos erhalten, leiden prinzipiell unter schwereren Symptomen und hatten in ihrer Krankengeschichte mit großer Wahrscheinlichkeit bereits Phasen der Remission erreicht. Demnach ist davon auszugehen, dass sich bei diesen Patienten mehrere der von Meissner und Linde identifizierten (verzerrenden) Faktoren wiederfinden, die positiv mit einer erhöhten Placebo-Response assoziiert sind. Auch Meissner und Linde weisen eine Morbus Crohn-bezogene Placebo-Response in verfügbaren Meta-Analysen von bis zu 56 % aus. Dies findet sich auch bei den im Rahmen dieser Nutzenbewertung identifizierten klinischen Studien wieder. So sieht Takeda in der Population der Anti-TNF- α -Naiven in der Erhaltungsphase der C13007 -Studie einen Anteil an Patienten, die in Woche 52 in klinischer Remission waren, von 26,8 %. In der Adalimumab-Studie CLASSIC II wurde im Placebo-Arm ebenfalls ein Anteil an Patienten, die sich am Ende der Erhaltungsphase in klinischer Remission befanden, von 22 % beobachtet. Noch gravierender zeigte sich die hohe Placebo-Response in Bezug auf den Endpunkt glukokortikoidfreie Remission, die in der Vedolizumab-Studie C13007 bei bis zu 27,5 % der Patienten im Placebo-Arm und in der CLASSIC II-Studie von 57 % der Patienten unter Placebo erreicht wurde (Sandborn et al., 2007a).

Dieses für Morbus Crohn krankheitsspezifisch hohe Ansprechen auf Placebo erschwert die vorliegende Nutzenbewertung von Vedolizumab in mehrerer Hinsicht. Um den Anforderungen des G-BA gerecht zu werden, wurden die Studienpopulationen der beiden

Vedolizumab-Studien C13007 und C13011 zunächst separat nach Anti-TNF- α -Versagen re-analysiert. Für diese Art der statistischen Auswertung waren diese Studien jedoch nicht gepowert, so dass die jeweils in diesen beiden Subgruppen vorliegenden geringeren Patientenzahlen zu breiteren Konfidenzintervallen führen, was die statistische Auswertung prinzipiell erschwert. Die starke Beeinflussung der Placebo-Response durch verschiedene krankheitsspezifische Umstände, die insbesondere bei den Patienten im Anwendungsgebiet von Vedolizumab auch zu erwarten sind, erschwert die Beurteilung der Gruppenunterschiede in den re-analysierten Teilpopulationen der Anti-TNF- α -naiven Patienten und der Anti-TNF- α -Versager zusätzlich. Die für diese Teilpopulationen in mehreren Endpunkten beobachtete fehlende statistische Signifikanz zwischen den Behandlungseffekten von Vedolizumab und dem Placebo-Arm darf demnach nicht als Fehlen eines klinischen Effekts interpretiert werden. Da weder für Vedolizumab, noch für einen der als zVT benannten TNF- α -Inhibitoren Adalimumab und Infliximab direkt vergleichende randomisierte klinische Studien vorliegen, käme für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Durchführung eines indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo in Frage. Unter Berücksichtigung der geringen Ergebnissicherheit, die grundlegend mit einem indirekten Vergleich einhergeht, unter Beachtung der krankheitsspezifischen Beeinflussung der Placebo-Rate und vor dem Hintergrund der geringeren Power der auf Teilpopulationen basierenden Re-Analyse der Studiendaten kommt Takeda zu dem Schluss, dass die Durchführung eines indirekten Vergleichs im Rahmen dieser Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet Morbus Crohn zu Ergebnissen führen würde, die aufgrund ihrer geringen Aussagesicherheit eine sinnvolle Interpretation nicht zulassen.

Da dieser abschließenden Einschätzung eine vollständige Informationsbeschaffung zu vorliegender klinischer Evidenz zu der gewählten zVT Adalimumab vorausgegangen ist, wird diese im Folgenden zum Zwecke der vollständigen Evidenzdarlegung dargestellt.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-59: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
C13007 (pivotal Studie)	ja	ja	abgeschlossen	Induktionsphase: 6 Wochen Erhaltungsphase: 46 Wochen Follow-up: 2 Jahre	Induktionsphase: Kohorte 1 (randomisiert, doppelblind): Vedolizumab 300 mg Placebo Kohorte 2 (open-label): Vedolizumab 300 mg Erhaltungsphase: Non-Responder der Induktionsphase: Vedolizumab 300 mg alle 4 Wochen Responder der Induktionsphase: Re-Randomisierung zu Vedolizumab 300 mg alle 4 Wochen Vedolizumab 300 mg alle 8 Wochen Placebo in der Induktionsphase: Placebo
C13011 (pivotal Studie)	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 10 Wochen Follow-up: 2 Jahre	Vedolizumab 300 mg Placebo
C13004	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 78 Wochen Beobachtungsphase: 90 Tage Post-Study Follow-up: 2 Jahre	Vedolizumab 2,0 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 6,0 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 10,0 mg/kg Körpergewicht
L299-016	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 29 Tage Beobachtungsphase: 151 Tage Follow-up: 2 Jahre	Vedolizumab 0,5 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 2 mg/kg Körpergewicht Placebo
MLN-0002/CCT-001	nein	ja	laufend	Induktionsphase: 10 Wochen Erhaltungsphase: 50 Wochen	Vedolizumab 300 mg Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-59 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-59 ist auf dem Stand vom 21.05.2014

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-59 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
C13004	Dosierung nicht entsprechend der Zulassung (mg/kg Körpergewicht)
L299-016	Dosierung nicht entsprechend der Zulassung (mg/kg Körpergewicht)
MLN-0002/CCT-001	noch keine Ergebnisse verfügbar

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Bei der Informationsbeschaffung zu RCT mit Vedolizumab (VDZ) wurde keine Studie identifiziert, die Vedolizumab direkt mit der zVT Adalimumab (ADA) vergleicht (s. Abschnitt 4.3.1.1). Deshalb wurde am 20.05.2014 eine bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien durchgeführt, die Adalimumab mit Placebo in Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn vergleichen und die für einen indirekten Vergleich mit den Studien C13007 und C13011 infrage kommen. Die Recherche ergab 1167 Treffer. Nach Ausschluss von 97 Duplikaten wurden die verbliebenen 1070 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 und 4.2.3.4 definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Anhand von Titel und Abstract konnten 1048 Publikationen ausgeschlossen werden. Die verbleibenden 22 Publikationen wurden im Volltext gesichtet und 6 begründet ausgeschlossen.

Es ergaben sich somit 16 relevante Publikationen für fünf Studien, die Adalimumab mit Placebo vergleichen und für einen indirekten Vergleich herangezogen werden könnten:

- CHARM (M02-404) (Colombel et al., 2007; Feagan et al., 2008; Loftus et al., 2008; Colombel et al., 2009a; Colombel et al., 2009b; Panaccione et al., 2010; Kamm et al., 2011; Sandborn et al., 2011; Rubin et al., 2012; Panaccione et al., 2013; Sandborn et al., 2013a; Schreiber et al., 2013)
- CLASSIC I (M02-403) (Hanauer et al., 2006; Chiu et al., 2013)
- CLASSIC II (M02-433) (Sandborn et al., 2007a; Chiu et al., 2013)

- M04-729 (Watanabe et al., 2012)
- M06-837 (Watanabe et al., 2012)

In der Publikation von Panaccione et al. (2013) wurden zwar die Daten zur Remission aus der Studie CHARM an Woche 56 berichtet, jedoch nur für den Adalimumab-Arm und nicht für den Placebo-Arm. Diese Publikation wurde daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die Publikation von Rubin et al. (2012) berichtete keine für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte, sondern nur Laborparameter, und wurde daher ebenfalls nicht berücksichtigt. Die in der Publikation von Feagan et al. (2008) berichteten Endpunkte (Hospitalisierungen und Operationsraten) eignen sich nicht für indirekte Vergleiche, daher wurden die Daten aus dieser Publikation nicht für die Nutzenbewertung verwendet.

Die Publikation von Chiu et al. (2013), welche Daten zur Adalimumab-Serumkonzentration aus den Studien CLASSIC I und II berichtete, wurde nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da diese keine patientenrelevanten Endpunkte berichtete.

In der Publikation von Watanabe et al. (2012) wurden zwei Studien berichtet, die Induktionsstudie M04-729 und die sich daran anschließende Erhaltungsstudie M06-837. Für die Erhaltungsstudie wurden die Ergebnisse nicht getrennt für die Anti-TNF- α -naiven Patienten und die Anti-TNF- α -Versager dargestellt. Daher konnte die Erhaltungsstudie nicht für indirekte Vergleiche herangezogen werden und wurde daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Zusätzlich zur bibliografischen systematischen Literaturrecherche wurde auf den Seiten der EMA und der FDA gezielt nach Dokumenten gesucht, die ergänzende Informationen bzw. Daten zu den Studien CHARM, CLASSIC I, CLASSIC II und M04-729 enthielten und diese ebenfalls für die indirekten Vergleiche verwendet. Herangezogen wurden die Scientific Discussion bzw. der Assessment Report für Humira (EMA, 2007; EMA, 2012) sowie das Approval Package for Humira des Center for Drug Evaluation and Research der FDA (FDA, 2007).

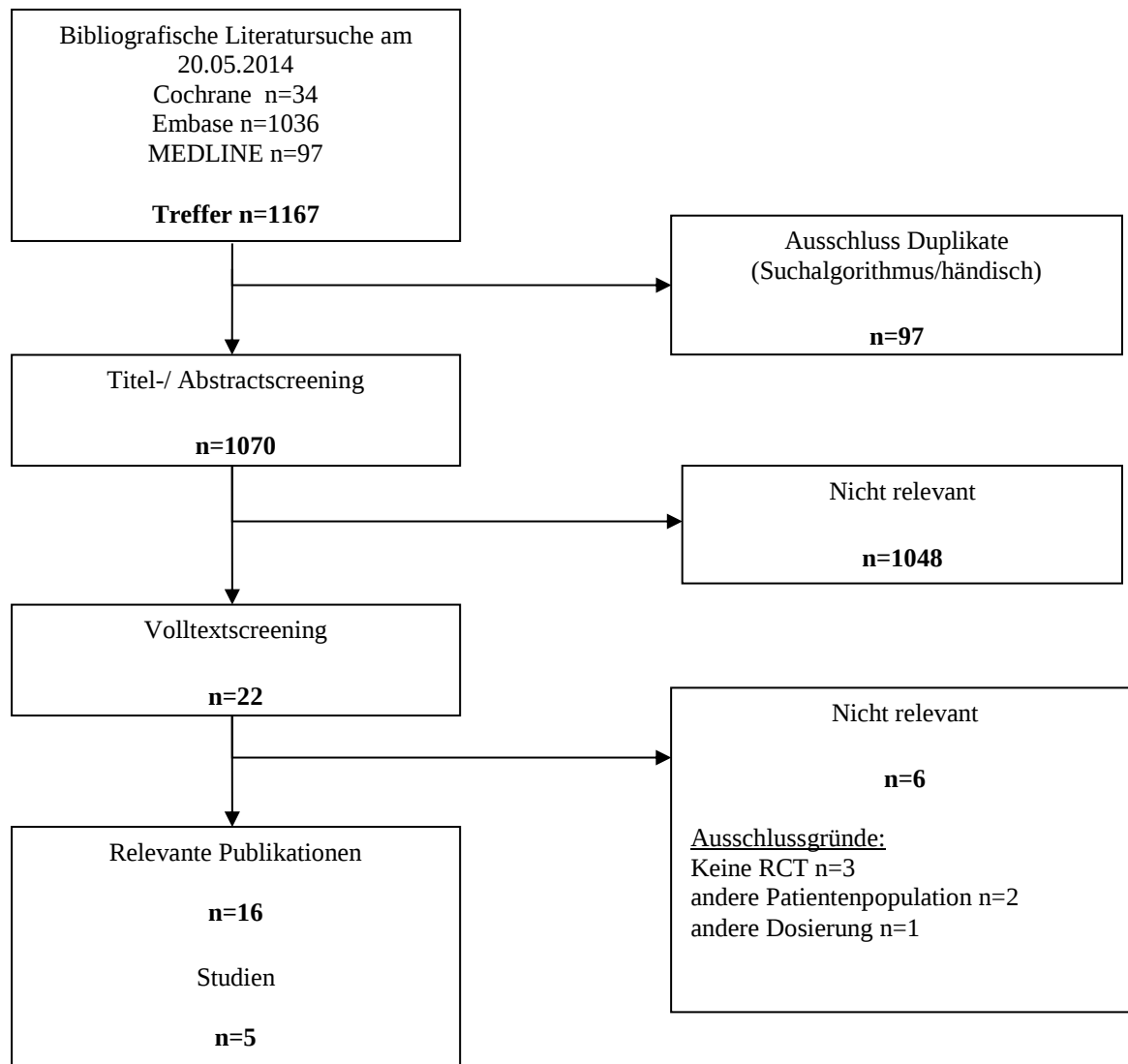


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-59) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-61: Relevante Studien (auch laufende Studien) für indirekte Vergleiche aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CHARM	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov, 2014e), ICTRP (ICTRP, 2014d)	nein	ja	abgeschlossen
CLASSIC I	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov, 2014d), ICTRP (ICTRP, 2014e)	nein	ja	abgeschlossen
CLASSIC II	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov, 2014c) ICTRP (ICTRP, 2014f)	nein	ja	abgeschlossen
M04-729	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov, 2014b) ICTRP (ICTRP, 2014g)	nein	ja	abgeschlossen
M06-837	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov, 2014a) ICTRP (ICTRP, 2014h)	nein	ja	abgeschlossen

^a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Wie bereits im Abschnitt 4.3.2.1.1.2 ausgeführt, berichtete die Studie M06-837 die Ergebnisse nicht getrennt nach Anti-TNF- α -Naiven und –Versagern. Deshalb wurde die Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-61 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-61 ist auf dem Stand vom 20./21.05.2014

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool für indirekte Vergleiche: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-62: Studienpool für indirekte Vergleiche– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert, zu bewertendes Arzneimittel						
C13007	ja	ja	nein	ja (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d)	ja (clinicaltrials.gov, 2013c; EU-CTR, 2014a; ICTRP, 2014b; ICTRP, 2014c; PharmNet.Bund, 2014a)	ja (Sandborn et al., 2013b)
C13011	ja	ja	nein	ja (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012c)	ja (clinicaltrials.gov, 2013b; EU-CTR, 2014c; ICTRP, 2014i; PharmNet.Bund, 2014b)	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-						
placebokontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
CHARM	nein	nein	ja	nein	ja (clinicaltrials.gov, 2014e; ICTRP, 2014d)	ja (Colombel et al., 2007; Loftus et al., 2008; Colombel et al., 2009a; Colombel et al., 2009b; Panaccione et al., 2010; Kamm et al., 2011; Sandborn et al., 2011; Sandborn et al., 2013a; Schreiber et al., 2013)
CLASSIC I	nein	nein	ja	nein	ja (clinicaltrials.gov, 2014d; ICTRP, 2014e)	ja (Hanauer et al., 2006)
CLASSIC II	nein	nein	ja	nein	ja (clinicaltrials.gov, 2014c; ICTRP, 2014f)	ja (Sandborn et al., 2007a)
M04-729	nein	nein	ja	nein	ja (clinicaltrials.gov, 2014b; ICTRP, 2014g)	ja (Watanabe et al., 2012)
^a : Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. ^b : Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. ^c : Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-63: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CLASSIC I (Induktions- phase)	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, placebokontrolliert	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn mit CDAI: 220-450 Punkte	ADA 40 mg an Woche 0, 20 mg an Woche 2 (n=74) ADA 80 mg an Woche 0, 40 mg an Woche 2 (n=75) ADA 160 mg an Woche 0, 80 mg an Woche 2 (n=76) PCB an Woche 0 und 2 (n=74)	Behandlung: an Woche 0 und Woche 2, Nachbeobachtung bis Woche 4	55 Zentren in Belgien, Kanada, Tschechien, Niederlande, Polen, USA 07/2002 – 12/2003	Primärer Endpunkt: Anteil an Patienten mit Remission zu Woche 4 (CDAI <150 Punkte) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Anteil an Patienten mit klinischem Ansprechen zu Woche 4 Änderung zum Ausgangswert zu Woche 2 im IBDQ Unerwünschte Ereignisse
CLASSIC II (Erhaltungs- phase)	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch	Patienten schlossen Studie CLASSIC I ab	Bei klinischer Remission zu Woche 0 und 4 Randomisierung zu ADA 40 mg alle zwei Wochen (n=19) ADA 40 mg wöchentlich (n=18) PCB (n=18) Bei nicht-Erreichen der klinischen Remission zu Woche 0 und 4 ADA 40 mg alle zwei Wochen (open-label)	Behandlung von Woche 4 bis 55 Follow-up bis Woche 56	53 Zentren in Belgien, Kanada, Tschechien, Niederlande, Polen, USA 08/2002 – 12/2005	Primärer Endpunkt: Anteil an Patienten mit Remission zu Woche 56 (CDAI <150 Punkte) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Anteil an Patienten mit klinischem Ansprechen zu Woche 56 Änderung zum Ausgangswert zu Woche 56 im IBDQ Unerwünschte Ereignisse

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CHARM (Erhaltungs- phase)	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch	Frauen und Männer mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn mit mind. 4- monatiger Erkrankungsdauer CDAI: 220-450	ADA 80 mg zu Woche 0, 40 mg an Woche 2 (Induktionsphase), dann entweder ADA 40 mg alle zwei Wochen (n=260), ADA 40 mg wöchentlich (n=257) oder PCB (n=261) bis Woche 56 (Erhaltungsphase)	2-wöchige Screeningphase , Induktionsphase: 0-4 Wochen offene ein-armige Phase Erhaltungsphase: 4-56 Wochen doppelblinde Behandlungsphase Follow-up: 4 Wochen (bis Woche 60)	92 Studienzentren in Europa, den USA, Kanada, Australien und Südafrika von 07/2003 bis 9/2005	Primärer Endpunkt: Anteil an Patienten (Responder zu Woche 4) mit Remission in Woche 56 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Fistelabschluss Anteil an Patienten mit klinischem Ansprechen zu Woche 56 Unerwünschte Ereignisse
M04-729 (Induktions- phase)	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch	Japanische Patienten (≥15 und ≤75 Jahre) mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn mit mind. 4- monatiger Erkrankungsdauer CDAI: 220-450	ADA 160 mg zu Woche 0, 80 mg an Woche 2 (n=33) ADA 80 mg zu Woche 0, 40 mg an Woche 2 (n=34) PCB (n=23)	Induktionsphase: 0-4 Wochen	01/2007 – 12/2007	Primärer Endpunkt: Anteil an Patienten mit Remission zu Woche 4 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Anteil an Patienten mit klinischem Ansprechen zu Woche 4 SF-36 IBDQ Unerwünschte Ereignisse

CDAI: Crohn's Disease Activity Index; IBQD: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey

Tabelle 4-64: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	PCB	ADA	Vorbehandlung
CLASSIC I (Induktionsphase)	PCB analog zur ADA-Gabe	40 mg zu Woche 0 und 20 mg zu Woche 2 s.c.* 80 mg zu Woche 0 und 40 mg zu Woche 2 s.c. 160 mg zu Woche 0 und 80 mg zu Woche 2 s.c.*	Patienten waren Anti-TNF- α -naiv
CLASSIC II (Erhaltungsphase)	PCB analog zur ADA-Gabe	40 mg jede zweite Woche s.c. 40 mg wöchentlich s.c.*	Patienten nahmen zuvor an CLASSIC I teil
CHARM (Induktions- und Erhaltungsphase)	Alle Patienten: open-label ADA 80 mg zu Woche 0 und 40 mg zu Woche 2 s.c.; dann wurden Responder randomisiert zu: PCB analog zur ADA-Gabe	40 mg jede zweite Woche s.c. 40 mg wöchentlich s.c.*	Patienten waren Anti-TNF- α -naiv oder Anti-TNF- α -vorbehandelt
M04-729 (Induktionsphase)	PCB analog zur ADA-Gabe	80 mg zu Woche 0 und 40 mg zu Woche 2	Patienten waren Anti-TNF- α -naiv oder Anti-TNF- α -vorbehandelt

*nicht zulassungskonforme Gabe, daher in den folgenden Tabellen nicht weiter berücksichtigt

s.c.: subkutan

Tabelle 4-65: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	PCB	ADA 80/40	ADA 40 jede zweite Woche
Studie			
Charakteristika			
Kategorie			
CLASSIC I (Anti-TNF- α -naiv) Induktionsphase	74	75	
Alter [Jahre]: MW (SD)	37 (13)	38 (12)	
Geschlecht w/m, in %	50 /50	67 /33	
Körpergewicht [kg]: MW (SD)	74 (19)	74 (20)	
CLASSIC II (Anti-TNF- α -naiv) Erhaltungsphase	18		19
Alter [Jahre]: MW (SD)	36 (13)		34 (12)
Geschlecht w/m, in %	67 /33		63 /37
Körpergewicht [kg]: MW (SD)	70 (13)		69 (19)
CHARM (Anti-TNF- α -naiv und Anti-TNF- α -vorbehandelt*) Erhaltungsphase	261		260
Alter [Jahre]: MW (SD)	37,0 (11,9)		36,8 (11,4)
Geschlecht w/m, in %	37,9 /62,1		37,3 /62,7
Körpergewicht [kg]: MW (SD)	71,1 (18,1)		70,5 (16,7)
M04-729 (Anti-TNF- α -naiv und Anti-TNF- α -vorbehandelt*) Induktionsphase	23	34	
Alter [Jahre]: MW (SD)	30,4 (6,9)	30,6 (9,3)	
Geschlecht w/m, in %	30,4/ 69,7	52,9/ 47,1	
Körpergewicht [kg]: MW (SD)	56,5 (8,4)	55,3 (10,4)	

* eine getrennte Darstellung bzgl. einer Anti-TNF- α -Vorbehandlung wurde für die Baseline Charakteristika nicht berichtet

ADA: Adalimumab; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; m: männlich; w: weiblich

Tabelle 4-66: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsspezifische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	PCB	ADA 80/40	ADA 40 jede zweite Woche
Studie			
Charakteristika			
Kategorie			
CLASSIC I (Anti-TNF- α -naiv) Induktionsphase	74	75	
CDAI zu Studienbeginn, MW (SD)	296 (60)	301 (61)	
Glukokortikoide zu Baseline, n (%)	25 (34)	32 (43)	
Immunsuppressiva zu Baseline, n (%)	22 (30)	21 (28)	
CLASSIC II (Anti-TNF- α -naiv) Erhaltungsphase	18		19
CDAI zu Studienbeginn, MW (SD)	107 (62)		106 (33)
Glukokortikoide zu Baseline, n (%)	10 (56)		8 (47)
Immunsuppressiva zu Baseline, n (%)	3 (17)		4 (21)
CHARM (Anti-TNF- α -naiv und Anti-TNF- α -vorbehandelt*) Erhaltungsphase	261		260
CDAI zu Studienbeginn, MW (SD)	315,8 (65,9)		309,6 (60,7)
TNF- α -Vorbehandelte, n (%)	130 (49,8)		133 (51,2)
Immunsuppressiva zu Baseline, n (%)	133 (51,0)		111 (42,7)
M04-729 (Anti-TNF- α -naiv und Anti-TNF- α -vorbehandelt*) Induktionsphase	23	34	
CDAI zu Studienbeginn, MW (SD)	308,1 (63,8)	302,7 (66,6)	
TNF- α -Vorbehandelte, n (%)	13 (56,5)	20 (58,8)	
Glukokortikoide zu Baseline, n (%)	5 (21,7)	6 (17,6)	
Immunsuppressiva zu Baseline, n (%)	8 (34,8)	11 (32,4)	

*eine getrennte Darstellung bzgl. einer Anti-TNF- α -Vorbehandlung wurde für die Baseline Charakteristika nicht berichtet

ADA: Adalimumab; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; MW: Mittelwert; n; Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-67: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Lokalisation der Erkrankung, n (%)								
		Ileum	Kolon	Ileokolon	Rektum	Perianal oder Anus	Gastro- duodenal	Jejunum	Dünn- darm	andere
CLASSIC I										
ADA 80 mg/40 mg	75	47 (63)	17 (23)	7 (9)	Nicht berichtet	1 (1)	Nicht berichtet	Nicht berichtet	0	3 (4)
PCB	74	50 (68)	14 (19)	7 (9)		0			0	3 (4)
CLASSIC II										
ADA 40 mg alle 2 Wochen	19	Nicht berichtet								
PCB	18									
CHARM										
ADA 40 mg alle 2 Wochen	260	196 (75,4)	192 (73,8)	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	19 (7,3)	Nicht berichtet	Nicht berichtet	36 (13,8)
PCB	261	180 (69,0)	200 (76,6)				8 (3,1)			40 (15,3)
M04-729		Nicht berichtet								

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Auf eine Kommentierung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag wurde hier verzichtet, da, wie in Abschnitt 4.3.2.1 begründet, ein indirekter Vergleich zwischen Vedolizumab und Adalimumab im Indikationsgebiet Morbus Crohn nicht dargestellt wird.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die hier aufgeführten Studien sind nicht für einen indirekten Vergleich vorgesehen.

Studiendesign und Intervention

Bei allen Studien zu Adalimumab, handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab bei der Behandlung von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn.

Die CLASSIC I Studie untersucht die Wirksamkeit einer 4-wöchigen ADA-Induktionstherapie bei erwachsenen Patienten, die zuvor nicht mit einem TNF- α -Inhibitor behandelt wurden. Die Induktionstherapie erfolgte mit ADA 40 mg/20 mg, 80 mg/40 mg oder 160 mg/80 mg oder Placebo, in den Wochen 0 und 2. Nach dieser Induktionsphase konnten die eingeschlossenen Patienten an der CLASSIC II Studie teilnehmen und erhielten zunächst eine offene ADA-Gabe zu Woche 0 und 2 (entspricht Woche 4 und 6 der CLASSIC I Studie). Patienten, die sowohl in der Woche 0 als auch in der Woche 4 in klinischer Remission waren, wurden dann in eine der folgenden drei Erhaltungstherapie-Gruppen randomisiert: ADA 40 mg alle zwei Wochen, ADA 40 mg jede Woche oder Placebo. Patienten, die in Woche 0 und 4 nicht in Remission waren, erhielten zunächst ADA 40 mg alle zwei Wochen, das bei Nichtansprechen oder aktivem Schub auf eine wöchentliche Gabe gesteigert wurde. Patienten aus den Gruppen 1 bis 3 konnten bei Bedarf (Nichtansprechen oder Schub) in den open-label Arm wechseln.

Die Induktionsphase der CHARM Studie wurde unverblindet durchgeführt. Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn erhielten open-label ADA 80 mg zu Woche 0 und ADA 40 mg zu Woche 2. Zu Woche 4 wurden die Patienten dann in eine von drei Erhaltungstherapie-Gruppen randomisiert. Patienten erhielten entweder ADA 40 mg jede zweite Woche, ADA 40 mg wöchentlich oder Placebo. Nach zwölf Wochen oder später konnten Patienten mit wiederaufflammender Erkrankung oder mangelndem Ansprechen auf eine offene Behandlung mit 40 mg ADA zweiwöchentlich wechseln. Bei Bedarf konnte die ADA-Dosierungsfrequenz auf eine wöchentliche Gabe erhöht werden. Falls Patienten in der offenen Behandlung auch bei einer wöchentlichen Gabe von ADA kein klinisches Ansprechen aufweisen konnten wurden sie von der Studie ausgeschlossen.

Die japanische Studie M04-729 ist eine vierwöchige Induktionsstudie, in der Patienten in eine der drei Behandlungsgruppen, ADA 160 mg/80 mg, ADA 80 mg/40 mg oder Placebo, randomisiert wurden.

Charakteristika der Studienpopulationen

Hinsichtlich der demografischen Baseline-Charakteristika unterscheiden sich die Behandlungsgruppen kaum. Die Patienten waren durchschnittlich 37 bis 39 Jahre alt, der Anteil zwischen Frauen und Männern war in den Behandlungsgruppen ausgewogen. Das mittlere Gewicht lag zwischen 74 und 78 kg, der Anteil der Raucher betrug zwischen 34 % und 43 %. Auch hinsichtlich der Baseline-Charakteristika gibt es nur wenige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der mittlere CDAI lag in den Behandlungsgruppen zwischen 295 und 301 Punkten, zwischen 23 % und 43 % der Patienten nahmen zu Baseline Glukokortikoide ein, zwischen 28 % und 31 % der Patienten bekamen Immunsuppressiva. Die Erkrankung umfasste in den meisten Fällen das Ileum (53 % bis 68 %) und das Kolon (19 % bis 31 %), auch das Ileokolon, der Perianal- oder Analbereich, der Dünndarm und weitere Bereiche waren betroffen.

Die Baseline-Charakteristika entsprechen denen aus der Studie CLASSIC I zu Woche 4. Die Patienten waren durchschnittlich 34 bis 38 Jahre alt, es gibt etwas mehr Frauen als Männer, in der Gruppe ADA 40 mg wöchentlich ist das Geschlecht ausgeglichen. Das mittlere Gewicht lag zwischen 69 und 72 kg, der Anteil der Raucher betrug zwischen 56 % und 68 %. Auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Charakteristika gab es nur wenige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der mittlere CDAI lag in den Behandlungsgruppen zwischen 88 und 106 Punkten, zwischen 47 % und 56 % der Patienten nahmen zu Baseline Glukokortikoide ein, zwischen 17 % und 28 % der Patienten bekamen Immunsuppressiva. Die Lokalisationen der Erkrankung sind nicht berichtet. Alle Patienten der Studien CLASSIC I und CLASSIC II sind Anti-TNF- α -naiv.

Bezüglich der demographischen Baseline-Charakteristika in der CHARM Studie gab es zwischen den Behandlungsgruppen eine ausgewogene Verteilung. Die Patienten waren im Mittel zwischen 36,8 und 37,8 Jahre alt, es gab weniger Frauen als Männer (37,3 % bis 38,9 %). Das durchschnittliche Gewicht lag zwischen 70,5 und 71,1 kg, der Anteil der Raucher zwischen 34,6 % und 36,8 %. Auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Charakteristika gab es nur wenige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der mittlere CDAI lag in den Behandlungsgruppen zwischen 308,2 und 315,8 Punkten, zwischen 40,1 % und 51,2 % der Patienten nahmen zu Baseline Glukokortikoide ein, die Einnahme von Immunsuppressiva war nicht berichtet. Die Lokalisationen der Erkrankung umfassen vor allem das Ileum (zwischen 69,0 % und 75,9 %) und den Kolon (zwischen 73,5 % und 76,6 %), des Weiteren waren der Gastroduodenalbereich und weitere Bereiche betroffen.

Hinsichtlich der demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen den Behandlungsarmen der japanischen Studien M04-729 ergaben sich keine relevanten Unterschiede. Die Patienten waren im Mittel 30,4 bzw. 30,6 Jahre alt mit einem durchschnittlichen Gewicht von 55,3 bis 56,5 kg. 56,5 % bzw. 58,8 % der eingeschlossenen

Patienten waren Anti-TNF- α -vorbehandelt, 21,7 % bzw. 17,6 % erhielten Glukokortikoide zu Studienbeginn und 34,85 bzw. 32,4 % der Patienten nahmen Immunsuppressiva ein. Der mittlere CDAI zu Beginn der Studie lag im Placebo-Arm bei 308,1 und beim ADA-Arm bei 302,7.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-68: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CLASSIC I	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja	niedrig
CLASSIC II	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja	niedrig
CHARM	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja	niedrig
M04-729	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei den identifizierten Studien um randomisierte placebokontrollierte doppelblinde Studien, weshalb prinzipiell von einem geringen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen ist. Nichtsdestotrotz waren den identifizierten Publikationen keine ausreichenden Informationen zur Erzeugung der Randomisierungsfrequenz, zur Verdeckung der Gruppeneinteilung oder zu sonstigen Maßnahmen, die die ergebnisunabhängige Berichterstattung sicherstellen, zu entnehmen, weshalb diese als unklar eingestuft wurden.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 0.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-70: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 begründet, werden keine Subgruppenresultate präsentiert.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

In diesem Abschnitt werden Studien dargestellt, die im Abschnitt 4.3.1 ausgeschlossen wurden, da es sich nicht um RCT handelt und sie daher für die Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der zVT nicht herangezogen werden können. Insbesondere sollen hier Studien dargestellt werden, die Daten zur Langzeittherapie mit Vedolizumab liefern.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-77: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
C13008	ja	ja	laufend	bis zu 46 Monate	Vedolizumab 300 mg alle 4 Wochen
C13004	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 78 Wochen Beobachtungsphase: 90 Tage Post-Study Follow-up: 2 Jahre	Vedolizumab 2,0 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 6,0 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 10,0 mg/kg Körpergewicht

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-77 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-77 ist auf dem Stand vom 21.05.2014

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-77 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
C13004	Dosierung nicht entsprechend der Zulassung (mg/kg Körpergewicht)

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die bibliografische Literaturrecherche nach Vedolizumab vom 19.05.2014 ergab insgesamt 480 Treffer. Nach Ausschluss von 55 Duplikaten wurden die verbliebenen 425 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, wobei für diesen Abschnitt insbesondere nach nicht randomisierten kontrollierten Studien gesucht wurde, die zusätzliche Informationen zur Therapie mit Vedolizumab liefern, z. B. im Bereich der Langzeittherapie. Anhand von Titel und Abstract konnten alle 425 Publikationen ausgeschlossen werden.

Es ergab sich somit aus der bibliografischen Literaturrecherche keine weitere Studie.

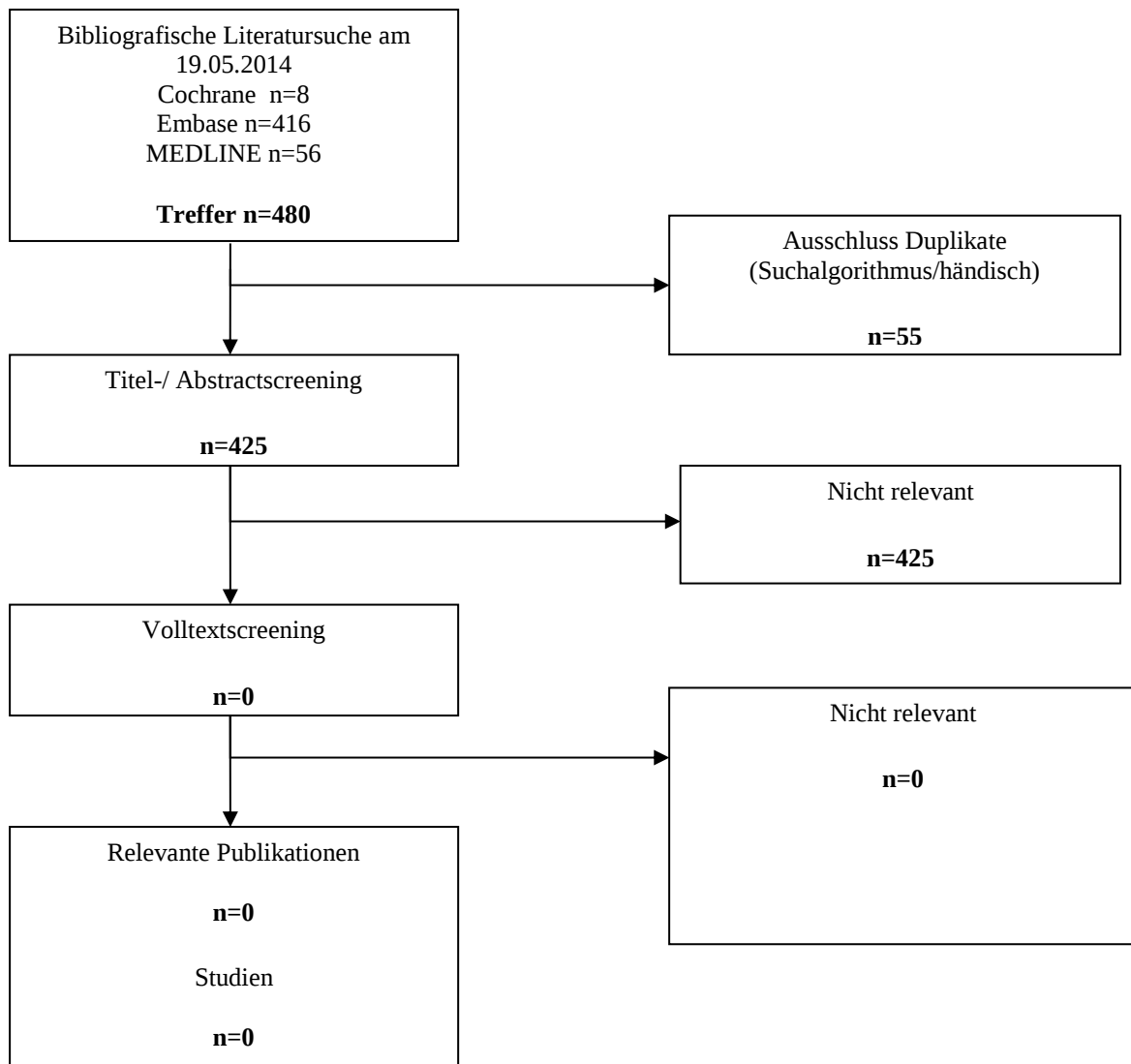


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für weitere Untersuchungen

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-79: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
C13008	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov, 2013a), ICTRP (ICTRP, 2014a), EUCTR (EU-CTR, 2014b), PharmNet.Bund (PharmNet.Bund, 2014c)	ja	nein	laufend

^a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-79 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-79 ist auf dem Stand vom 21.05.2014

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-80: Studienpool – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
C13008	ja	ja	nein	ja (Interimsreport) (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012a)	ja (clinicaltrials.gov, 2013a; EU-CTR, 2014b; ICTRP, 2014a; PharmNet.Bund, 2014c)	nein
^a : Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. ^b : Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. ^c : Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-81: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
C13008	Offen, einarmig, Phase-III, multizentrisch, multinational	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn. Vorbehandelte Patienten die aus einer vorherigen Studie zu Morbus Crohn kommen oder nicht- vorbehandelte Patienten	Morbus Crohn Vedolizumab: 300mg i.v. alle 4 Wochen (n==1118)	Behandlung bis zu 7 Jahre oder bis Vedolizumab kommerziell erwerbbar ist	International 05/2009-08/2016 (geplantes Studienende) Interimsreport: 05/2009-07/2012	Primärer Endpunkt: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Vitalzeichen, Standardlaborwerte und Elektrokardiogramm Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Klinische Remission, klinisches Ansprechen und Krankheitsaktivität

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Bei der Studie C13008 handelt es sich um eine offene Phase-III-Langzeitstudie, in der Patienten, die schon in einer vorhergehenden Studie zu Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn (Studien C13004, C13006, C13007 oder C13011) mit Vedolizumab behandelt wurden (Rollover-Patienten) und Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn die bisher nicht mit Vedolizumab behandelt wurden (de novo-Patienten), aufgenommen wurden. Die Studie wird international in 292 Zentren durchgeführt und untersucht die Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit einer Behandlung mit 300 mg i.v. Vedolizumab alle vier Wochen bei Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn. Die Studie startete im Mai 2009 und die Patienten werden bis März 2016 oder bis Vedolizumab kommerziell erhältlich ist, behandelt.

Folgende Patienten wurden in Studie C13008 eingeschlossen (siehe Abbildung 7):

- Patienten aus Studie C13004 (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn)
- Patienten, die Studie C13006 (Colitis ulcerosa) oder C13007 (Morbus Crohn) aufgrund andauerndem Nichtansprechen oder Krankheitsverschlechterung abbrechen oder die Notwendigkeit einer Rescue-Therapie in Anspruch nehmen mussten
- Patienten, die die Studie C13006 oder die Studie C13007 vollständig abgeschlossen haben
- Patienten, die die 10-wöchige Induktionsphase der Studie C13011 (Morbus Crohn) abgeschlossen haben
- Nicht-vorbehandelte Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn

Für mit Vedolizumab vorbehandelte (Rollover-) Patienten durfte die erste Studienbehandlung nicht später als neun Wochen nach der letzten Behandlung aus der vorhergehenden Studie gegeben werden. Weibliche Patienten mussten seit mindestens einem Jahr postmenopausal oder chirurgisch steril sein oder geeignete Vorkehrungen treffen, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. Männliche Patienten waren ebenso dazu angehalten angemessene Verhütungsmethoden zu verwenden. Patienten mit ausgedehnter Kolitis oder Pankolitis seit über acht Jahren oder in der Ausdehnung begrenzter Kolitis seit über zwölf Jahren mussten nachweisbar innerhalb von zwölf Monaten vor der Studie eine Überwachungskoloskopie durchgeführt haben. Patienten mit persönlicher Vorgeschichte eines erhöhten kolorektalen Krebsrisikos, entsprechender familiärer Vorgeschichte, Patienten im Alter über 50 Jahre oder mit anderen bekannten Risikofaktoren mussten das Darmkrebsrisiko überwachen lassen.

Für bisher nicht mit Vedolizumab vorbehandelte (de novo) Morbus Crohn-Patienten und Colitis ulcerosa-Patienten bestanden ähnliche Einschlusskriterien hinsichtlich der

Krankheitsgeschichte. Für Morbus Crohn-Patienten musste eine moderate bis stark aktive Erkrankung, definiert durch einen HBI zwischen 8 und 18 innerhalb sieben Tage vor der ersten Studienbehandlung sowie eines der folgenden zusätzlichen Kriterien vorliegen:

- C-reaktives Protein (CRP) >2,87 mg/L
- Ileokoloskopie mit bildgebendem Nachweis von mindestens drei nicht-anastomotischen Ulzerationen
- Fäkales Calprotectin >250 µg/g Stuhl während des Screenings

Außerdem musste die Morbus Crohn-Erkrankung mindestens das Ileum und/oder das Kolon betreffen und die Patienten mussten innerhalb der vergangenen fünf Jahren ein nicht adäquates Ansprechen, ein Verlust des Ansprechens oder eine Intoleranz gegenüber Glukokortikoiden, Immunsuppressiva oder TNF- α -Inhibitoren aufweisen.

Wichtige Ausschlusskriterien für Rollover-Patienten waren u. a., dass die vorherige Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen wurde oder während der vorherigen Studie eine neue, instabile oder unkontrollierte Erkrankung auftrat.

Generelle Ausschlusskriterien für de novo-Patienten waren u. a. eine Vorbehandlung mit Vedolizumab oder das Vorliegen spezifischer Erkrankungen, die die Studienresultate beeinflussen könnten. Außerdem durften u. a. keine abdominalen Abszesse vorliegen und es sollte keine umfangreiche Kolonresektion, subtotale oder totale Kolektomie durchgeführt worden sein. Eine Vortherapie mit Natalizumab, Efalizumab oder Rituximab war ebenfalls verboten. Des Weiteren durfte keine Hepatitis B oder C Infektion oder Tuberkulose vorliegen.

Es wurden 704 Patienten mit Colitis ulcerosa und 1118 Patienten mit Morbus Crohn eingeschlossen und mit Vedolizumab behandelt. Dabei werden Rollover-Patienten und de novo-Patienten separat betrachtet. Für diese Nutzenbewertung werden ausschließlich Patienten mit Morbus Crohn betrachtet.

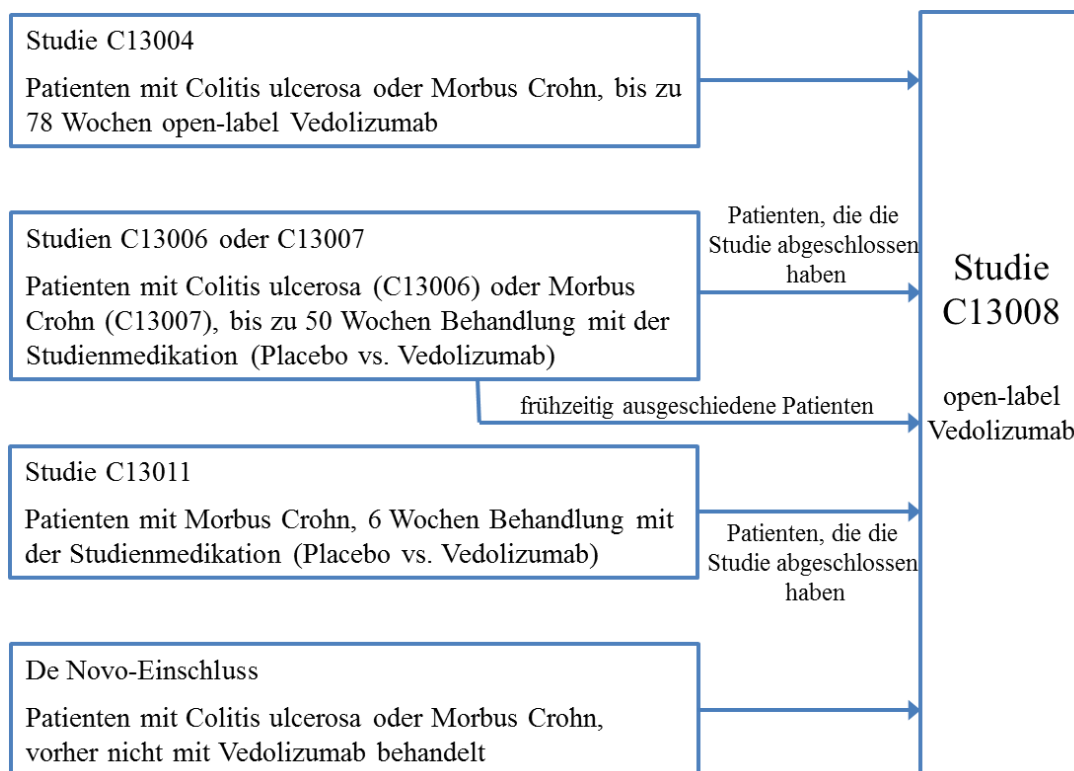


Abbildung 7: Zusammensetzung der Patientenpopulation der Studie C13008

Tabelle 4-82: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Charakteristika Kategorie	Anti-TNF- α -Versager ja/nein	
	ja (n=677)	nein (n=433)
C13008		
Alter [Jahre]: MW (SD)	38,3 (12,61)	36,7 (12,22)
<35 Jahre n (%)	299 (44,2)	221 (51,0)
≥ 35 Jahre n (%)	378 (55,8)	212 (49,0)
Geschlecht w/m (%)	58,8 / 41,2	46,7 / 53,3
Ethnie, n (%)		
kaukasisch	623 (92,0)	367 (84,8)
schwarz	18 (2,7)	6 (1,4)
Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner	1 (0,1)	0
Asiatisch	22 (3,2)	58 (13,4)
Indianer oder Ureinwohner Alaskas	12 (1,8)	1 (0,2)
Andere	1 (0,1)	1 (0,2)
Nicht berichtet	-	-
Körpergewicht [kg]: MW (SD)	72,47 (19,654)	70,13 (18,852)
BMI [kg/m ²] MW (SD)	25,00 (6,154)	23,96 (5,563)
Raucherstatus, n (%)		
Raucher	188 (28)	127 (29)
Nichtraucher	322 (48)	217 (50)
Ex-Raucher	167 (25)	89 (21)
Geografische Region, n (%)		
Nordamerika	354 (52,3)	94 (21,7)
West- / Nordeuropa	166 (24,5)	43 (9,9)
Zentraleuropa	73 (10,8)	165 (38,1)
Osteuropa	35 (5,3)	46 (10,6)
Asien/Australien/Afrika	49 (7,2)	85 (19,6)
Therapieabbrecher, n (%)	265 (28)	102 (12)
Dauer der Erkrankung [Jahre]: MW (SD)	11,61 (8,139)	7,38 (7,467)
Baseline CDAI	317,5 (60,82)	308,4 (66,41)
Baseline HBI	11,2 (3,56)	10,3 (3,49)

BMI: Body Mass Index; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; HBI: Harvey-Bradshaw-Index; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; m: männlich; n: Anzahl der Patienten; w: weiblich

Die Patientencharakteristika wurden nach Anti-TNF- α -Versager und Anti-TNF- α -naive Patienten separat dargestellt. Der Anteil der Patienten über 35 Jahre war vergleichbar mit dem Anteil der Patienten unter 35 Jahren mit einem durchschnittlichen Alter von 38,3 bzw. 36,7 Jahren in den beiden Populationen. Auch der Anteil der Frauen bzw. der Männer war

ausgeglichen. Der Großteil der Patienten war kaukasischer Abstammung. Bei den Anti-TNF- α -Versagern kam der größte Anteil aus Nordamerika (52,3 %) und West-/Nordeuropa (24,5 %), dagegen kam bei den Anti-TNF- α -Naiven der größte Anteil aus Zentraleuropa (38,1 %) gefolgt von Nordamerika (21,7 %) und Asien/Australien/Afrika (19,6 %). Das mittlere Gewicht bzw. der mittlere BMI der Patienten lag bei 72,47 bis 70,13 kg bzw. 25,00 bis 23,96 kg/m². 28 % bzw. 29 % der eingeschlossenen Patienten waren Raucher. Anti-TNF- α -Versager waren im Mittel bereits seit 11,61 Jahren an Morbus Crohn erkrankt und die Anti-TNF- α -Naiven seit 7,38 Jahren. Der CDAI zu Studienbeginn betrug bei den Anti-TNF- α -Versagern im Durchschnitt 317,5 und bei Anti-TNF- α -Naiven 308,4, der HBI lag bei 11,2 und 10,3.

Tabelle 4-83: Begleittherapien in der Studie C13008

Begleittherapie	Induktionsphase [n (%)] N=1118
mindestens eine Begleittherapie	891 (80)
5-Aminosalizylate	447 (40)
Glukokortikoide	622 (56)
Immunsuppressiva	357 (32)
Azathioprin (AZA)	280 (25)
6-Mercaptopurin (6-MP)	22 (2)
Methotrexat (MTX)	59 (5)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

An dieser Stelle wird auf die Diskussion der Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext in Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie C13008 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie zur Untersuchung der Langzeitsicherheit und –wirksamkeit. Aus diesem Grund wird die Studie als potenziell hoch verzerrt bewertet.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Klinische Remission, klinisches Ansprechen und Krankheitsaktivität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Operationalisierung von klinischer Remission, klinischem Ansprechen und Krankheitsaktivität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
C13008	a) Verlauf des mittleren Harvey-Bradshaw-Index (HBI) über die Zeit b) Anteil an Patienten mit niedriger (≤ 4), mittlerer (>4 bis ≤ 7) oder hoher (>7) Krankheitsaktivität, gemessen mit dem HBI

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie C13008 handelt es sich um eine einarmige Studie, so dass von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Abbildung 8 zeigt die Entwicklung des HBI zwischen dem Studienbeginn der Studie C13007 und dem Cut-off-Datum des vorliegenden Interimsberichts der Studie C13008.

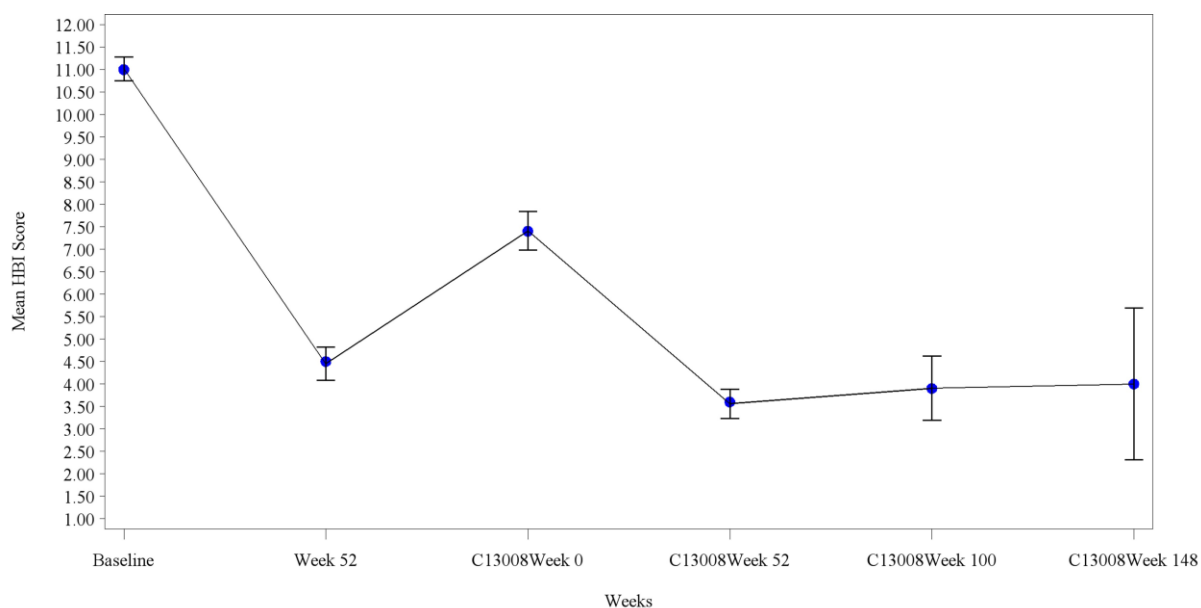


Abbildung 8: Abbildung des mittleren Harvey-Bradshaw-Index (HBI) über die Zeit (Studien C13007 und C13008)

Anhand der Grafik zeigt sich, dass sich der mittlere HBI unter einer Vedolizumab-Behandlung in den ersten 52 Wochen verringert und dann relativ stabil mit fortgesetzter Behandlung bleibt.

In Tabelle 4-85 werden zu bestimmten Zeitpunkten die Patienten mit einem HBI von ≤ 4 , von >4 bis ≤ 7 und einem HBI von >7 dargestellt, um die Krankheitsaktivität der Patienten in Fortsetzung der Vedolizumab-Therapie über die Studie C13007 hinaus zu zeigen.

Tabelle 4-85: Krankheitsaktivität per HBI– Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Studie	Woche	N*	Krankheitsaktivität (HBI)		
			Inaktiv ≤ 4 n (%)	leichte Aktivität >4 bis ≤ 7 n (%)	aktive Erkrankung >7 n (%)
C13007	Baseline	391	10 (3)	54 (14)	327 (84)
	6	389	115 (30)	117 (30)	157 (40)
	26	385	194 (50)	115 (30)	76 (20)
	52	377	218 (58)	94 (25)	65 (17)
C13008	0	390	227 (58)	101 (26)	62 (16)
	28	321	228 (71)	53 (17)	40 (12)
	52	231	175 (76)	33 (14)	23 (10)

*Efficacy Population of Completers (Patienten, die die 52-wöchige Behandlung der Studie C13007 beendet haben)

HBI: Harvey-Bradshaw-Index; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie

3 % der Vedolizumab-Patienten hatten zu Beginn der Studie C13007 eine inaktive Erkrankung (HBI Score von ≤ 4) und 84 % wiesen eine aktive Erkrankung auf mit einem HBI von > 7 . Der Anteil an Patienten mit einer inaktiven Erkrankung stieg auf bis zu 76 % an Woche 52 der Langzeitstudie C13008, was einer bis zu zweijährigen Vedolizumab-Exposition entspricht. Das verdeutlicht die nachhaltige klinische Wirksamkeit der Vedolizumab-Behandlung. Der Anteil an Patienten mit aktiver Erkrankung nahm kontinuierlich ab bis auf 10 % nach bis zu zweijähriger Vedolizumab-Exposition. Auch der Anteil an Patienten mit leichter Erkrankung sank im Laufe der Studie C13008 auf 14 % an Woche 52.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
C13008	Anteil an Patienten mit a) mindestens einem UE b) mindestens einem Therapie-assoziierten UE (nach Einschätzung des Prüfarztes) c) einem Therapieabbruch aufgrund eines UE d) mindestens einem SUE e) einer schwerwiegenden Infektion f) mindestens einem Therapie-assoziierten SUE g) einem Therapieabbruch aufgrund SUE h) einem tödlichen UE i) Anteil Patienten und Inzidenzrate für UE, die bei mindestens 4 % der Patienten der Studienpopulation auftraten

SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie C13008 handelt es sich um eine einarmige Studie, so dass von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-87 fasst die unerwünschten Ereignisse der Patienten mit Morbus Crohn stratifiziert nach Anti-TNF- α -Versager (ja/nein) zusammen, die in den ersten 52 Wochen an der Langzeitstudie teilgenommen haben.

Tabelle 4-87: Unerwünschte Ereignisse der Morbus Crohn-Patienten in der Studie C13008 – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Operationalisierung	Anti-TNF- α -Versager (N=677) n (%)	Anti-TNF- α -Naive (N=433) n (%)
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	630 (93)	356 (82)
Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse	316 (47)	125 (29)
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	70 (10)	37 (9)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	187 (28)	94 (22)
Schwerwiegende Infektionen	44 (6)	29 (7)
Therapie-SUE	32 (5)	18 (4)
Therapieabbrüche aufgrund SUE	46 (7)	18 (4)
Todesfälle	0	3 (<1)

N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, der Therapie-assoziierten unerwünschten Ereignisse oder auch die Gesamtrate der SUE waren in der Population der Anti-TNF- α -Versager etwas höher als in der Population, die nicht auf Anti-TNF- α -Therapien versagt hatten.

Es traten im Rahmen der Studie C13008 bis zum Cut-Off-Datum des vorliegenden Interimsbericht insgesamt sechs Todesfälle auf, davon drei bei Colitis ulcerosa-Patienten und drei bei Morbus Crohn-Patienten. An dieser Stelle wird nur auf die drei verstorbenen Morbus Crohn-Patienten eingegangen:

Bei einem Patienten, der aus der Studie C13011 aus dem ITT Placebo-Arm kam, war das zugrundeliegende UE eine Sepsis, der Patient verstarb nach der ersten Dosis Vedolizumab in der Studie C13008. Ein weiterer Patient, der zuvor in der Non-ITT Placebo-Gruppe der C13007 war, verstarb an einem traumatischen intrakraniellen Hämatom aufgrund eines Treppensturzes. Ein dritter Patient, zuvor dem ITT Placebo-Arm der C13007 zugeordnet, beging Suizid nachdem er die Studie aufgrund der Verschlechterung des Morbus Crohn abgebrochen hatte. Bei allen drei Todesfällen vermutete der behandelnde Arzt keinen Zusammenhang zur Studienmedikation.

Tabelle 4-88: Unerwünschte Ereignisse der Morbus Crohn-Patienten in der Studie C13008, die bei mindestens 4 % der gesamten Studienpopulation auftraten – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Unerwünschtes Ereignis (Preferred Term)	Patienten mit Ereignis [n (%)] N=1118	Zeit-adjustierte Inzidenzrate/1000 Personenjahre
Patienten mit mindestens einem UE	994 (89)	2011,209
Nasopharyngitis	221 (20)	143,141
Kopfschmerzen	195 (17)	125,974
Arthralgie	206 (18)	132,657
Morbus Crohn	250 (22)	154,688
Bauchschmerzen	171 (15)	105,772
Übelkeit	147 (13)	91,206
Infektion der oberen Atemwege	104 (9)	62,348
Fieber	129 (12)	78,508
Müdigkeit	96 (9)	57,263
Husten	69 (6)	40,277
Erbrechen	108 (10)	64,582
Durchfall	95 (8)	56,066
Rückenschmerzen	71 (6)	41,419
Sinusitis	77 (7)	45,068
Anämie	50 (4)	28,834
Gastroenteritis	63 (6)	36,332
Bronchitis	62 (6)	35,965
Harnwegsinfektion	67 (6)	38,883
Grippe	52 (5)	29,949
Schwindel	62 (6)	35,952
Grippeähnliche Symptome	54 (5)	31,314
Hautausschlag	48 (4)	27,727
Oropharyngeale Schmerzen	36 (3)	20,528
Muskelschmerzen	48 (4)	27,479
Oberbauchschmerzen	44 (4)	25,301
Schmerzen der Extremitäten	42 (4)	24,013
Schlaflosigkeit	42 (4)	23,991

Wie aus der Tabelle 4-88 zu entnehmen ist, auch in Gegenüberstellung zur Darstellung der in C13007 aufgetretenen UE nach Inzidenzdichte (Tabelle 4-56), führt auch eine langfristige, bis zu zwei Jahren andauernde Exposition mit Vedolizumab nicht zu erhöhten Raten an klinisch

bedeutsamen unerwünschten Ereignissen. Insbesondere sind keine Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) beobachtet worden. Das Infektionsrisiko unter Vedolizumab ist insgesamt als gering zu bewerten, wobei der Nasopharyngitis als häufigste Nebenwirkung diesbezüglich der größte Stellenwert zukommt. Diese leicht höhere Frequenz von oberen Atemwegsinfektionen inklusive Nasopharyngitis ist konsistent mit der Hemmung der Lymphozytenmigration in die Darmmukosa durch Vedolizumab, was den Nasopharynx mit einschließt, da der Nasen-Rachen-Schleimhaut die gleiche embryonale Abstammung wie die Darmmukosa zugrunde liegt (Soukup et al., 2013). Andere Infektionen wie Harnwegsinfektionen oder Infektionen der oberen Atemwege, die bei Gabe von TNF- α -Inhibitoren wegen der systemischen Wirkung vermehrt in bis zu 10 % der Patienten auftreten können (Wenzl et al., 2004), sind mit einer Inzidenz von 38,8/1000 Patientenjahre bzw. 62,3/1000 Patientenjahre als selten einzustufen.

Die Studie C13008 hat überzeugend gezeigt, dass Vedolizumab eine langanhaltende Wirkung hat. 76 % der Patienten hatten nach zwei Jahren einen inaktiven Krankheitsstatus, gemessen am HBI Score. Gleichzeitig gab es keine Anhaltspunkte für eine Zunahme von klinisch bedeutsamen unerwünschten Ereignissen bei langfristiger Gabe von Vedolizumab. Beide Tatsachen belegen die hervorragende dauerhafte Wirksamkeit und Sicherheit dieses Medikaments.

Die Verträglichkeit von Vedolizumab wurde außerdem bereits an einem großen Kollektiv von Patienten getestet. Insgesamt 3326 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Vedolizumab als Teil des klinischen Entwicklungsprogramms, wobei 906 Patienten länger als zwei Jahre Vedolizumab erhalten hatten (davon 478 Patienten mit Morbus Crohn). Die drei randomisierten Zulassungsstudien (C13006, C13007, C13011) bilden eine Expositionsdauer von insgesamt 896 Behandlungsjahren Vedolizumab ab und die open-label Langzeitstudie C13008 von 3096 Behandlungsjahren Vedolizumab (Takeda Pharmaceuticals, 2013).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Die Verträglichkeit von Vedolizumab wurde bereits an einem großen Kollektiv von Patienten getestet. Insgesamt 3326 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Vedolizumab als Teil des klinischen Entwicklungsprogramms, wobei 906 Patienten länger als zwei Jahre Vedolizumab erhalten hatten (davon 478 Patienten mit Morbus Crohn). Die drei randomisierten Zulassungsstudien (C13006, C13007, C13011) bilden eine Expositionsdauer von insgesamt 896 Behandlungsjahren Vedolizumab ab und die open-label Langzeitstudie C13008 von 3096 Behandlungsjahren Vedolizumab.

Die in den weiteren Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) vorgestellten Ergebnisse der Langzeitstudie C13008 zeigen nicht nur, dass die Wirksamkeit von Vedolizumab auch über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren anhält und 76 % der Patienten nach dieser Zeit einen inaktiven Krankheitsstatus aufweisen, sondern auch, dass über diese lange Zeit hinweg das Risiko für gravierende unerwünschte Ereignisse nicht ansteigt. Weder bei den Infektionen konnten hohe Raten festgestellt werden, noch traten überhaupt Fälle von PML auf, beides Probleme, die bei anderen immunsuppressiven Biologika beobachtet wurden. Zusammengenommen beweist dies die hervorragende Eignung von Vedolizumab für die kontinuierliche Behandlung von Patienten mit Morbus Crohn.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Sowohl für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -naiven Patienten als auch für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager können für die vorliegende Nutzenbewertung von Vedolizumab Daten aus den RCT C13007 und C13011 zugrunde gelegt werden, deren Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig einzustufen ist. Nach der Klassifizierung der Evidenzstufen gemäß § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO des G-BA handelt es sich bei diesen Studien um Nachweise des Evidenzlevels Ib. Beide Studien liefern jedoch keinen Vergleich zur zVT Adalimumab sondern nur zu Placebo, und lassen somit lediglich Aussagen zum therapierelevanten Nutzen von Vedolizumab zu. Zur Beantwortung der Fragestellung wäre somit ein indirekter Vergleich notwendig. Für den Nutzen von Vedolizumab in der Remissionsinduktion wurden individuelle Patientendaten der Studien C13007 und C13011 gepoolt. Es sei darauf hingewiesen, dass bei der Zusammenfassung der Studienresultate auf eine Stratifizierung verzichtet wurde. Eine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial wurde aufgrund der Ähnlichkeit beider Studien jedoch nicht gesehen.

Für die zVT Adalimumab wurden die vier placebokontrollierten Studien CHARM, CLASSIC I und CLASSIC II sowie M04-729 identifiziert. Diese Studien sind als RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial ebenfalls als Nachweise der Evidenzstufe Ib einzustufen. Für einige Endpunkte können die Ergebnisse mehrerer Studien meta-analytisch zusammengefasst werden. Diese Ergebnisse wären demnach sogar als Nachweise der Evidenzstufe Ia einzustufen.

Da weder für Vedolizumab, noch für einen der als zVT benannten TNF- α -Inhibitoren Adalimumab und Infliximab direkt vergleichende RCT vorliegen, käme für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Durchführung eines indirekten Vergleichs über den gemeinsamen Brückenkompator Placebo in Frage. Auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs zum Nachweis des Zusatznutzens von Vedolizumab wurde im Anwendungsgebiet B jedoch begründet verzichtet:

Vor dem Hintergrund der durch Meissner und Linke in einer systematischen Untersuchung identifizierten Morbus Crohn-spezifischen Beeinflussung der Placebo-Rate muss eine stark reduzierte Ergebnissicherheit eines indirekten Vergleichs zwischen Vedolizumab vs. Adalimumab über den Brückenkompator Placebo erwartet werden. Es ist davon auszugehen, dass sich bei der Zielpopulation von Vedolizumab und den TNF- α -Inhibitoren mehrere der ermittelten mit einer Beeinflussung der Placebo-Rate assoziierten Faktoren wiederfinden; Diese Annahme wird durch Placebo-Raten von bis zu 57 % in den identifizierten placebokontrollierten RCT zu Adalimumab bestätigt. Die Ergebnissicherheit eines an sich bereits in seiner Aussagesicherheit reduzierten indirekten Vergleichs wird im

Indikationsgebiet Morbus Crohn somit weiter dezimiert, so dass die resultierenden Ergebnisse keine ausreichend sicher interpretierbaren Aussagen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von VDZ und ADA zulassen. Ein indirekter Vergleich ist demnach für die vorliegende Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet B nicht zielführend (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1).

Aussagen zum Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber Adalimumab werden daher nicht auf der Basis von Daten aus einem direkten oder indirekten Vergleich, sondern auf der Basis des therapeutischen Nutzens von Vedolizumab gegenüber Placebo sowie auf der Basis von medizinisch-therapeutischen Aspekten getroffen, die einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vedolizumab in der Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager gegenüber der zVT geben.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Bei Morbus Crohn handelt es sich um eine schwere chronische Erkrankung, durch deren Symptome die betroffenen Patienten in allen Lebensbereichen jahrzehntelang schwer beeinträchtigt werden. Vedolizumab ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen TNF- α -Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Takeda, 2014).

Aus der Zulassung von Vedolizumab leiten sich im Anwendungsgebiet B zwei relevante Teilpopulationen ab, die unter der Angabe der jeweiligen zVT in Tabelle 4-89 dargestellt werden. Der Zusatznutzen wird getrennt für die beiden Teilpopulationen abgeleitet.

Tabelle 4-89: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Vedolizumab

Indikation: Morbus Crohn	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie des pU
Teilpopulation 1: Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Anti-TNF- α -naive Patienten)	Ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab)	Adalimumab
Teilpopulation 2: Patienten, die auf einen TNF- α -Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Anti-TNF- α -Versager)	Ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab)	Adalimumab

pU: pharmazeutischer Unternehmer

Vedolizumab ist eine neuartige Therapieoption, die sich von den bisher zugelassenen Biologika in der Indikation Morbus Crohn durch ihren darmselektiven Wirkmechanismus unterscheidet. Vedolizumab wirkt dabei selektiv auf Immunzellen, die in den Darm einwandern. Andere Immunzellen sind nur sehr begrenzt betroffen, wodurch gezielt die Entzündungsreaktion im Darm bekämpft wird. In der Konsequenz kann eine Vedolizumab-basierte Therapie des Morbus Crohn für die Patienten weniger belastend sein als eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren, da eine systemische Immunsuppression mit den bekannten Risiken nicht gegeben ist. Die Ergebnisse aus den placebokontrollierten Studien C13007 und C13011 zeigen, dass Vedolizumab eine sichere Behandlungsoption mit langanhaltender Wirksamkeit für Patienten mit Morbus Crohn darstellt, die zu einer entscheidenden Verbesserung der überaus belastenden Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt.

Teilpopulation 1: Anti-TNF- α -naive Patienten

In der Teilpopulation 1 der Anti-TNF- α -naiven Patienten waren nach 6 Wochen Behandlung (C13007+C13011) 23 % der Patienten in klinischer Remission (CDAI $\leq$ 150) und nach 52 Wochen (C13007) Vedolizumab-Behandlung zeigten 52 % der Anti-TNF- α -naiven Patienten eine klinische Remission, die zu Woche 6 ein klinisches Ansprechen (CDAI-70) gezeigt hatten. Ein (verbessertes) klinisches Ansprechen (CDAI-100) wurde zu Woche 6 bei 40 % und zu Woche 52 bei 60,6 % der Patienten dieser Teilpopulation erreicht. Abdominale Schmerzen (Hedges' g, Induktion 0,41 [0,66; 0,17]) und die Stuhlfrequenz (Hedges' g, Induktion 0,45 [0,70; 0,21], Erhaltung 0,50 [0,96; 0,03]), jeweils gemessen anhand der CDAI-Subscores, konnten signifikant gegenüber Placebo reduziert werden, und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen spezifischen Fragebogens IBDQ war unter Vedolizumab gegenüber Placebo signifikant verbessert (Hedges' g, Induktion 0,33 [0,09; 0,58]. (Tabelle 4-57)

Bezüglich der Gesamtraten UE, schwerer UE, Therapieabbrüche aufgrund UE und Todesfälle aufgrund UE konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Vedolizumab und Placebo nachgewiesen werden. Die Gesamtrate der SUE war bei Betrachtung der gesamten Studiendauer der C13007 unter Vedolizumab signifikant erhöht (RR 2,05 [1,25; 3,35], jedoch erwies sich dieser Effekt als durch die längere Beobachtungsdauer unter Vedolizumab verzerrt: Die time-to-event-Analyse der SUE zeigte, dass das Risiko unter Vedolizumab, über die Beobachtungsdauer ein SUE zu entwickeln, gegenüber Placebo nicht erhöht ist (Hazard Ratio (HR) 1,00 [0,43; 2,33]). Die häufigsten SUE waren gastrointestinale Störungen, insbesondere Morbus Crohn.

Insgesamt ergab sich für die Anti-TNF- α -naiven Patienten ein überzeugendes Sicherheitsprofil unter Vedolizumab, was sich auf Placeboniveau bewegt.

In der Teilpopulation der **Anti-TNF- α -naiven** Patienten lässt sich aufgrund der **Nichtdurchführbarkeit eines indirekten Vergleichs** kein Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber Adalimumab darstellen. Aus den Daten der placebokontrollierten Studien C13007 und C13011 ist ein bedeutsamer Nutzen von Vedolizumab für die Therapie von Patienten mit Morbus Crohn erkennbar, der jedoch gegenüber Adalimumab nicht quantifiziert werden kann.

Teilpopulation 2: Anti-TNF- α -Versager

Aufgrund der bereits für die Anti-TNF- α -naiven Patienten ausgeführten Unsicherheiten in der Indikation Morbus Crohn ist nach Auffassung von Takeda auch für die **Anti-TNF- α -Versager** ein indirekter Vergleich gegen Adalimumab nicht im Sinne dieser Nutzenbewertung zielführend. Aus Sicht von Takeda bietet Vedolizumab jedoch für diese Patientenpopulation aufgrund des besonders hohen therapeutischen Bedarfs einen **Zusatznutzen**, der aufgrund der unzureichenden klinischen Daten zu den als zVT benannten TNF- α -Inhibitoren Adalimumab und Infliximab jedoch **nicht quantifizierbar** ist.

Beschreibung der Zielpopulation

Die Vorbehandlung der Zielpopulation umfasst die konventionellen Therapien 5-ASA-Präparate (eingeschränkt wirksam), topische oder auch später, wenn erforderlich, systemische Glukokortikoide, die nicht-biologischen Immunsuppressiva AZA und MTX, und die biologischen Immunsuppressiva (TNF- α -Inhibitoren) Adalimumab und Infliximab (Hoffmann et al., 2008). Die Standardtherapie des Morbus Crohn erfolgt dabei üblicherweise im Sinne eines Step-Up-Ansatzes, wobei die Patienten zuerst mit dem bestverträglichen Arzneimittel behandelt werden und bei Versagen zur nächsten Therapielinie eskaliert werden, wenn keine langfristige Remission erreicht werden kann (Hoffmann et al., 2008).

Da 5-Aminosalizylate nur eingeschränkt und nur bei mit Kolonbefall einhergehendem Morbus Crohn wirksam sind, erhalten die meisten Patienten zunächst Glukokortikoide. Zur Remissionserhaltung folgt eine Therapieumstellung auf AZA oder MTX, weil die Langzeitanwendung von Glukokortikoiden aufgrund ihrer Wirkung zu klinisch signifikanten

Nebenwirkungen führt und sich daher nicht zur Remissionserhaltung eignet (Rhen und Cidlowski, 2005; Hoffmann et al., 2008). 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).

Das Absetzen bzw. die Reduktion der Glukokortikoiddosis ist daher von entscheidender Bedeutung für eine erfolgreiche Langzeitbehandlung der Patienten, die an Morbus Crohn erkrankt sind. Patienten, bei denen die Glukokortikoide nicht abgesetzt werden können, ohne dass es zu einem Rezidiv kommt, gelten als steroidabhängig und müssen ebenfalls auf die nächste Therapielinie (üblicherweise AZA oder MTX) eskaliert werden (Hoffmann et al., 2008).

Wenn konventionelle Therapien aufgrund von Kontraindikationen nicht infrage kommen, nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten oder die Patienten auf die konventionellen Therapien versagen, kommen als weitere Therapieoptionen zurzeit nur noch die TNF- α -Inhibitoren infrage. Wie AZA, MTX und die Glukokortikoide wirken TNF- α -Inhibitoren nicht nur auf den entzündeten Darm, sondern auf das gesamte Immunsystem und können somit zu systemischen Nebenwirkungen führen (Baumgart, 2009).

Außerdem sind auch die TNF- α -Inhibitoren aufgrund von Kontraindikationen und Unverträglichkeiten nicht bei allen Patienten anwendbar und nur in einem Teil der Patienten wirksam. So sprachen in klinischen Studien mit Adalimumab zwischen 50 und 60 % der Patienten nicht auf die Induktionstherapie an (primäres Therapieversagen) (Hanauer et al., 2006; Colombel et al., 2007; Sandborn et al., 2007a; Sandborn et al., 2007b; Watanabe et al., 2012). Etwa 20 % der Patienten zeigten nach Ansprechen auf die Induktionstherapie mit Adalimumab einen Verlust des Ansprechens (sekundäres Therapieversagen), weshalb eine Dosisescalation erforderlich wurde. Bei Adalimumab beträgt laut einer Meta-Analyse von klinischen Studien die annualisierte Rate des sekundären Therapieversagens 20,3 % (Billioud et al., 2011). Die Dosisescalation führt zwar bei 71,4 % der Patienten zu einem kurzzeitigen erneuten Ansprechen, aber nur bei weniger als 40 % der Patienten zu einer langfristigen Remission (Billioud et al., 2011). Bei allen anderen Patienten muss die Therapie mit TNF- α -Inhibitoren abgebrochen werden.

Nach Versagen der TNF- α -Therapie kann auch die Umstellung auf einen anderen TNF- α -Inhibitor erfolgen. Dieses entspricht der klinischen Praxis und angesichts des Mangels an Therapieoptionen ist dies oft die einzige Möglichkeit. Eine veröffentlichte klinische Studie (SWITCH) zeigte, dass es nach einer Umstellung von Infliximab zu Adalimumab zu einer schnellen Abnahme der Wirksamkeit des zweiten TNF- α -Inhibitors im Vergleich zur Dosisescalation des ersten TNF- α -Inhibitors kommt (Van Assche et al., 2012). Allerdings erfolgte die Umstellung von Infliximab zu Adalimumab in dieser Studie ohne eine allgemeine Notwendigkeit des vorherigen Versagens von Infliximab. In den Adalimumab-Studien, in die auch Patienten mit Infliximab-Vorbehandlung eingeschlossen wurden (CHARM und GAIN),

zeigten sich für die vorbehandelten Patienten allerdings Remissionsraten, die nur noch zwischen 20 und 30 % lagen (FDA, 2007), was den hohen therapeutischen Bedarf für diese stark vorbehandelten Patienten verdeutlicht.

Für Patienten, die mit einem oder bereits mit mehreren TNF- α -Inhibitoren nicht ausreichend behandelbar sind, gibt es zurzeit keine Standardtherapie oder eine durch Leitlinien empfohlene Behandlung. Im Bedarfsfall ist eine Individualisierung der medikamentösen Therapie, z. B. durch eine Kombination von konventioneller Therapie und TNF- α -Inhibitoren denkbar. Bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit medikamentöser Therapie ist die chirurgische Behandlung derzeit die einzige verbleibende Alternative.

Es besteht somit für die Patienten der Zielpopulation, die auf einen TNF- α -Inhibitor primär oder sekundär versagt haben, eine Unverträglichkeit gegen diese entwickelten oder bei denen diese kontraindiziert sind, ein besonders hoher therapeutischer Bedarf

- an einer in der Langzeitbetrachtung sichereren und effektiveren Therapie des mittelschweren bis schweren Morbus Crohn im Vergleich zur Effektivität und Verträglichkeit der bisherigen immunsuppressiven Therapien,
- an einer glukokortikoidfreien Therapie bzw. an einer Therapie, die eine langfristige Reduktion der Glukokortikoiddosis zur Vermeidung der assoziierten Nebenwirkungen ermöglicht,
- 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, und
- an einer alternativen Therapie, die wirksam ist in Patienten, für die derzeit keine allgemeingültigen oder durch Leitlinien empfohlenen Therapieoptionen bestehen (Primärversager auf TNF- α -Inhibitoren, Mehrfachversager auf mehrere TNF- α -Inhibitoren).

Der humanisierte monoklonale Antikörper Vedolizumab erfüllt grundsätzlich alle der oben genannten Voraussetzungen einer weiteren, sicheren Therapieoption. Er unterscheidet sich von den bisher zugelassenen nicht-biologischen und biologischen Immunsuppressiva durch seinen neuartigen, darmselektiven Wirkmechanismus.

TNF- α ist ein pro-entzündliches Zytokin mit verschiedenen Effekten auf das Entzündungsgeschehen und scheint zumindest teilweise an dem Entzündungsprozess der CED beteiligt zu sein (MacDonald et al., 1990; Braegger et al., 1992; Schreiber et al., 1999; Yanai und Hanauer, 2011). Die TNF- α -Inhibitoren können deshalb therapeutisch zur

Behandlung dieser Erkrankungen eingesetzt werden, wirken jedoch nicht spezifisch am Ort der Entzündung, sondern unterdrücken systemisch das gesamte Immunsystem (Mutschler et al., 2009). Aufgrund der systemischen Immunsuppression ist die Anwendung von TNF- α -Inhibitoren mit einer Reihe von Sicherheitsbedenken wie der Reaktivierung einer Tuberkulose, dem Risiko bakterieller, viraler, Pilz- und opportunistischer Infektionen sowie einem erhöhten Lymphom- und Malignomrisiko assoziiert (Baumgart, 2009).

Vedolizumab hingegen wirkt selektiv auf Immunzellen in der Blutbahn, die auf die Einwanderung in den Darm vorprogrammiert sind und dort die bestehende Entzündung unterhalten. Andere Immunzellen sind nur sehr begrenzt betroffen, wodurch gezielt die Entzündungsreaktion im Darm, dem Ort der Erkrankung, bekämpft wird (Soler et al., 2009).

Zur Sequestrierung von T-Lymphozyten aus dem zirkulierenden Blut in die Darmwand ist eine komplexe Interaktion zwischen Lymphozyten und vaskulären Endothelzellen erforderlich. Ein notwendiger Schritt in diesem Prozess ist die Interaktion zwischen dem $\alpha_4\beta_7$ -Intergrin (auf der Oberfläche der T-Lymphozyten) und dem Liganden MAdCAM-1 (auf den Endothelien von Kapillaren und Venolen des Intestinaltrakts) (Mosli et al., 2014).

An dieser Stelle setzt die Wirkung von Vedolizumab ein: Es blockiert das $\alpha_4\beta_7$ -Intergrin zirkulierender T-Lymphozyten und verhindert dadurch deren Bindung mit dem Liganden MAdCAM-1. Hierdurch wird der Durchtritt von Lymphozyten in die Darmwand unterbunden und die lymphozytär vermittelten entzündlichen Gewebsdestruktionen werden verhindert (Briskin et al., 1997; Van Assche und Rutgeerts, 2005; Monteleone und Caprioli, 2010). Dieses exklusive Bindungsprofil von Vedolizumab führt zu einer hochselektiven, auf das Gastrointestinalum gerichteten Immunsuppression, die sich nicht systemisch auf das Immunsystem auswirkt (Soler et al., 2009; Fedyk et al., 2012).

In der Konsequenz ist eine Vedolizumab-basierte Therapie des Morbus Crohn bei vergleichbarer Wirksamkeit für die Patienten weniger belastend, da – im Gegensatz zu einer Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren – eine systemische Immunsuppression mit den bekannten Risiken nicht gegeben ist. Das wurde eindrucksvoll am Beispiel von Impfstudien an Probanden unter Gabe von Vedolizumab veranschaulicht. Während im Placebovergleich nach einer oralen Impfung (Cholera-Vakzine, deren Wirksamkeit auf die Darmimmunität angewiesen ist) nur ein geringerer Impftiter erreicht werden konnte, wurde nach Hepatitis-Impfung (die auf systemische Immunität angewiesen ist) eine identische Impfantwort erreicht (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012e; EMA, 2013).

Die Anti-TNF- α -Versager in den Adalimumab-Studien waren Patienten mit sekundärem Therapieversagen und Patienten mit Intoleranz gegenüber Infliximab sowie Patienten, die Infliximab erhalten und aus anderen Gründen als Intoleranz oder Therapieversagen wieder abgesetzt hatten. Diese letzte Gruppe von Patienten entspricht nicht der Vedolizumab-Zielpopulation und wurde daher in der Gruppe der Anti-TNF- α -Versager für diese Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (s. Abschnitt 4.3.1.2.1).

Patienten mit primärem Therapieversagen wurden aus den Adalimumab-Studien ausgeschlossen (FDA, 2007; Watanabe et al., 2012), machten aber 50 % der Anti-TNF- α -Versager in der Studie C13007 (320/645 Patienten) und 43 % der Anti-TNF- α -Versager (135/311) in der Studie C13011 aus. Entsprechend liegen derzeit kaum Daten dazu vor, ob Patienten mit primärem Therapieversagen auf eine TNF- α -Inhibitor-Therapie durch einen anderen TNF- α -Inhibitor oder eine Dosiseskalation erfolgreich behandelbar sind (Yanai und Hanauer, 2011). Für diese Patienten stehen daher neben einer Operation, die nur auf Beseitigung von Komplikationen ausgerichtet ist, nur eine weitere Optimierung der konventionellen Therapien (einschließlich Glukokortikoiden unter genannten Risiken und Nebenwirkungen) oder eine Teilnahme an einer klinischen Studie als weitere Therapieoptionen zur Verfügung (Yanai und Hanauer, 2011).

Patienten, die auf mehrere TNF- α -Inhibitoren versagt hatten, waren in die Adalimumab-Studien ebenfalls nicht eingeschlossen worden, machten aber 62 % der Anti-TNF- α -Versager der Studie C13007 (48 % (312/645) mit Versagen auf zwei und 13 % (86/645) mit Versagen auf drei oder mehr TNF- α -Inhibitoren) und 67 % der Anti-TNF- α -Versager der Studie C13011 (55 % (172/311) auf zwei und 11 % (35/311) auf drei oder mehr) aus (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d; Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012c). Bei den Patienten, die auf drei oder mehr TNF- α -Inhibitoren versagt hatten, handelt es sich um die am stärksten vorbehandelten Patienten, die bisher in der Indikation Morbus Crohn im Rahmen einer klinischen Studie untersucht wurden (Takeda, 2013).

Für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager waren die Populationen der Studien mit Vedolizumab und Adalimumab daher nur eingeschränkt vergleichbar. Für die schwer behandelbaren Primärversager auf TNF- α -Inhibitoren und die Patienten, die bereits auf mehrere TNF- α -Inhibitoren versagt hatten, liegen gar keine Daten für Adalimumab vor. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab in diesen Patientenpopulationen sind daher nicht belegt und in einem etwaigen indirekten Vergleich fänden diese Patienten keine Berücksichtigung.

In dieser schwer zu behandelnden Patientenpopulation der Anti-TNF- α -Versager wurde für Vedolizumab eine gute klinische Wirksamkeit und ein überzeugendes Sicherheitsprofil gezeigt.

In Bezug auf das Erreichen einer klinischen Remission, einer anhaltenden klinischen Remission sowie einer glukokortikoidfreien Remission profitierten die Patienten insbesondere von der langfristigen Behandlung mit Vedolizumab: Statistisch signifikante Vorteile für Vedolizumab gegenüber Placebo zeigten sich für diese Endpunkte in der Erhaltungsphase. Von den Anti-TNF- α -Versagern waren 28 % nach 52 Wochen Vedolizumab-Behandlung in klinischer Remission ($\text{CDAI} \leq 150$), verglichen mit 13 % unter Placebo.

Bezüglich des (verbesserten) klinischen Ansprechens waren die Unterschiede in der Induktionsphase signifikant zugunsten von Vedolizumab: Ein (verbessertes) klinisches Ansprechen ($\text{CDAI} < 100$) zeigten 33 % der Anti-TNF- α -Versager zu Woche 6 und 29 % zu Woche 52, gegenüber 23 % bzw. 21 % unter Placebo.

Unter den Primärversagern der Studie C13007 zeigten 35 % (13/37) unter Vedolizumab Q8W eine klinische Remission zu Woche 52, während im Placebo-Arm nur 9 % (3/35) dieses Zielkriterium erreichten ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Table 14.3.1.10EM). Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 4,10 [1,28; 13,17]). In der Studie C13011 lag an Woche 10 eine klinische Remission bei 19/66 Patienten (29 %) mit Primärversagen vor, in der Placebo-Gruppe waren es nur 7/67 Patienten (10 %) ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012c), Table 14.3.1.19JT). Ein (verbessertes) klinisches Ansprechen erreichten 13/37 Primärversager (35 %) unter Vedolizumab-Behandlung und 7/35 (20 %) unter Placebo-Behandlung ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Table 14.3.1.10FM). Ein (verbessertes) klinisches Ansprechen an Woche 6 zeigten 28 der 66 Primärversager (42 %) unter Vedolizumab-Behandlung, unter Placebo waren es 14/67 (21 %) ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012c), Table 14.3.1.19LT). Diese Unterschiede waren signifikant zugunsten von Vedolizumab (RR klinische Remission: 2,76 [1,24; 6,11], klinisches Ansprechen: 2,03 [1,18; 3,50]).

Diese Vorteile der Vedolizumab-Behandlung waren auch bei den Patienten erkennbar, die bereits auf zwei oder mehr TNF- α -Inhibitoren versagt hatten. In der Studie C13011 erreichten 33 der 96 Patienten (34 %) die vor dem Einschluss in die Studie bereits auf zwei oder mehr TNF- α -Inhibitoren versagt hatten, ein (verbessertes) klinisches Ansprechen an Woche 6, unter Placebo waren es 26/111 Patienten (23 %) ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012c), Table 14.3.1.19HT). An Woche 10 waren 21/96 Patienten (22 %) im Vedolizumab-Arm und 12/111 (11 %) unter Placebo in klinischer Remission ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012c), Table 14.3.1.19FT). Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Vedolizumab (RR 2,02 [1,05; 3,89]). Im Q8W-Arm der Studie C13007 erreichten 11 der 49 Patienten (22 %), die vor dem Einschluss in die Studie bereits auf zwei oder drei TNF- α -Inhibitoren versagt hatten, ein (verbessertes) klinisches Ansprechen an Woche 52, 10 der 49 Patienten (20 %) waren an Woche 52 in Remission. Unter Placebo war keiner dieser Patienten an Woche 52 in Remission, 8 von 53 Placebo-Patienten (15 %) hatten zu diesem Zeitpunkt ein (verbessertes) klinisches Ansprechen erreicht ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Table 14.3.1.34DM, Table 14.3.1.34CM).

Das Ausschleichen einer bisher notwendigen systemischen Glukokortikoidtherapie stellt ein relevantes Therapieziel im Anwendungsgebiet dar, da mit der langfristigen Gabe systemischer Glukokortikoide gravierende unerwünschte Wirkungen vergesellschaftet sind. Alle Patienten, die eine glukokortikoidfreie Remission erreichten (24,4 % im Vedolizumab-Q8W-Arm), waren bereits seit 180 Tagen glukokortikoidfrei, wohingegen unter Placebo kein Patient überhaupt das Zielkriterium der glukokortikoidfreien Remission erreichte. Durch die Behandlung mit Vedolizumab konnte somit bei einem signifikanten Anteil der Patienten die Einnahme der begleitenden Glukokortikoide beendet werden. Dies ist von besonderem Nutzen für die Patienten, da somit die erheblichen glukokortikoidassoziierten Nebenwirkungen und Folgekosten vermieden werden können. Der Gruppenunterschied ist nicht nur statistisch signifikant, sondern demonstriert zudem eindrucksvoll eine hohe klinische Relevanz, insbesondere in der schwer therapierbaren steroidabhängigen

Patientenpopulation von Anti-TNF- α -Versagern mit eingeschränkten therapeutischen Optionen.

Von den in die Studie C13007 eingeschlossenen Primärversagern, die zu Studienbeginn Glukokortikoide einnahmen, erreichten in der Vedolizumab-Gruppe Q8W 6 der 20 Patienten (30 %) eine glukokortikoidfreie Remission, wohingegen dies keinem der 19 Patienten unter Placebo gelang ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Table 14.3.1.10HM).

Eine glukokortikoidfreie Remission an Woche 52 erreichten 5 der 25 (20 %) Patienten unter VDZ Q8W-Arm, die auf zwei oder mehr TNF- α -Inhibitoren versagt hatten, wohingegen keiner der mit Placebo behandelten 30 Patienten aus dieser Population an Woche 52 in glukokortikoidfreier Remission war ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d), Table 14.3.1.34EM).

Im Hinblick auf die überaus belastende Symptomatik des Morbus Crohn zeigte sich für die Anti-TNF- α -Versager im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung für die CDAI-Komponenten Abdominale Schmerzen und extraintestinale Manifestationen (Erhaltungsphase) sowie für die Komponente Stuhlfrequenz (Induktionsphase).

Die positiven Effekte der Vedolizumab-Behandlung zeigten sich ebenfalls in einer statistisch signifikanten Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Placebo. Gemessen an dem krankheitsspezifischen Fragebogen IBDQ war dieser Effekt sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase vorhanden. Gemessen am generischen Fragebogen SF-36 (körperliche Gesundheit, die stark durch die Komponente Schmerz beeinflusst wird) zeigten sich die statistisch signifikanten Unterschiede während der Erhaltungsphase.

Neben der nachgewiesenen Wirksamkeit zeigte Vedolizumab aufgrund des zielgerichteten Wirkmechanismus in dieser Teilpopulation ein Sicherheitsprofil, welches als mit Placebo vergleichbar zu bewerten ist. Systemische Auswirkungen auf das Immunsystem werden durch den darmselektiven Wirkmechanismus weitgehend ausgeschlossen; somit wird eine effektive, langanhaltende Wirksamkeit bei einem sehr guten Sicherheitsprofil erreicht. Eine leicht höhere Frequenz (deutlich nur in der Risikodifferenz, nicht aber im relativen Risiko oder dem Odds Ratio) von oberen Atemwegsinfektionen inklusive Nasopharyngitis ist konsistent mit der Hemmung der Lymphozytenmigration in die Darmmukosa durch Vedolizumab, was den Nasopharynx mit einschließt, da der Nasen-Rachen-Schleimhaut die gleiche embryonale Abstammung wie der Darmmukosa zugrunde liegt (Soukup et al., 2013). Auch während der Langzeitbehandlung zeigte sich bei den etwa 3.000 Patienten, die im Median 18,8 Monate mit Vedolizumab behandelt wurden, kein vermehrtes Auftreten von systemischen opportunistischen Infektionen außerhalb des Gastrointestinaltrakts (Takeda, 2013).

Die Verträglichkeit von Vedolizumab wurde außerdem bereits an einem großen Kollektiv von Patienten getestet. Insgesamt 3.326 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Vedolizumab als Teil des klinischen Entwicklungsprogramms, wobei 906 Patienten länger als zwei Jahre Vedolizumab erhalten hatten (davon 478 Patienten mit Morbus Crohn). Die drei randomisierten Zulassungsstudien (C13006, C13007, C13011) hatten eine Exposure von

insgesamt 896 Behandlungsjahren Vedolizumab und die open-label Langzeitstudie C13008 von 3096 Behandlungsjahren Vedolizumab (Takeda Pharmaceuticals, 2013).

Vedolizumab zeigte darüber hinaus während der klinischen Studien eine geringe Immunogenität: die Rate der Antikörperentwicklung gegen Vedolizumab blieb trotz langer Anwendungsdauer gering (Sandborn et al., 2013b). In einer 18-monatigen Follow-up-Studie mit Vedolizumab lag die Rate an HAHA bei nur 4 % (Parikh et al., 2013).

In der open-label Langzeitstudie C13008 bestätigte sich die langanhaltende Wirksamkeit von Vedolizumab: Nach bis zu zweijähriger Vedolizumab-Therapie wiesen 76 % der vorherigen C13007-Patienten noch eine inaktive Erkrankung auf ($\text{HBI} \leq 4$). Eine Zunahme klinisch bedeutsamer UE wurde auch bei langfristiger Therapie nicht identifiziert.

Vedolizumab stellt somit für Patienten, die bereits auf einen oder mehrere TNF- α -Inhibitoren versagt haben, eine wirksame und sichere Therapieoption dar, die zu einer langanhaltenden klinischen Remission bei gleichzeitiger Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität führt und eine Reduktion oder ein vollständiges Absetzen der Glukokortikoide ermöglicht.

Für diese schwer zu behandelnde Patientenpopulation der Anti-TNF- α -Versager, insbesondere für die Patienten, die ein primäres Therapieversagen aufweisen oder auf mehrere TNF- α -Inhibitoren versagt haben, stellt die gezeigte klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit einer neuartigen Therapieoption, wie sie Vedolizumab bietet, einen Zusatznutzen dar. Da ein indirekter Vergleich in der Indikation Morbus Crohn jedoch prinzipiell problematisch ist und auch die Patientenpopulationen der Anti-TNF- α -Versager nicht in den Vedolizumab- und Adalimumab-Studien nicht vergleichbar sind, lässt sich dieser Zusatznutzen gegenüber Adalimumab nicht quantifizieren.

Takeda sieht daher für die Teilpopulation der **Anti-TNF- α -Versager** einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Vedolizumab gegenüber der zVT Adalimumab.

Zusammenfassung

In der Teilpopulation der Anti-TNF- α -naiven Patienten mit Morbus Crohn lässt sich aufgrund der Nichtdurchführbarkeit eines indirekten Vergleichs kein Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber Adalimumab darstellen. Aus den Daten der placebokontrollierten Studien C13007 und C13011 ist ein bedeutsamer Nutzen von Vedolizumab für die Therapie von Patienten mit Morbus Crohn erkennbar, der aber nicht gegenüber Adalimumab quantifiziert werden kann.

Im Anwendungsgebiet B liegt für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager aus Sicht von Takeda ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zVT vor, der sich wie folgt begründet:

- In den pivotalen Zulassungsstudien C13007 und C13011 bestand die Population der Anti-TNF- α -Versager in der Mehrheit aus Primärversagern und Patienten, die zuvor auf mehrere TNF- α -Inhibitoren versagt hatten. Vedolizumab erbringt in dieser schwer zu therapierenden Patientenpopulation eine gute und anhaltende klinische Wirksamkeit.
- Das Ausschleichen einer bisher notwendigen systemischen Glukokortikoidtherapie stellt ein relevantes Therapieziel im Anwendungsgebiet dar, da mit der langfristigen Gabe systemischer Glukokortikoide gravierende unerwünschte Wirkungen vergesellschaftet sind. Unter den Anti-TNF- α -Versagern, die zu Studienbeginn Glukokortikoide erhalten hatten, konnten unter Vedolizumab 10 der 41 Patienten unter VDZ Q8W (24,4 %) ihre Glukokortikoide bereits 180 Tage vor Studienende absetzen, während dies keinem der Patienten unter Placebo gelang. Dieser Gruppenunterschied ist nicht nur statistisch signifikant, sondern demonstriert zudem eindrucksvoll eine hohe klinische Relevanz in der schwer therapierbaren steroidabhängigen Patientenpopulation von Anti-TNF- α -Versagern.
- In den Vedolizumab-Studien konnte anhand des IBDQ eine im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserung der Lebensqualität der Patienten nachgewiesen werden.
- Die belastende Symptomatik des Morbus Crohn konnte unter Vedolizumab in Bezug auf abdominale Schmerzen, Stuhlfrequenz und extraintestinale Manifestationen gegenüber Placebo signifikant verbessert werden.
- Neben der nachgewiesenen Wirksamkeit zeigt Vedolizumab aufgrund des zielgerichteten Wirkmechanismus zusammenfassend betrachtet ein Sicherheitsprofil in dieser Teilpopulation, welches mit Placebo vergleichbar ist. Besonders hervorzuheben ist hier die große Anzahl der in die Zulassungsstudien eingeschlossenen Patienten und die für die Betrachtung der Sicherheitsaspekte von Vedolizumab zur Verfügung stehenden Behandlungsjahre.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen Anti-TNF- α -naive Patienten	kein Zusatznutzen belegbar
Patienten, die auf einen TNF- α -Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen Anti-TNF- α -Versager	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³,

¹³ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Es wurden keine Surrogatendpunkte im Dossier verwendet.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

	Titel	Datenquelle
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	Studienbericht (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d) Zusatzanalysen (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2014), Publikation (Sandborn et al., 2013b), Registereinträge (clinicaltrials.gov, 2013c; EU-CTR, 2014a; ICTRP, 2014b; PharmNet.Bund, 2014a)
C13011	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction of Clinical Response and Remission by Vedolizumab in Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease	Studienbericht (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012c), Zusatzanalysen (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2014), Registereinträge (clinicaltrials.gov, 2013b; EU-CTR, 2014c; ICTRP, 2014i; ICTRP, 2014c; PharmNet.Bund, 2014b)
CHARM	Adalimumab for the Induction and Maintenance of Clinical Remission in Subjects With Crohn's Disease	Publikationen (Colombel et al., 2007; Feagan et al., 2008; Loftus et al., 2008; Colombel et al., 2009a; Colombel et al., 2009b; Panaccione et al., 2010; Kamm et al., 2011; Sandborn et al., 2011; Rubin et al., 2012; Panaccione et al., 2013; Sandborn et al., 2013a; Schreiber et al., 2013), Dokumente der Behörden (EMA, 2007; FDA, 2007; EMA, 2012) Registereinträge (clinicaltrials.gov, 2014e; ICTRP, 2014d)
CLASSIC I	A Study of the Human Anti-TNF Antibody Adalimumab for the Induction of Clinical Remission in Subjects With Crohn's Disease	Publikationen (Hanauer et al., 2006; Chiu et al., 2013), Dokumente der Behörden (EMA, 2007; FDA, 2007; EMA, 2012) Registereinträge (clinicaltrials.gov, 2014d; ICTRP, 2014e)
CLASSIC II	Remission in Subjects With Crohn's Disease, 1 Year Phase	Publikationen (Sandborn et al., 2007a; Chiu et al., 2013) Dokumente der Behörden (EMA, 2007; FDA, 2007; EMA, 2012) Registereinträge (clinicaltrials.gov, 2014c; ICTRP, 2014f)
M04-729	A Study of Adalimumab for the Induction of Clinical Remission in Japanese Subjects With Crohn's Disease	Publikation (Watanabe et al., 2012) Registereinträge (clinicaltrials.gov, 2014b; ICTRP, 2014g)

	Titel	Datenquelle
C13008	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.	Studienbericht (Interimreport) (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012a) Registereinträge (clinicaltrials.gov, 2013a; EU-CTR, 2014b; ICTRP, 2014a; PharmNet.Bund, 2014c)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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] Baumgart, D. C. 2009. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Deutsches Arzteblatt international*, 106, 123-33.
- [3] Ben-Horin, S., Kopylov, U. & Chowers, Y. 2014. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity reviews*, 13, 24-30.
- [4] Bender, R., Schwenke, C., Schmoor, C., et al. 2012. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen. Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/12-03-07_Gemeinsame_Stellungnahme_IQWiG_GMDs_IBS-DR_zum_indirekten_Vergleich.pdf [Aufgerufen am 28.05.2014].
- [5] Bertsias, G., Ioannidis, J. P., Boletis, J., et al. 2008. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Annals of the rheumatic diseases*, 67, 195-205.
- [6] Best, W. R., Beckett, 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.
- [7] Best, W. R., Beckett, J. M. & Singleton, J. W. 1979. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). *Gastroenterology*, 77, 843-6.
- [8] Best, W. R. 2006. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflammatory bowel diseases*, 12, 304-10.
- [9] Billioud, V., Sandborn, W. J. & Peyrin-Biroulet, L. 2011. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *The American journal of gastroenterology*, 106, 674-84.
- [10] Braegger, C. P., Nicholls, S., Murch, S. H., et al. 1992. Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *Lancet*, 339, 89-91.
- [11] Brazier, J., Jones, N. & Kind, P. 1993. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 2, 169-80.

- [12] 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.
- [13] Brozek, J. L., Guyatt, G. H. & Schunemann, H. J. 2006. How a well-grounded minimal important difference can enhance transparency of labelling claims and improve interpretation of a patient reported outcome measure. *Health and quality of life outcomes*, 4, 69.
- [14] Bundesministerium der Justiz. 1988. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist. Verfügbar: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [15] Bundesministerium der Justiz. 2010. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist. Verfügbar: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [16] Chiu, Y. L., Rubin, D. T., Vermeire, S., et al. 2013. Serum adalimumab concentration and clinical remission in patients with Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 19, 1112-22.
- [17] CHMP. 2008. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's disease. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003214.pdf [Aufgerufen am 28.04.2014].
- [18] Cleynen, I. & Vermeire, S. 2012. Paradoxical inflammation induced by anti-TNF agents in patients with IBD. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 9, 496-503.
- [19] clinicaltrials.gov. 2013a. NCT00790933 - C13008 - Titel: An Open-label Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease [Online]. clinicaltrials.gov. Adresse: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790933> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [20] clinicaltrials.gov. 2013b. NCT01224171 - C13011 - Titel: Study of Vedolizumab in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease [Online]. clinicaltrials.gov. Adresse: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224171> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [21] clinicaltrials.gov. 2013c. NCT00783692 - C13007 - Titel: Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease [Online]. clinicaltrials.gov. Adresse: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783692> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [22] clinicaltrials.gov. 2014a. NCT00445432 - Studie M06-837 Titel: A Study of Adalimumab for the Maintenance of Clinical Remission in Japanese Subjects With Crohn's Disease [Online]. clinicaltrials.gov. Adresse: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445432> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [23] clinicaltrials.gov. 2014b. NCT00445939 - Studie M04-729. Titel: A Study of Adalimumab for the Induction of Clinical Remission in Japanese Subjects With Crohn's Disease [Online]. clinicaltrials.gov. Adresse: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445939> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [24] clinicaltrials.gov. 2014c. NCT00055497 - CLASSIC II - Titel: Remission in Subjects With Crohn's Disease, 1 Year Phase [Online]. clinicaltrials.gov. Adresse: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00055497> [Aufgerufen am 03.06.2014].

- [25] clinicaltrials.gov. 2014d. NCT00055523 - CLASSIC I - Titel: A Study of the Human Anti-TNF Antibody Adalimumab for the Induction of Clinical Remission in Subjects With Crohn's Disease [Online]. clinicaltrials.gov. Adresse: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00055523> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [26] clinicaltrials.gov. 2014e. NCT00077779 - CHARM - Titel: Adalimumab for the Induction and Maintenance of Clinical Remission in Subjects With Crohn's Disease [Online]. clinicaltrials.gov. Adresse: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077779> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [27] 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.
- [28] Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., et al. 2009a. Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial. *American Journal of Gastroenterology*, 104, 1170-9.
- [29] Colombel, J. F., Schwartz, D. A., Sandborn, W. J., et al. 2009b. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut*, 58, 940-8.
- [30] Cunliffe, R. N. & Scott, B. B. 2002. Review article: monitoring for drug side-effects in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 16, 647-62.
- [31] 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].
- [32] Da Silva, J. A., Jacobs, J. W., Kirwan, J. R., et al. 2006. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Annals of the rheumatic diseases*, 65, 285-93.
- [33] de Boer, A. G., van Lanschot, J. J., Stalmeier, P. F., et al. 2004. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 13, 311-20.
- [34] Dr. Falk Pharma GmbH. 2012. Fachinformation Azafalk 75 mg Filmtabletten, Azafalk 100 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2012. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [35] Ellert, U. & Kurth, B. M. 2004. Methodological views on the SF-36 summary scores based on the adult German population. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 47, 1027-32.
- [36] EMA. 2007. Scientific discussion Humira/Trudexa (Adalimumab). Procedure number: EMEA/H/C/481-482/II/33. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000481/WC500050875.pdf [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [37] EMA. 2012. Assessment report Humira (adalimumab). Procedure No.: EMEA/H/C/000481/II/0094. Variation assessment report as adopted by the CHMP with all information of a commercially confidential nature deleted. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000481/WC500133080.pdf [Aufgerufen am 03.06.2014].

- [38] EMA 2013. Rapporteur day 80 critical assessment report - Clinical aspects. Vedolizumab Takeda - Vedolizumab. EMEA/H/C/2792. Applicant: Takeda Pharma A/S.
- [39] EU-CTR. 2014a. 2008-002783-33 - C13007 - Titel: *A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by MLN0002 in Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease* [Online]. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002783-33 [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [40] EU-CTR. 2014b. 2008-002784-14 - C13008 - Titel: *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* [Online]. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002784-14 [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [41] EU-CTR. 2014c. 2009-016488-12 - C13011 - Titel: *A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction of Clinical Response and Remission by Vedolizumab in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease* [Online]. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016488-12 [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [42] Faubion, W. A., Jr., Loftus, E. V., Jr., Harmsen, W. S., et al. 2001. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*, 121, 255-60.
- [43] FDA. 2007. Center for Drug Evaluation and Research - Approval Package for: Application Number 125057 / S-0089 Humira (Adalimumab). Verfügbar: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/bla/2007/125057_S0089.pdf [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [44] Feagan, B. G., Panaccione, R., Sandborn, W. J., et al. 2008. Effects of Adalimumab Therapy on Incidence of Hospitalization and Surgery in Crohn's Disease: Results From the CHARM Study. *Gastroenterology*, 135, 1493-1499.
- [45] Fedyk, E. R., Wyant, T., Yang, L. L., et al. 2012. Exclusive antagonism of the alpha4 beta7 integrin by vedolizumab confirms the gut-selectivity of this pathway in primates. *Inflammatory bowel diseases*, 18, 2107-19.
- [46] G-BA. 2013. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis vom 19. September 2013. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1817/2013-09-19_AM-RL-VI_OLU-Mycophenolat_BAnz.pdf [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [47] G-BA 2014a. 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.
- [48] G-BA. 2014b. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. März 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 07.05.2014 B1 in Kraft getreten am 8. Mai 2014. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf [Aufgerufen am 11.06.2014].
- [49] Guyatt, G., Mitchell, A., Irvine, E. J., et al. 1989. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 96, 804-10.

- [50] 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.
- [51] Harvey, R. F. & Bradshaw, J. M. 1980. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*, 1, 514.
- [52] 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.
- [53] Hoivik, M. L., Moum, B., Solberg, I. C., et al. 2012. Health-related quality of life in patients with ulcerative colitis after a 10-year disease course: results from the IBSEN study. *Inflammatory bowel diseases*, 18, 1540-9.
- [54] ICTRP. 2014a. *EUCTR2008-002784-14-EE - C13008 - Titel: An Open-label Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease* [Online]. ICTRP. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-002784-14-EE> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [55] ICTRP. 2014b. *EUCTR2008-002783-33-ES - C13007 - Titel: A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by MLN0002 in Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease.* [Online]. ICTRP. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-002783-33-ES> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [56] ICTRP. 2014c. *EUCTR2009-016488-12-NL - C13011 - Titel: A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction of Clinical Response and Remission by Vedolizumab in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease* [Online]. ICTRP. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016488-12-NL> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [57] ICTRP. 2014d. *NCT00077779 - CHARM - Titel: Adalimumab for the Induction and Maintenance of Clinical Remission in Subjects With Crohn's Disease* [Online]. ICTRP. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00077779> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [58] ICTRP. 2014e. *NCT00055523 - CLASSIC I - Titel: A Study of the Human Anti-TNF Antibody Adalimumab for the Induction of Clinical Remission in Subjects With Crohn's Disease* [Online]. ICTRP. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00055523> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [59] ICTRP. 2014f. *NCT00055497 - CLASSIC II - Titel: Remission in Subjects With Crohn's Disease, 1 Year Phase* [Online]. ICTRP. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00055497> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [60] ICTRP. 2014g. *NCT00445939 - Studie M04-729. Titel: A Study of Adalimumab for the Induction of Clinical Remission in Japanese Subjects With Crohn's Disease* [Online]. ICTRP. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00445939> [Aufgerufen am 03.06.2014].

- [61] ICTRP. 2014h. *NCT00445432 - Studie M06-837. Titel: A Study of Adalimumab for the Maintenance of Clinical Remission in Japanese Subjects With Crohn's Disease* [Online]. ICTRP. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00445432> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [62] ICTRP. 2014i. *NCT01224171 - C13011- Titel: Study of Vedolizumab in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease* [Online]. ICTRP. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01224171> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [63] IQWiG. 2013a. Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis. Abschlussbericht. Auftrag 10-01, Version 1.0, Stand: 28.06.2013. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A10-01_Abschlussbericht_Biologika-Zweitlinientherapie-bei-rheumatoider-Arthritis.pdf [Aufgerufen am 11.06.2014].
- [64] IQWiG. 2013b. Allgemeine Methoden Version 4.1 vom 28.11.2013. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf [Aufgerufen am 23.04.2014].
- [65] Irvine, E. J. 1993. Quality of Life-measurement in inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement*, 199, 36-9.
- [66] Irvine, E. J., Feagan, B. G. & Wong, C. J. 1996a. Does self-administration of a quality of life index for inflammatory bowel disease change the results? *J Clin Epidemiol*, 49, 1177-85.
- [67] Irvine, E. J., Zhou, Q. & Thompson, A. K. 1996b. The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. CCRPT Investigators. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial. *The American journal of gastroenterology*, 91, 1571-8.
- [68] Irvine, E. J. 2008. Quality of life of patients with ulcerative colitis: past, present, and future. *Inflammatory bowel diseases*, 14, 554-65.
- [69] Janke, K. H., Klump, B., Steder-Neukamm, U., et al. 2006. Validierung der Deutschen Version (Kompetenznetz "Chronisch entzündliche Darmerkrankungen") des Inflammatory Bowel Disease Questionnaire. *Psychother Psych Med*, 56, 1-8.
- [70] Kamm, M. A., Hanauer, S. B., Panaccione, R., et al. 2011. Adalimumab sustains steroid-free remission after 3 years of therapy for Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 34, 306-17.
- [71] Karmiris, K., Paintaud, G., Noman, M., et al. 2009. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 137, 1628-40.
- [72] König, H. H., Ulshofer, A., Gregor, M., et al. 2002. Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 14, 1205-15.
- [73] 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.
- [74] Loftus, E. V., Feagan, B. G., Colombel, J. F., et al. 2008. Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with Crohn's disease: patient-reported outcomes of the CHARM trial.[Erratum appears in Am J Gastroenterol. 2009 Jul;104(7):1894]. *American Journal of Gastroenterology*, 103, 3132-41.

- [75] MacDonald, T. T., Hutchings, P., Choy, M. Y., et al. 1990. Tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma production measured at the single cell level in normal and inflamed human intestine. *Clinical and experimental immunology*, 81, 301-5.
- [76] Maser, E. A., Villela, R., Silverberg, M. S., et al. 2006. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 4, 1248-54.
- [77] McHorney, C. A., Ware, J. E., Jr. & Raczek, A. E. 1993. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical care*, 31, 247-63.
- [78] McHorney, C. A., Ware, J. E., Jr., Lu, J. F., et al. 1994. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Medical care*, 32, 40-66.
- [79] Meissner, K. & Linde, K. 2013. Expertise für die Bundesärztekammer - Krankheitsspezifische Ausprägung von Placeboeffekten. Verfügbar: <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Placeboeffekte-Linde.pdf> [Aufgerufen am 18.06.2014].
- [80] Millennium Pharmaceuticals Inc. 2012a. 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.
- [81] Millennium Pharmaceuticals Inc. 2012b. Report on Deviations From CHMP Guideline on the Development of New Medicinal Products for the Treatment of Crohn's Disease (Effective February 2009) in Study C13007.
- [82] Millennium Pharmaceuticals Inc. 2012c. FINAL CLINICAL STUDY REPORT C13011 - A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction of Clinical Response and Remission by Vedolizumab in Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease.
- [83] Millennium Pharmaceuticals Inc. 2012d. 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.
- [84] Millennium Pharmaceuticals Inc. 2012e. FINAL CLINICAL STUDY REPORT C13013 - A Phase 1, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Single Dose Study in Healthy Subjects to Determine the Immune Response to Systemic and Mucosal Antigenic Challenge in the Presence of Vedolizumab.
- [85] Millennium Pharmaceuticals Inc. 2014. Zusatzanalysen zur Studie C13007 - "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" und zur Studie C13011 - "A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction of Clinical Response and Remission by Vedolizumab in Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease".
- [86] Mitchell, A., Guyatt, G., Singer, J., et al. 1988. Quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of clinical gastroenterology*, 10, 306-10.
- [87] Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., et al. 2010. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Bmj*, 340, c869.

- [88] Monteleone, G. & Caprioli, F. 2010. T-cell-directed therapies in inflammatory bowel diseases. *Clinical science*, 118, 707-15.
- [89] 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.
- [90] 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].
- [91] Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H. K., et al. 2009. Kapitel 1.5.8.2.3.1 Immunsuppressiva, Immunmodulatoren und Immunbiologika und Kapitel 13.4 Immunsuppressiva. *Mutschler Arzneimittelwirkungen - Pharmakologie, Klinische Pharmakologie, Toxikologie*. 267-271, 974-981.
- [92] onkopedia. 2010. onkopedia leitlinien - Primäre Myelofibrose (PMF). Leitlinie. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/primaere-myelofibrose-pmf/prima-re-myelofibrose-pmf.pdf> [Aufgerufen am 25.04.2014].
- [93] Ordas, I., Mould, D. R., Feagan, B. G., et al. 2012. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 91, 635-46.
- [94] Pallis, A. G., Mouzas, I. A. & Vlachonikolis, I. G. 2004. The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies. *Inflammatory bowel diseases*, 10, 261-9.
- [95] Panaccione, R., Colombel, J. F., Sandborn, W. J., et al. 2010. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 31, 1296-309.
- [96] Panaccione, R., Colombel, J. F., Sandborn, W. J., et al. 2013. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 38, 1236-47.
- [97] Parikh, A., Fox, I., Leach, T., et al. 2013. Long-term clinical experience with vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 19, 1691-9.
- [98] PharmNet.Bund. 2014a. 2008-002783-33 - 85301 C13007 - Titel: 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 [Online]. PharmNet.Bund. Adresse: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [99] PharmNet.Bund. 2014b. 2009-016488-12 - 122701 C13011, NCT01224171 - Titel: A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction of Clinical Response and Remission by Vedolizumab in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease [Online]. PharmNet.Bund. Adresse: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [100] PharmNet.Bund. 2014c. 2008-002784-14 - 87301 C13008, NCT00790933 - Titel: 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 [Online]. PharmNet.Bund. Adresse: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> [Aufgerufen am 03.06.2014].

- [101] Present, D. H. 2000. How to do without steroids in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 6, 48-57; discussion 58.
- [102] Rabin, R. & de Charro, F. 2001. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine*, 33, 337-43.
- [103] Revicki, D. A., Cella, D., Hays, R. D., et al. 2006. Responsiveness and minimal important differences for patient reported outcomes. *Health and quality of life outcomes*, 4, 70.
- [104] Rhen, T. & Cidlowski, J. A. 2005. Antiinflammatory action of glucocorticoids-new mechanisms for old drugs. *The New England journal of medicine*, 353, 1711-23.
- [105] Rubin, D. T., Mulani, P., Chao, J., et al. 2012. Effect of adalimumab on clinical laboratory parameters in patients with Crohn's disease: results from the CHARM trial. *Inflammatory bowel diseases*, 18, 818-25.
- [106] Rutgeerts, P., Sandborn, W. J., Feagan, B. G., et al. 2005. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*, 353, 2462-76.
- [107] 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.
- [108] Sandborn, W. J., Hanauer, S. B., Rutgeerts, P., et al. 2007a. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*, 56, 1232-9.
- [109] Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., Enns, R., et al. 2007b. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial.[Summary for patients in Ann Intern Med. 2007 Jun 19;146(12):I20; PMID: 17470825]. *Annals of internal medicine*, 146, 829-38.
- [110] Sandborn, W. J., Colombel, J. F., Schreiber, S., et al. 2011. Dosage adjustment during long-term adalimumab treatment for Crohn's disease: clinical efficacy and pharmacoeconomics. *Inflammatory bowel diseases*, 17, 141-51.
- [111] Sandborn, W. J., Van Assche, G., Reinisch, W., et al. 2012. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 142, 257-65.e3.
- [112] Sandborn, W. J., Colombel, J. F., D'Haens, G., et al. 2013a. Association of baseline C-reactive protein and prior anti-tumor necrosis factor therapy with need for weekly dosing during maintenance therapy with adalimumab in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Curr Med Res Opin*, 29, 483-93.
- [113] Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Rutgeerts, P., et al. 2013b. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine*, 369, 711-21.
- [114] Schreiber, S., Nikolaus, S., Hampe, J., et al. 1999. Tumour necrosis factor alpha and interleukin 1beta in relapse of Crohn's disease. *Lancet*, 353, 459-61.
- [115] Schreiber, S., Reinisch, W., Colombel, J. F., et al. 2013. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*, 7, 213-21.
- [116] Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D., et al. 2010. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Bmj*, 340, c332.
- [117] Soler, D., Chapman, T., Yang, L. L., et al. 2009. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in

- development for inflammatory bowel diseases. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 330, 864-75.
- [118] Soukup, V., Horacek, I. & Cerny, R. 2013. Development and evolution of the vertebrate primary mouth. *Journal of anatomy*, 222, 79-99.
- [119] 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/Publikationen/Gesundheitswesen-aktuell-2012/13-Stallmach-Marschall-2012.property=Data.pdf> [Aufgerufen am 30.05.2014].
- [120] Stange, E. F., Travis, S. P., Vermeire, S., et al. 2008. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & colitis*, 2, 1-23.
- [121] Stark, R. G., Reitmeir, P., Leidl, R., et al. 2010. Validity, reliability, and responsiveness of the EQ-5D in inflammatory bowel disease in Germany. *Inflammatory bowel diseases*, 16, 42-51.
- [122] Takeda 2013. Vedolizumab - Responses to CHMP Day 120 List of Questions: Clinical Aspects.
- [123] Takeda 2014. Fachinformation ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2014.
- [124] Takeda Pharma A/S 2013. Centralised Marketing Authorisation Application (MAA) - Section 2.5 Clinical Overview.
- [125] Takeda Pharmaceuticals. 2013. Vedolizumab Question and Answer- Joint GIDAC and DSRMAC Meeting December 9, 2013. Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/GastrointestinalDrugsAdvisoryCommittee/UCM378754.pdf> [Aufgerufen am 11.06.2014].
- [126] Townsend, H. B. & Saag, K. G. 2004. Glucocorticoid use in rheumatoid arthritis: benefits, mechanisms, and risks. *Clinical and experimental rheumatology*, 22, 77-82.
- [127] 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.
- [128] 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.
- [129] 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.
- [130] Van Staa, T. P., Leufkens, H. G., Abenhaim, L., et al. 2000. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 15, 993-1000.
- [131] Walsh, L. J., Wong, C. A., Osborne, J., et al. 2001. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax*, 56, 279-84.

- [132] Walters, T. D., Steinhart, A. H., Bernstein, C. N., et al. 2011. Validating Crohn's disease activity indices for use in assessing postoperative recurrence. *Inflammatory bowel diseases*, 17, 1547-56.
- [133] Ware, J. E., Jr. & Sherbourne, C. D. 1992. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*, 30, 473-83.
- [134] Watanabe, M., Hibi, T., Lomax, K. G., et al. 2012. Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in Japanese patients with Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*, 6, 160-73.
- [135] Wei, L., MacDonald, T. M. & Walker, B. R. 2004. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Annals of internal medicine*, 141, 764-70.
- [136] Wenzl, H. H., Reinisch, W., Jahnel, J., et al. 2004. Austrian infliximab experience in Crohn's disease: a nationwide cooperative study with long-term follow-up. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 16, 767-73.
- [137] Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*, 94, 451-5.
- [138] 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.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden ArzneimittelTabelle 4-91: Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
April 2014

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.05.2014
Zeitsegment	April 2014
Suchfilter	Es wurden keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	vedolizumab.mp.	5
2	MLN0002.mp.	1
3	MLN-0002.mp.	0
4	LDP-02.mp.	0
5	LDP02.mp.	0
6	MLN02.mp.	1
7	MLN-02.mp.	1
8	MLN002.mp.	0
9	MLN-002.mp.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	8

Tabelle 4-92: Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2014 May 16

Datenbankname EMBASE
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 19.05.2014
Zeitsegment 1947 bis 16.05.2014
Suchfilter Es wurden keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp vedolizumab/	254
2	vedolizumab.mp.	258
3	MLN0002*.mp.	25
4	MLN-0002*.mp.	32
5	LDP-02*.mp.	87
6	LDP02*.mp.	1
7	MLN02*.mp.	34
8	MLN-02*.mp.	196
9	MLN-002*.mp.	7
10	MLN002*.mp.	0
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	434
12	limit 11 to human	416

Tabelle 4-93: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) without Revisions 1946 to May Week 1 2014

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.05.2014
Zeitsegment	1946 bis Mai 2014, Woche 1
Suchfilter	Es wurden keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	vedolizumab.mp.	33
2	MLN0002.mp.	3
3	MLN-0002.mp.	1
4	LDP-02.mp.	7
5	LDP02.mp.	0
6	MLN02.mp.	12
7	MLN-02.mp.	10
8	MLN002.mp.	0
9	MLN-002.mp.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	56

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-94: Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2014

Datenbankname Cochrane
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 20.05.2014
Zeitsegment April 2014
Suchfilter Es wurden keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Crohn disease/	768
2	Morbus Crohn*.mp.	39
3	Crohn's disease*.mp.	1047
4	Crohn disease*.mp.	893
5	regional enteritis*.mp.	2
6	Enteritis regional*.mp.	0
7	Ileitis regional*.mp.	0
8	Ileitis terminal*.mp.	2
9	regional ileitis*.mp.	2
10	terminal ileitis*.mp.	1
11	colitis granulomatous*.mp.	0
12	granulomatous colitis*.mp.	0
13	granulomatous enteritis*.mp.	0
14	Enterocolitis regional*.mp.	0
15	enteritis granulomatous*.mp.	0
16	regional enterocolitis*.mp.	0
17	cleron disease*.mp.	0

18	ileocolitis*.mp.	20
19	crohn*.mp.	1220
20	crohn's enteritis*.mp.	0
21	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	1221
22	Humira*.mp.	6
23	Trudexa*.mp.	0
24	adalimumab*.mp.	303
25	D2E7.mp.	9
26	22 or 23 or 24 or 25	308
27	21 and 26	34

Tabelle 4-95: Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2014 May 19

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	20.05.2014
Zeitsegment	1947 bis 19.05.2014
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Crohn disease/	58897
2	Morbus Crohn*.mp.	1209
3	Crohn's disease*.mp.	44388
4	Crohn disease*.mp.	60769
5	regional enteritis*.mp.	1457
6	Enteritis regional*.mp.	342
7	Ileitis regional*.mp.	628
8	Ileitis terminal*.mp.	118
9	regional ileitis*.mp.	479
10	terminal ileitis*.mp.	564
11	colitis granulomatous*.mp.	14
12	granulomatous colitis*.mp.	585
13	granulomatous enteritis*.mp.	149
14	Enterocolitis regional*.mp.	16
15	enteritis granulomatous*.mp.	6
16	regional enterocolitis*.mp.	57
17	cleron disease*.mp.	0

18	crohn*.mp.	67424
19	ileocolitis*.mp.	608
20	crohn's enteritis*.mp.	23
21	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	68400
22	exp adalimumab/	15124
23	Humira*.mp.	2224
24	Trudexa*.mp.	28
25	adalimumab*.mp.	15361
26	D2E7.mp.	47
27	22 or 23 or 24 or 25 or 26	15386
28	21 and 27	4310
29	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1109267
30	28 and 29	1085
31	limit 30 to human	1036

Tabelle 4-96: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) without Revisions 1946 to May Week 1 2014

Datenbankname MEDLINE
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 20.05.2014
Zeitsegment 1946 bis Mai 2014, Woche 1
Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-
 Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
 (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Crohn disease/	29670
2	Morbus Crohn*.mp.	781
3	Crohn's disease*.mp.	26519
4	Crohn disease*.mp.	30192
5	regional enteritis*.mp.	788
6	Enteritis regional*.mp.	314
7	Ileitis regional*.mp.	639
8	Ileitis terminal*.mp.	69
9	regional ileitis*.mp.	215
10	terminal ileitis*.mp.	331
11	colitis granulomatous*.mp.	6
12	granulomatous colitis*.mp.	315
13	granulomatous enteritis*.mp.	116
14	Enterocolitis regional*.mp.	11
15	enteritis granulomatous*.mp.	2
16	regional enterocolitis*.mp.	33
17	cleron disease*.mp.	0
18	ileocolitis*.mp.	358

19	crohn*.mp.	37360
20	crohn's enteritis*.mp.	12
21	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	37776
22	Humira*.mp.	106
23	Trudexa*.mp.	0
24	adalimumab*.mp.	3192
25	D2E7.mp.	23
26	22 or 23 or 24 or 25	3214
27	21 and 26	682
28	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	570377
29	27 and 28	97
30	limit 29 to human	97

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-97: Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2014

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.05.2014
Zeitsegment	April 2014
Suchfilter	Es wurden keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	vedolizumab.mp.	5
2	MLN0002.mp.	1
3	MLN-0002.mp.	0
4	LDP-02.mp.	0
5	LDP02.mp.	0
6	MLN02.mp.	1
7	MLN-02.mp.	1
8	MLN002.mp.	0
9	MLN-002.mp.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	8

Tabelle 4-98: Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2014 May 16

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.05.2014
Zeitsegment	1947 bis 16.05.2014
Suchfilter	Es wurden keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp vedolizumab/	254
2	vedolizumab.mp.	258
3	MLN0002*.mp.	25
4	MLN-0002*.mp.	32
5	LDP-02*.mp.	87
6	LDP02*.mp.	1
7	MLN02*.mp.	34
8	MLN-02*.mp.	196
9	MLN-002*.mp.	7
10	MLN002*.mp.	0
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	434
12	limit 11 to human	416

Tabelle 4-99: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) without Revisions 1946 to May Week 1 2014

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.05.2014
Zeitsegment	1946 bis Mai 2014, Woche 1
Suchfilter	Es wurden keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	vedolizumab.mp.	33
2	MLN0002.mp.	3
3	MLN-0002.mp.	1
4	LDP-02.mp.	7
5	LDP02.mp.	0
6	MLN02.mp.	12
7	MLN-02.mp.	10
8	MLN002.mp.	0
9	MLN-002.mp.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	56

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	20.05.2014
Suchstrategie	Vedolizumab OR MLN0002 OR MLN02 OR LDP02 [Intervention]
Treffer	10

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	20.05.2014
Suchstrategie	Vedolizumab OR MLN0002 OR LDP-02 OR MLN02 [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Treffer	13

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	21.05.2014
Suchstrategie	Vedolizumab OR MLN0002 OR LDP-02 [Intervention]
Treffer	4

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	20.05.2014
Suchstrategie	?Vedolizumab? ODER ?MLN0002? ODER ?LDP-02? [Active substance]
Treffer	4

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister clinicaltrials.gov
Internetadresse <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>
Datum der Suche 20.05.2014
Suchstrategie (regional enteritis OR Enteritis regional OR Ileitis regional OR Ileitis terminal OR colitis granulomatous OR granulomatous colitis OR granulomatous enteritis OR enterocolitis regional OR enteritis granulomatous OR ileocolitis OR crohn*) [Condition] AND (Humira OR Trudexa OR Adalimumab OR D2E7) [Intervention] [Phase 1,2,3,4]
Treffer 34

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 21.05.2014
Suchstrategie (Crohn disease OR Morbus Crohn OR Crohn's disease OR regional enteritis OR Ileitis regional OR Ileitis terminal OR regional ileitis OR terminal ileitis OR granulomatous colitis OR granulomatous enteritis OR crohn) [Condition] AND (Humira OR adalimumab OR D2E7) [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Treffer 53

Studienregister EU Clinical Trials Register
Internetadresse <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
Datum der Suche 21.05.2014
Suchstrategie ((Crohn disease) OR (Morbus Crohn) OR (Crohn's disease) OR (regional enteritis) OR (Enteritis regional) OR (Ileitis regional) OR (Ileitis terminal) OR (regional ileitis) OR (terminal ileitis) OR (colitis granulomatous) OR (granulomatous colitis) OR (granulomatous enteritis) OR (enterocolitis regional) OR (enteritis granulomatous) OR (regional enterocolitis) OR (ileocolitis) OR (crohn) OR (crohn's enteritis)) AND (Humira OR adalimumab OR D2E7)
Treffer 37

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	21.05.2014
Suchstrategie	Crohn [Medical Condition] AND ?adalimumab? [Active Substance]
Treffer	3

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister clinicaltrials.gov
Internetadresse <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>
Datum der Suche 20.05..2014
Suchstrategie Vedolizumab OR MLN0002 OR MLN02 OR LDP02 [Intervention]
Treffer 10

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 20.05.2014
Suchstrategie Vedolizumab OR MLN0002 OR LDP-02 OR MLN02
[Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Treffer 13

Studienregister EU Clinical Trials Register
Internetadresse <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
Datum der Suche 21.05.2014
Suchstrategie Vedolizumab OR MLN0002 OR LDP-02 [Intervention]
Treffer 4

Studienregister PharmNet.Bund
Internetadresse <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
Datum der Suche 20.05.2014
Suchstrategie ?Vedolizumab? ODER ?MLN0002? ODER ?LDP-02? [Active
substance]
Treffer 4

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Publikationen im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

#	Volltext	Ausschlussgrund
[1]	Anonymous 2008a. Adalimumab: new indication. Severe Crohn's disease: a second TNF alpha antagonist, subcutaneous administration. Prescrire Int, 17, 137.	keine RCT
[2]	Colombel, J. F., Rutgeerts, P. J., Sandborn, W. J., et al. 2014. Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 12, 414-422.e5.	andere Patientenpopulation (nur Patienten mit Ileokolitis und Ulzerationen)
[3]	Matsui, T. 2008. Maintenance treatment by anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody in Crohn's disease - Long-term effects and safety. [Japanese]. Japanese Journal of Gastroenterology, 105, 649-658.	keine RCT, Reviewartikel
[4]	Rutgeerts, P., Van Assche, G., Sandborn, W. J., et al. 2012. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's Disease: Data from the EXTEND trial. Gastroenterology, 142, 1102-1111.e2.	andere Patientenpopulation (nur Patienten mit Ileokolitis und Ulzerationen)
[5]	Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., Enns, R., et al. 2007. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial.[Summary for patients in Ann Intern Med. 2007 Jun 19;146(12):I20; PMID: 17470825]. Annals of internal medicine, 146, 829-38.	unklar, ob es sich bei mehr als 80 % der Patienten um Patienten handelte, die gemäß der Zulassung die höhere Dosierung (Induktion mit 160 und 80 mg Adalimumab) brauchten (Patienten, bei denen ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist)
[6]	Yapali, S. & Hamzaoglu, H. O. 2007. Anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. Annals of Gastroenterology, 20, 48-53.	Reviewartikel

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurden keine Publikationen im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
[1]	NCT00619489	Long Term Safety of MLN0002 in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619489	andere Dosierung (mg/kg Körpergewicht)
[2]	NCT02039505	Phase III Study of MLN0002 (300 mg) in the Treatment of Ulcerative Colitis. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039505	andere Patientenpopulation (Colitis ulcerosa)
[3]	NCT02038920	Phase III Study of MLN0002 (300 mg) in Treatment of Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02038920	noch keine Ergebnisse verfügbar
[4]	NCT01981616	Immune Response to Systemic and Mucosal Antigenic Challenge in the Presence of Vedolizumab. clinicaltrials.gov. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981616	andere Patientenpopulation (gesunde Erwachsene)
[5]	NCT00790933	An Open-label Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790933	keine RCT
[6]	NCT01177228	Study of MLN0002 Following Multiple Intravenous Doses in Patients With Ulcerative Colitis. clinicaltrials.gov. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177228	andere Dosierung (mg/kg Körpergewicht)
[7]	NCT00655135	Phase 2 Study of the Safety and Efficacy of LDP-02 in Mildly to Moderately Active Crohn's Patients. clinicaltrials.gov. 2008. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655135	andere Dosierung (mg/kg Körpergewicht, nur zwei Dosen insgesamt)
[8]	NCT00783718	Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. clinicaltrials.gov. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783718	andere Patientenpopulation (Colitis ulcerosa)
WHO ICTRP			
[9]	EU-CTR2008-002782-32-ES	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by MLN0002 in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis Estudio multicéntrico, ciego, controlado con placebo, aleatorizado, de fase 3, sobre la inducción y el mantenimiento de la respuesta clínica y la remisión con MLN0002, en pacientes con colitis ulcerosa moderada o grave. ICTRP. 2014 Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EU-CTR2008-002782-32-ES	andere Patientenpopulation (Colitis ulcerosa)
[10]	CTRI/2009/09	Study of MLN0002 in Patients With Moderate to	andere Patientenpopulation

#	ID	Titel	Ausschlussgrund
	1/000128	Severe Ulcerative Colitis. ICTRP. 2014 Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000128	(Colitis ulcerosa)
[11]	NCT02038920	Phase III Study of MLN0002 (300 mg) in Treatment of Crohn's Disease. ICTRP. 2014 Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02038920	noch keine Ergebnisse verfügbar
[12]	NCT01981616	Immune Response to Systemic and Mucosal Antigenic Challenge in the Presence of Vedolizumab. ICTRP. 2014 Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01981616	andere Patientenpopulation (gesunde Erwachsene)
[13]	NCT01577758	Phase 1 Study of MLN0264 in Adult Patients With Advanced Gastrointestinal Malignancies Expressing Guanylyl Cyclase C. ICTRP. 2014 Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01577758	andere Intervention
[14]	NCT01177228	Study of MLN0002 Following Multiple Intravenous Doses in Patients With Ulcerative Colitis . ICTRP. 2014 Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01177228	andere Dosierung (mg/kg Körpergewicht)
[15]	NCT00655135	Phase 2 Study of the Safety and Efficacy of LDP-02 in Mildly to Moderately Active Crohn's Patients. ICTRP. 2014 Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00655135	andere Dosierung (mg/kg Körpergewicht)
[16]	NCT00619489	Long Term Safety of MLN0002 in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. ICTRP. 2014 Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00619489	andere Dosierung (mg/kg Körpergewicht)
[17]	EU-CTR2008-002784-14-EE	"An Open-label Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease". ICTRP. 2014 Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EU-CTR2008-002784-14-EE	keine RCT
[18]	NCT00783718	Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00783718	andere Patientenpopulation (Colitis ulcerosa)
EU-CTR			
[19]	2008-002784-14	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. EU-CTR. 2014 Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002784-	keine RCT

#	ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>14</u>	
[20]	2008-002782-32	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by MLN0002 in Patients with Moderate to Severe Ulcerative C.... EU-CTR. 2014 Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002782-32	andere Patientenpopulation
PharmNet.Bund			
[21]	2008-002784-14 - 87301 C13008, NCT00790933	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. PharmNet.Bund. 2014. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	keine RCT
[22]	2008-002782-32 - 85401 C13006	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 Ulcerative Colitis. PharmNet.Bund. 2014. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	andere Patientenpopulation (Colitis ulcerosa)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

#	ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
[1]	NCT01564823	Adalimumab on Preventing Post-surgical Recurrence on Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01564823	andere Intervention (Metronidazol+Azathioprin vs. Metronidazol+Adalimumab)
[2]	NCT00409682	Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00409682	andere Patientenpopulation (pädiatrisch)
[3]	NCT01958827	A Study of Adalimumab After Dose Escalation in Japanese Subjects With Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958827	keine RCT, Einschluss von Patienten <18 Jahren
[4]	NCT00736983	Adalimumab in Combination With Ciprofloxacin/Placebo Treatment of Perianal Fistulas in Crohn's. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00736983	anderer Komparator (Ciprofloxacin)
[5]	NCT00348283	Effects of Adalimumab on Mucosal Healing in Subjects With Crohn's Disease Involving the Colon. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00348283	Patientenpopulation nicht mit Population in Vedolizumab-Studien vergleichbar (nur Patienten mit Ileokolitis und Ulcerationen)
[6]	NCT00409617	Study of Adalimumab Treatment for Induction and Maintenance of Clinical Remission in Subjects With Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00409617	keine RCT
[7]	NCT01986127	Adalimumab Intralesional in Intestinal Strictures of Crohn's Disease Patients. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986127	andere Patientenpopulation (Patienten mit Stenosen)
[8]	NCT01562951	Assessment of Mucosal Activity to Improve the Prognosis of Patients With Crohn's Disease Treated With Immunosuppressants. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562951	andere Patientenpopulation (Patienten in Remission oder mit leichter Krankheitsaktivität), keine Ergebnisse verfügbar (Studie läuft noch)
[9]	NCT02015793	Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Two Treatment Modules in Chinese Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015793	anderer Komparator (Adalimumab Standard-Einstiegsdosis vs. niedrige Einstiegsdosis)
[10]	NCT01070303	Remission in Subjects With Crohn's Disease,	keine RCT

#	ID	Titel	Ausschlussgrund
		Open Label Extension. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01070303	
[11]	NCT00195715	Long-term Safety and Tolerability Study of Adalimumab in Subjects With Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195715	keine RCT
[12]	NCT02065570	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Two Drug Regimens in Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02065570	anderer Komparator (Adalimumab hohe Einstiegsdosis vs. Standard-Einstiegsdosis)
[13]	NCT00427921	Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Canadian Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease (ACCESS). clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00427921	keine RCT
[14]	NCT01275508	Safety and Tolerability of FITC-Adalimumab Administration During Confocal Laser Endomicroscopy of the Gut. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01275508	keine RCT
[15]	NCT01674413	Calprotectin-Directed Humira® Maintenance Therapy (CADHUM). clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674413	andere Patientenpopulation (Patienten in Remission)
[16]	NCT01629628	Adalimumab for the Management of Post-operative Crohn's Disease (CD). clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01629628	Patientenpopulation nicht mit der Population in Vedolizumab-Studien vergleichbar (post-operativ), anderer Komparator (6-Mercaptopurin)
[17]	NCT01556672	Adalimumab-psoriasis and Small Bowel Lesions. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01556672	keine RCT, andere Patientenpopulation (Patienten mit Plaque Psoriasis)
[18]	NCT00686374	Efficacy and Long Term Safety of Adalimumab in Pediatric Subjects Who Have Demonstrated Clinical Response in M06-806. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686374	keine RCT, andere Patientenpopulation (pädiatrisch)
[19]	NCT00972218	Effectiveness and Safety of Spondylitis Related to Inflammatory Bowel Disease. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972218	keine RCT
[20]	NCT01235689	Efficacy and Safety of Two Treatment Models in Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter:	anderer Komparator (Adalimumab±Prednison±Azathioprin in beiden

#	ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01235689	Armen)
[21]	NCT00338650	Treatment of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Moderate to Severe Crohn's Disease With Previous Exposure to Infliximab (CHOICE). clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00338650	keine RCT
[22]	NCT01012570	The Effect of Adalimumab on the Bone Microstructure in Crohn's Disease (CD) Patients. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012570	keine RCT
[23]	NCT01698307	Enhanced Algorithm for Crohn's Treatment Incorporating Early Combination Therapy. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01698307	anderer Komparator (Adalimumab in beiden Armen)
[24]	NCT01960426	Evaluation of Health Costs and Resource Utilization. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01960426	andere Intervention/anderer Komparator: Adalimumab oder Infliximab, intensivierte Therapie, kein Placebo-Arm
[25]	NCT01881464	Anti TNF Î± Improves Endothelial Dysfunction in Crohn's Disease Patients. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01881464	keine RCT
[26]	NCT00325078	Infliximab to Treat Crohn's-like Inflammatory Bowel Disease in Chronic Granulomatous Disease. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00325078	andere Intervention (Infliximab), Adalimumab-Einsatz unklar, andere Patientenpopulation (>10 Jahre)
[27]	NCT01505855	Efficacy Study of Pneumococcal Vaccination in Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01505855	andere Intervention (Pneumovax)
[28]	NCT00851565	Use of Combined Measurements of Serum Infliximab and Anti-infliximab Antibodies in the Treatment of Patients With Crohn's Disease Failing Infliximab Therapy. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851565	anderer Komparator (Infliximab Dosiseskalation)
[29]	NCT00105300	Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab for the Induction of Clinical Remission in Subjects With Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00105300	Unklar, ob es sich bei mehr als 80 % der Patienten um Patienten handelte, die gemäß der Zulassung die höhere Dosierung (Induktion mit 160 und 80 mg Adalimumab) brauchten (Patienten, bei denen ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist)

#	ID	Titel	Ausschlussgrund
WHO ICTRP			
[30]	NCT02015793	Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Two Treatment Modules in Chinese Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02015793	anderer Komparator (Adalimumab Standard-Einstiegsdosis vs. niedrige Einstiegsdosis)
[31]	NCT01958827	A Study of Adalimumab After Dose Escalation in Japanese Subjects With Crohn's Disease. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01958827	keine RCT, Einschluss von Patienten <18 Jahren
[32]	NCT01960426	Evaluation of Health Costs and Resource Utilization. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01960426	andere Intervention/anderer Komparator (Adalimumab oder Infliximab, intensivierte Therapie, kein Placebo-Arm)
[33]	NTR4137	Multimodal treatment of perianal fistulas in Crohn's Disease: seton versus anti-TNF versus advancement plasty. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR4137	anderer Komparator (Drainage, Plastie)
[34]	EUCTR2012-001723-12-ES	adalimumab intralesional in intestinal strictures of Crohn's disease patients. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-001723-12-ES	andere Patientenpopulation (Patienten mit Stenosen)
[35]	EUCTR2013-000971-34-DK	High dose vitamin D treatment in Crohn's disease affects the gut immune cells. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-000971-34-DK	anderer Komparator (Dekristol)
[36]	EUCTR2013-002932-25-NL	A randomized clinical trial: treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-002932-25-NL	anderer Komparator (Infliximab)
[37]	JPRN-UMIN000009284	The Study for Efficacy of Adalimumab Maintenance Therapy Initiated Following Resection of Active Lesions in Crohn's Disease Patients. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009284	keine RCT
[38]	NCT01674413	Calprotectin-Directed Humira® Maintenance Therapy (CADHUM). ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01674413	andere Patientenpopulation (Patienten in Remission)

#	ID	Titel	Ausschlussgrund
[39]	EUCTR2011-006084-22-GB	Usefulness of the measurement of blood levels of infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease patients in predicting response to treatment. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-006084-22-GB	anderer Komparator (Infliximab)
[40]	NCT01629628	Adalimumab for the Management of Post-operative Crohn's Disease (CD). ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01629628	Patientenpopulation nicht mit der Population Vedolizumab-Studien vergleichbar (post-operativ), anderer Komparator (6-Mercaptopurin)
[41]	NCT01556672	Adalimumab-psoriasis and Small Bowel Lesions. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01556672	keine RCT, andere Patientenpopulation (Patienten mit Plaque Psoriasis)
[42]	JPRN-UMIN000007514	Phase II Study of Postoperative Adalimumab Maintenance Therapy for Crohn's Disease Recurrence. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007514	keine RCT
[43]	NCT01562951	Assessment of Mucosal Activity to Improve the Prognosis of Patients With Crohn's Disease Treated With Immunosuppressants. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01562951	andere Patientenpopulation (Patienten in Remission oder mit leichter Krankheitsaktivität)
[44]	JPRN-UMIN000007343	The study of the effectiveness of anti-TNF antibody maintenance treatment combined with elemental diet for Crohn's disease patients. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007343	anderer Komparator (Infliximab)
[45]	JPRN-UMIN000007047	Effect of adacolumn and adalimumab combination therapy for the active stage Crohn's disease. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007047	anderer Komparator (Adacolumn)
[46]	JPRN-UMIN000006882	Evaluation of Concomitant Adalimumab and Cytapheresis in Patients who lose Response to Adalimumab Therapy. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006882	keine RCT
[47]	EUCTR2011-003966-34-ES	Biomarkers in diagnosis & treatment of patients with Crohn's disease treated with immunosuppressants. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-003966-34-ES	andere Patientenpopulation (Patienten in Remission oder mit leichter Krankheitsaktivität)

#	ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>ID=EUCTR2011-003966-34-ES</u>	
[48]	JPRN-UMIN000005762	The Study for Efficacy of Adalimumab Combined Elemental Diet Therapy for Crohn's Disease. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005762	keine RCT
[49]	JPRN-UMIN000005761	The Study for Efficacy and Safety of Adalimumab for Crohn's Disease with Loss of Response to Infliximab. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005761	keine RCT
[50]	NCT01338740	Switching From Adalimumab to Infliximab. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01338740	keine RCT
[51]	JPRN-UMIN000005146	Study of Combination Therapy of Adalimumab and an Immunomodulator for Crohn's Disease(Diamond study). ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005146	Komparator-Arm unklar, keine Ergebnisse verfügbar
[52]	NCT01275508	Safety and Tolerability of FITC-Adalimumab Administration During Confocal Laser Endomicroscopy of the Gut. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01275508	keine RCT
[53]	EUCTR2010-020137-10-GB	Efficacy and Safety of Two Treatment Models in Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease (CALM). ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020137-10-GB	anderer Komparator (Adalimumab±Prednison±Azathioprin in beiden Armen)
[54]	NCT01144156	Small Bowel Mucosal Healing Induced by Adalimumab in Crohn's Disease Patients as Assessed by Capsule Endoscopy. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01144156	keine RCT
[55]	NCT01070303	Remission in Subjects With Crohn's Disease, Open Label Extension. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01070303	keine RCT
[56]	NCT01012570	The Effect of Adalimumab on the Bone Microstructure in Crohn's Disease (CD) Patients. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01012570	keine RCT

#	ID	Titel	Ausschlussgrund
[57]	NCT00972218	Effectiveness and Safety of Spondylitis Related to Inflammatory Bowel Disease. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00972218	keine RCT
[58]	EUCTR2009-011763-37-IT	THE ANTI-ANGIOGENIC EFFECTS OF ADALIMUMAB IN CROHN'S DISEASE - ND. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-011763-37-IT	keine Informationen, ob ein Kontrollarm vorhanden war, keine Informationen über die Administration von Adalimumab, keine Ergebnisse verfügbar
[59]	EUCTR2009-009926-94-DK	Use of combined measurements of serum infliximab and anti-infliximab antibodies in the treatment of patients with Crohns disease failing infliximab therapy. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-009926-94-DK	anderer Komparator (Infliximab)
[60]	EUCTR2008-004926-18-DE	Comparison of the human TNF-alpha antibody adalimumab with infliximab in induction and maintenance of steroid-free remission in patients with moderate to severe Crohn's disease - CHAMP. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-004926-18-DE	anderer Komparator (Infliximab)
[61]	NCT00736983	Adalimumab in Combination With Ciprofloxacin/Placebo Treatment of Perianal Fistulas in Crohn's. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00736983	anderer Komparator (Ciprofloxazin)
[62]	NCT00686374	Efficacy and Long Term Safety of Adalimumab in Pediatric Subjects Who Have Demonstrated Clinical Response in M06-806. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00686374	keine RCT, andere Patientenpopulation (pädiatrisch)
[63]	NCT00524537	A Long-Term Registry of Humira® (Adalimumab) in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease (CD). ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00524537	keine RCT
[64]	NCT00427921	Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Canadian Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease (ACCESS). ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00427921	keine RCT
[65]	EUCTR2006-	Change from infliximab to adalimumab in	keine RCT (Case Control)

#	ID	Titel	Ausschlussgrund
	006632-22-BE	patients with Crohn's disease in remission on infliximab: a randomized comparative case control study. - Infliximab to adalimumab switch trial. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-006632-22-BE	Studie)
[66]	NCT00409682	Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00409682	andere Patientenpopulation (pädiatrisch)
[67]	EUCTR2006-002078-23-NL	A Multi-Center, Open-Label Study of the Fully Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab for the Induction and Maintenance of Clinical Remission in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-002078-23-NL	keine RCT
[68]	NCT00348283	Effects of Adalimumab on Mucosal Healing in Subjects With Crohn's Disease Involving the Colon. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00348283	Patientenpopulation nicht mit der Population in Vedolizumab-Studien vergleichbar (nur Einschluss von Patienten mit Ileokolitis und Ulzerationen)
[69]	NCT00338650	Treatment of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Moderate to Severe Crohn's Disease With Previous Exposure to Infliximab (CHOICE). ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00338650	keine RCT
[70]	EUCTR2005-005291-32-BE	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo - Controlled Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab Endoscopy Trial to Evaluate the Effects on Mucosal Healing in Subjects with Crohn's Disease Involving the Colon. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-005291-32-BE	Patientenpopulation nicht mit der Population in Vedolizumab-Studien vergleichbar (nur Einschluss von Patienten mit Ileokolitis und Ulzerationen)
[71]	NCT00195715	Long-term Safety and Tolerability Study of Adalimumab in Subjects With Crohn's Disease. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00195715	keine RCT
[72]	EUCTR2004-002163-24-HU	A Multi-Centre Open-label Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab to evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Repeated Administration of Adalimumab in Subjects with Crohn's	keine RCT

#	ID	Titel	Ausschlussgrund
		Disease. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-002163-24-HU	
[73]	NCT02065570	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Two Drug Regimens in Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02065570	anderer Komparator (Adalimumab in beiden Armen, kein Placebo-Arm), laufend (keine Ergebnisse verfügbar)
[74]	EUCTR2013-005013-13-LT	A Study Comparing SB5 to Humira® in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-005013-13-LT	andere Patientenpopulation (Rheumatoide Arthritis)
[75]	NCT02073526	Anti-TNF-alpha Trough Level Measurements in Inflammatory Bowel Disease. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02073526	keine RCT (Beobachtungsstudie), laufend (keine Ergebnisse)
[76]	EUCTR2004-002934-20-BE	A Multi-Centre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab for the Induction of Clinical Remission in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease who Have Lost Response or are Intolerant to Infliximab. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-002934-20-BE	unklar, ob es sich bei mehr als 80 % der Patienten um Patienten handelte, die gemäß der Zulassung die höhere Dosierung (Induktion mit 160 und 80 mg Adalimumab) brauchten (Patienten, bei denen ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist)
[77]	NCT00105300	Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab for the Induction of Clinical Remission in Subjects With Crohn's Disease. ICTRP 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00105300	unklar, ob es sich bei mehr als 80 % der Patienten um Patienten handelte, die gemäß der Zulassung die höhere Dosierung (Induktion mit 160 und 80 mg Adalimumab) brauchten (Patienten, bei denen ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist)
EU-CTR			
[78]	2011-001733-16	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTRE STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF CP-690,550 FOR INDUCTION THERAPY IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CROHN'S DISEASE. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-	andere Intervention (CP-690,550)

#	ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>001733-16</u>	
[79]	2009-011763-37	THE ANTI-ANGIOGENIC EFFECTS OF ADALIMUMAB IN CROHN'S DISEASE. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011763-37	keine Informationen, ob ein Kontrollarm vorhanden war, keine Informationen über die Administration von Adalimumab, keine Ergebnisse verfügbar
[80]	2006-004814-41	A Multicenter, Double-Blind Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Pediatric Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004814-41	andere Patientenpopulation (pädiatrisch)
[81]	2004-002693-37	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, STUDY OF EXTRACORPOREAL PHOTOIMMUNE THERAPY WITH UVADEX IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MODERATELY ACTIVE CROHN'S DISEASE WHO ARE REFRACTORY OR INTOLERANT TO IMMUNOSUPPRESSANTS AND/OR ANTI-TNF AGENTS. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002693-37	andere Intervention (UVADEX)
[82]	2005-005291-32	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo – Controlled Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab Endoscopy Trial to Evaluate the Effects on Mucosal Healing in Subjects with Crohn's Disease Involving the Colon. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005291-32	Patientenpopulation nicht mit der Population in Vedolizumab-Studien vergleichbar (nur Einschluss von Patienten mit Ileokolitis und Ulzerationen)
[83]	2008-000649-77	A Phase 2b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ustekinumab Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Previously Treated with TNF Antagonist Therapy. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000649-77	andere Intervention (Ustekinumab)
[84]	2009-010727-91	Colesevelam for the treatment of bile acid malabsorption in patients with Crohn's disease (Colesevelam für die Therapie der Gallensäuren-Malabsorption bei M. Crohn-	andere Intervention (Colesevelam)

#	ID	Titel	Ausschlussgrund
		Patienten). EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010727-91	
[85]	2006-002078-23	A Multi-Center, Open-Label Study of the Fully Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab for the Induction and Maintenance of Clinical Remission in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002078-23	keine RCT
[86]	2012-001723-12	A randomized, double-blinded, placebo-controlled study on the effects of adalimumab intralesional intestinal strictures of Crohn's disease patients. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001723-12	andere Patientenpopulation (Patienten mit Stenosen)
[87]	2010-020137-10	An Open-Label, Multicenter, Efficacy and Safety Study to Evaluate Two Treatment Algorithms in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020137-10	anderer Komparator (Adalimumab±Prednison±Azathioprin in beiden Armen)
[88]	2006-006632-22	Change from infliximab to adalimumab in patients with Crohn's disease in remission on infliximab: a randomized comparative case control study. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006632-22	keine RCT (Case Control Studie)
[89]	2010-022758-18	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Failed or Are Intolerant to TNF Antagonist Therapy. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022758-18	andere Intervention (Ustekinumab)
[90]	2007-006494-90	A Multi-center, Open-label Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab to Evaluate the Efficacy and the Long-term Safety and Tolerability of Repeated Administration of Adalimumab in Pediatric Subjects with Crohn's Disease Who Have Demonstrated a Clinical Response in the	andere Patientenpopulation (pädiatrisch)

#	ID	Titel	Ausschlussgrund
		M06-806 Study. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006494-90	
[91]	2006-005526-23	Randomised controlled trial of soluble plantain fibre for maintenance of health during periods of remission in Crohn's disease v2. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005526-23	andere Intervention (Plantain NSP)
[92]	2010-019996-32	A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the clinical efficacy, safety and immunogenicity of Neovacs' TNF α -Kinoid in adult subjects with Crohn's Disease. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019996-32	andere Intervention (TNF-Kinoid)
[93]	2009-009926-94	Use of combined measurements of serum infliximab and anti-infliximab antibodies in the treatment of patients with Crohns disease failing infliximab therapy. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009926-94	anderer Komparator (Infliximab)
[94]	2011-006084-22	Utilising drug levels and anti-drug antibodies to predict response to treatment in patients with Inflammatory Bowel Disease. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006084-22	anderer Komparator (Infliximab)
[95]	2011-002061-38	A randomised prospective trough level monitoring study with real-time therapeutic adaptations: Trough level Adapted infliXImab Treatment scheme (TAXIT). EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002061-38	andere Intervention (Infliximab)
[96]	2008-008285-12	PROSPECTIVE STUDY "IBDISC": Regeneration and Immunity in patients affected by IBD undergoing immunomodulatory treatment and adjuvant role of G-CSF and/or plasmapheresis (Inflammatory Bowel Diseases Immunity and Stem Cells). EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008285-12	andere Intervention (Lenograstim)

#	ID	Titel	Ausschlussgrund
[97]	2013-002857-32	Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multi Centre Study to Investigate the Efficacy and Safety of GLPG0634 in Subjects With Active Crohn's Disease With Evidence of Mucosal Ulceration. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002857-32	andere Intervention (FILGOTINIB)
[98]	2010-018431-18	Prospective, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing REMICADE® (infliximab) and Placebo in the Prevention of Recurrence in Crohn's Disease Patients Undergoing Surgical Resection Who Are at an Increased Risk of Recurrence. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018431-18	andere Intervention (Infliximab)
[99]	2011-002640-27	A phase II multicenter, randomized, double-blind, controlled vs placebo, dose-finding study on the efficacy and safety of GED-0301, in patients with active Crohn's disease (Ileo-Colitis). EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002640-27	andere Intervention (GED-0301)
[100]	2004-002163-24	A Multi-Centre Open-label Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Repeated Administration of Adalimumab in Subjects with Crohn's Disease. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002163-24	keine RCT
[101]	2008-002783-33	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. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002783-33	andere Intervention (Vedolizumab)
[102]	2009-016488-12	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction of Clinical Response and Remission by Vedolizumab in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016488-12	andere Intervention (Vedolizumab)

#	ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2009-016488-12	
[103]	2013-000971-34	Mucosal immune regulation by high dose vitamin D treatment in Crohn's disease. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000971-34	anderer Komparator (Dekristol)
[104]	2011-000885-36	Multicentric, randomized double blind clinical trial and paralell groups to compare Adalimumab vs Azathioprina efficacy prevention in Crhon disease post-surgical recurrency after 52 weeks of treatment. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000885-36	anderer Komparator (Azathioprin, Metronidazol)
[105]	2008-004926-18	Comparison of the human TNF-alpha antibody adalimumab with infliximab in induction and maintenance of steroid-free remission in patients with moderate to severe Crohn's disease. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004926-18	anderer Komparator (Infliximab)
[106]	2013-002932-25	Multimodal treatment of perianal fistulas in Crohn's disease: seton vs anti-TNF vs advancement plasty. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002932-25	anderer Komparator (Infliximab)
[107]	2011-003966-34	The ADACAL Study: cAlprotectin and hsCRP as markers of a new Diagnostic-therapeutic strAtegy that assesses muCosol Activity to individuaLize treatment and improve the prognosis of patients with Crohn's disease treated with immunosuppressants. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003966-34	andere Patientenpopulation (Patienten in Remission oder mit leichter Krankheitsaktivität)
[108]	2005-004313-15	A Phase I/IIa, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Dose-Escalation Study of NI-0401 in Patients with Moderate to Severe Active Crohn's Disease. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004313-15	andere Intervention (NI-0401)
[109]	2009-010643-14	A Multicenter Study of the Efficacy and	andere Patientenpopulation

#	ID	Titel	Ausschlussgrund
		Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Axial Spondyloarthritis. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010643-14	(Axiale Spondyloarthritis)
[110]	2009-014567-39	A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Peripheral Spondyloarthritis. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014567-39	andere Patientenpopulation (Periphere Spondyloarthritis)
[111]	2010-023947-14	Prospective, Randomized and Comparative Study to evaluate the efficacy of two vaccines against Hepatitis B virus in inflammatory bowel disease patients. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023947-14	andere Intervention (Impfstoffe gegen Hepatitis B)
[112]	2013-004781-34	Rapidity of onset of response to Adalimumab in luminal Crohn's disease. RAPIDA study. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004781-34	keine RCT (kein Placebo-Arm), laufend (keine Ergebnisse verfügbar)
[113]	2013-005013-13	A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB5 Compared to Humira® in Subjects wit... EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005013-13	andere Patientenpopulation (Rheumatoide Arthritis)
[114]	2004-002934-20	A Multi-Centre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab for the Induction of Clinical Remission in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease who Have Lost Response or are Intolerant to Infliximab. EU-CTR 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-002934-20	unklar, ob es sich bei mehr als 80 % der Patienten um Patienten handelte, die gemäß der Zulassung die höhere Dosierung (Induktion mit 160 und 80 mg Adalimumab) brauchten (Patienten, bei denen ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist)
PharmNet.Bund			
[115]	2010-020137-10 - 114101	An Open-Label, Multicenter, Efficacy and Safety Study to Evaluate Two Treatment Algorithms in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease. PharmNet.Bund.	anderer Komparator (Adalimumab± Prednison±Azathioprin in beiden Armen)

#	ID	Titel	Ausschlussgrund
		2014. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	
[116]	2005-005291-32 - 25201	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo - Controlled Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab Endoscopy Trial to Evaluate the Effects on Mucosal Healing in Subjects with Crohn's Disease Involving the Colon. PharmNet.Bund. 2014. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	andere Patientenpopulation (nur Patienten mit Ileokolitis und Ulzerationen)
[117]	2004-002163-24 - 501	A Multi-Centre Open-label Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Repeated Administration of Adalimumab in Subjects with Crohn's Disease. PharmNet.Bund. 2014. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	keine RCT

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

#	ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
[1]	NCT00619489	Long Term Safety of MLN0002 in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619489	andere Dosierung (mg/kg Körpergewicht)
[2]	NCT02039505	Phase III Study of MLN0002 (300 mg) in the Treatment of Ulcerative Colitis. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039505	andere Patientenpopulation (Colitis ulcerosa)
[3]	NCT02038920	Phase III Study of MLN0002 (300 mg) in Treatment of Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02038920	noch keine Ergebnisse verfügbar
[4]	NCT01981616	Immune Response to Systemic and Mucosal Antigenic Challenge in the Presence of Vedolizumab. clinicaltrials.gov. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981616	andere Patientenpopulation (gesunde Erwachsene)
[5]	NCT01177228	Study of MLN0002 Following Multiple Intravenous Doses in Patients With Ulcerative Colitis. clinicaltrials.gov. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177228	andere Dosierung (mg/kg Körpergewicht)
[6]	NCT00655135	Phase 2 Study of the Safety and Efficacy of LDP-02 in Mildly to Moderately Active Crohn's Patients. clinicaltrials.gov. 2008. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655135	andere Dosierung (mg/kg Körpergewicht, nur zwei Dosen insgesamt)
[7]	NCT00783718	Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. clinicaltrials.gov. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783718	andere Patientenpopulation (Colitis ulcerosa)
[8]	NCT00783692	Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783692	RCT (C13007), wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 berücksichtigt.
[9]	NCT01224171	Study of Vedolizumab in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224171	RCT (C13011), wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 berücksichtigt.
WHO ICTRP			
[10]	EU-CTR2008-002782-32-ES	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by MLN0002 in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis Estudio multicéntrico, ciego, controlado con placebo, aleatorizado, de fase 3, sobre la inducción y el mantenimiento de la respuesta clínica y la remisión con MLN0002, en pacientes con colitis ulcerosa moderada o grave. ICTRP. 2014	andere Patientenpopulation (Colitis ulcerosa)

#	ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EU-CTR2008-002782-32-ES	
[11]	CTRI/2009/091/000128	Study of MLN0002 in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. ICTRP. 2014 Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000128	andere Patientenpopulation (Colitis ulcerosa)
[12]	NCT02038920	Phase III Study of MLN0002 (300 mg) in Treatment of Crohn's Disease. ICTRP. 2014 Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02038920	noch keine Ergebnisse verfügbar
[13]	NCT01981616	Immune Response to Systemic and Mucosal Antigenic Challenge in the Presence of Vedolizumab. ICTRP. 2014 Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01981616	andere Patientenpopulation (gesunde Erwachsene)
[14]	NCT01577758	Phase 1 Study of MLN0264 in Adult Patients With Advanced Gastrointestinal Malignancies Expressing Guanylyl Cyclase C. ICTRP. 2014 Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01577758	andere Intervention (Karzinom)
[15]	NCT01177228	Study of MLN0002 Following Multiple Intravenous Doses in Patients With Ulcerative Colitis . ICTRP. 2014 Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01177228	andere Dosierung (mg/kg Körpergewicht)
[16]	NCT00655135	Phase 2 Study of the Safety and Efficacy of LDP-02 in Mildly to Moderately Active Crohn's Patients. ICTRP. 2014 Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00655135	andere Dosierung (mg/kg Körpergewicht)
[17]	NCT00619489	Long Term Safety of MLN0002 in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. ICTRP. 2014 Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00619489	andere Dosierung (mg/kg Körpergewicht)
[18]	NCT00783718	Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00783718	andere Patientenpopulation (Colitis ulcerosa)
[19]	EU-CTR2008-002783-33-ES	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by MLN0002 in Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease Estudio multicéntrico, ciego, controlado con placebo, aleatorizado, de fase 3, sobre la inducción y el mantenimiento de la respuesta clínica y la remisión con MLN0002 en pacientes con enfermedad de Crohn moderada o grave. ICTRP.	RCT (C13007), wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 berücksichtigt.

#	ID	Titel	Ausschlussgrund
		2014 Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EU-CTR2008-002783-33-ES	
[20]	EU-CTR2009-016488-12-NL	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction of Clinical Response and Remission by Vedolizumab in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. ICTRP. 2014 Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EU-CTR2009-016488-12-NL	RCT (C13011), wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 berücksichtigt.
[21]	NCT01224171	Study of Vedolizumab in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. ICTRP 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02038920	RCT (C13011), wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 berücksichtigt.
EU-CTR			
[22]	2008-002782-32	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by MLN0002 in Patients with Moderate to Severe Ulcerative C.... EU-CTR. 2014 Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002782-32	andere Patientenpopulation
[23]	2008-002783-33	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by MLN0002 in Patients with Moderate to Severe Crohn's Dise... EU-CTR. 2014 Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002783-33	RCT (C13007), wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 berücksichtigt.
[24]	2009-016488-12	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction of Clinical Response and Remission by Vedolizumab in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. EU-CTR. 2014 Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016488-12	RCT (C13011), wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 berücksichtigt.
PharmNet.Bund			
[25]	2008-002782-32 - 85401 C13006	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 Ulcerative Colitis. PharmNet.Bund. 2014. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	andere Patientenpopulation (Colitis ulcerosa)
[26]	2009-016488-12 - 122701, C13011	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction of Clinical Response and Remission by Vedolizumab in	RCT (C13011), wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 berücksichtigt.

#	ID	Titel	Ausschlussgrund
		Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. PharmNet.Bund. 2014. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	
[27]	2008-002783-33 - 85301, 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. PharmNet.Bund. 2014. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	RCT (C13007), wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 berücksichtigt.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-100 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-100 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C13007

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab zur Induktion und Erhaltung eines klinischen Ansprechens und einer klinischen Remission bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktiven Morbus Crohn (definiert durch einen Crohn's Disease Activity Index [CDAI] zwischen 220 und 450) Bestimmung des Effektes der Induktionsbehandlung mit Vedolizumab in Bezug auf die klinische Remission in Woche 6 Bestimmung des Effektes der Erhaltungstherapie mit Vedolizumab in Bezug auf die klinische Remission in Woche 52
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit zwei Behandlungsphasen (Induktionsphase, Erhaltungsphase) und mit zwei Kohorten in der Induktionsphase. Induktionsphase (Woche 1-6): Patienten in Kohorte 1 wurden im Verhältnis 2:3 (Vedolizumab:Placebo) randomisiert. Nach Erreichen der gewünschten Patientenzahl in Kohorte 1 wurden die Patienten Kohorte 2 zugeteilt. In Kohorte 2 erhielten alle Patienten die Vedolizumab-Behandlung. Die Randomisierung zu einer Behandlungsgruppe in der Induktionsphase war stratifiziert durch die An- bzw. Abwesenheit folgender Faktoren: • Begleitende Verwendung von oralen Glukokortikoiden • Vorherige Erfahrung mit TNF-α-Inhibitoren und/oder begleitende Verwendung von Immunsuppressiva (6-Mercaptopurin, Azathioprin, Methotrexat) Erhaltungsphase (Woche 6-52): Die Patienten, die in der Induktionsphase mit Placebo behandelt wurden, erhielten auch in der Erhaltungsphase Placebo. Patienten (aus

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Kohorte 1 und Kohorte 2), die in der Induktionsphase mit Vedolizumab behandelt wurden und die das Response-Kriterium* nicht erfüllten, erhielten 4-wöchentlich offen Vedolizumab-Behandlung. Patienten (aus Kohorte 1 und Kohorte 2), die das Response-Kriterium* erfüllten, wurden im Verhältnis 1:1:1 (Placebo: 4-wöchentliche Vedolizumab-Behandlung: 8-wöchentliche Vedolizumab-Behandlung) randomisiert. Die Randomisierung zu einer Behandlungsgruppe in der Erhaltungsphase war stratifiziert durch die An- bzw. Abwesenheit folgender Faktoren: • Einschluss in Kohorte 1 oder 2 in der Induktionsphase • Begleitende Verwendung von oralen Glukokortikoiden • Vorherige Erfahrung mit TNF-α-Inhibitoren und/oder begleitende Verwendung von Immunsuppressiva *Response-Kriterium: ≥ 70-Punkte Verringerung im Crohn's Disease Activity Index [CDAI] gegenüber Baseline (Woche 0) Nach der Erhaltungsphase (Woche 52) bestand die Möglichkeit in eine offene, Langzeitsicherheits-Studie (C13008) zu wechseln.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 3/4 (2./21. April 2009): • Ausbesserung von Einschlusskriterium 5, so dass der Referenzzeitpunkt für Ileokoloskopien die Randomisierung und nicht der Einschluss in die Studie ist • Vorhergegangene Einnahme von Efalizumab wurde zu den Ausschlusskriterien hinzugefügt • Anpassung des allgemeinen Ausschlusskriterium 5 im Bezug auf bestimmte Arten von Hautkrebs und die Möglichkeit Patienten mit einer lange zurückliegenden Malignität auf Basis einer Einzelfallentscheidung nach Absprache mit dem Sponsor einzuschließen Amendment 5/6 (6. Juli 2009): • Ausweitung des zulässigen Crohn's Disease Activity Index [CDAI] auf eine Spanne von 220 bis 450 Punkte (aufgrund der Ergebnisse einer retrospektiven Analyse gepoolter Daten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		aus Phase-II-Studien mit Vedolizumab) • Ermöglichung des Einschlusses von Patienten mit mindestens zehn aphthösen Ulzerationen, die mindestens 10 cm zusammenhängenden Darm betreffen • Verkürzung des nötigen Clostridium difficile-freien Zeitraums
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Alter zwischen 18 und 80 Jahren • Männliche und weibliche Patienten, welche in der Lage sind ihre freiwillige, informierte Einverständniserklärung abzugeben • Weibliche Patienten: - welche für mindestens ein Jahr vor Screening postmenopausal sind ODER - mit Sterilisation ODER - im gebärfähigen Alter, welche einwilligen (ab Unterschrift der Einverständniserklärung bis sechs Monate nach der letzten Studiendosis) gleichzeitig, zwei verschiedene Verhütungsmethoden anzuwenden ODER - mit völliger heterosexueller Enthaltbarkeit • Männliche Patienten mit eventuell vorhandener Sterilisation, welche: - einwilligen (ab Behandlungsbeginn bis sechs Monate nach der letzten Studiendosis) effektive Verhütungsmethoden anzuwenden ODER - mit völliger heterosexueller Enthaltbarkeit • Eine mindestens drei Monate vor der Einschluss in die Studie gestellte Morbus Crohn-Diagnose, die auf endoskopischer Evidenz beruht und durch einen histopathologischen Bericht gestützt wird. Die mögliche Aufnahme von Patienten, für die seit mindestens sechs Monaten eine Morbus Crohn-Diagnose ohne histopathologischen Bericht vorliegt, wird unter Gewichtung der Evidenz, die für die Diagnose bzw. gegen alternative Diagnosen spricht, bewertet und muss mit dem Sponsor auf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Einzelfallbasis abgesprochen werden. (Bis zu Amendment 5/6 musste die Diagnose generell mindestens sechs Monate vor dem Screening gestellt worden sein.) • Mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn, bedingt durch einen Crohn's Disease Activity Index [CDAI] von 220 bis 450 (vor Amendment 5/6 war ein maximaler CDAI von 480 erlaubt) innerhalb der sieben Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation, sowie Erfüllung einer der folgenden Bedingungen: - CRP [C-reaktives Protein] Level >2,87 mg/L innerhalb der Screeningphase ODER - Ileokoloskopie mit fotografischer Dokumentation von mindestens drei nicht anastomotischen Ulzerationen (jede >0,5 cm im Durchmesser) oder zehn aphthöse Ulzerationen (mindestens 10 cm zusammenhängenden Darms betreffend) konsistent mit Morbus Crohn, innerhalb von vier Monaten vor der Randomisierung ODER - Fäkales Calprotectin >250 µg/g Stuhl während der Screeningphase, sowie durch computertomographische Enterographie, Magnetresonanzenzenterographie, kontrastverstärkter Radiographie des Dünndarms oder Kapselendoskopie festgestellte Crohn-Ulzerationen (Aphthen nicht ausreichend) innerhalb von vier Monaten vor dem Screening. (Patienten mit Anzeichen von fixierten Stenosen oder Dünndarmstenosen mit prästenotischer Dilatation sollten nicht enthalten sein.) • Morbus Crohn betrifft mindestens das Ileum und /oder das Kolon • Für Patienten mit ausgedehnter Kolitis oder Pankolitis von >8 Jahren oder einer eingeschränkten Kolitis von >12 Jahren Dauer muss eine durchgeführte Kontrollkoloskopie, innerhalb von zwölf Monaten vor Einschluss in die Studie, dokumentiert sein (kann auch innerhalb des Screenings durchgeführt werden). • Patienten mit familiärer bzw.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		persönlicher Vorgeschichte von Dickdarmkrebs (kolorektales Karzinom) bzw. erhöhtem Darmkrebsrisiko, einem Alter >50 Jahre oder anderen bekannten Risikofaktoren müssen bezüglich der Überwachung von Dickdarmkrebs auf dem neusten Stand sein (eventuell während des Screening durchgeführt). • Ein, innerhalb der letzten fünf Jahre gezeigtes inadäquates Ansprechen, ein Verlust von Ansprechen oder eine Intoleranz von mindestens einem der folgenden Arzneimittel: - Immunsuppressiva Anzeichen und Symptome, dass die Erkrankung andauernd aktiv ist, trotz mindestens eines 8-wöchigen oral eingenommenen Azathioprin- ($\geq 1,5$ mg/kg) oder eines 6-Mercaptopurin-Regimens ($\geq 0,75$ mg/kg) Anzeichen und Symptome, dass die Erkrankung andauernd aktiv ist, trotz mindestens eines 8-wöchigen eingenommenen Methotrexat-Regimens ($\geq 12,5$ mg/Woche) Krankengeschichte, die eine Intoleranz auf mindestens ein Immunsuppressiva aufweist (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Übelkeit/Erbrechen, Unterleibsschmerzen, Pankreatitis, abnormale Leberfunktionstest-werte, Lymphopenie, TPMP-Genmutation, Infektionen) - TNF-α-Inhibitoren Anzeichen und Symptome, dass die Erkrankung andauernd aktiv ist, trotz mindestens eines vier wöchigen Regimens mit einer der folgenden Substanzen: Infliximab: 5 mg/kg intravenös, zwei Dosen im Abstand von mindestens zwei Wochen Adalimumab: Eine 80 mg Dosis subkutan, gefolgt von einer 40 mg Dosis im Abstand von mindestens zwei Wochen Certolizumab pegol: 400 mg subkutan, zwei Dosen im Abstand von mindestens zwei Wochen - Wiederkehrende Symptome während der geplanten Erhaltungsbehandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nach vorhergegangenem klinischen Nutzen (Abbruch trotz eines klinischen Nutzen ist nicht genügend) - Krankheitsgeschichte, die eine Intoleranz auf mindestens einen TNF-α-Inhibitoren aufweist (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Infusionsreaktion, demyelinisierende Erkrankung, hydropische Herzdekompensation, Infektionen) • BETRIFFT NUR PATIENTEN AUSSERHALB DER USA (die aufgrund einer Krankheitsgeschichte, die Glukokortikoidbehandlungen beinhaltet, eingeschlossen worden sein können): - Glukokortikoide Anzeichen und Symptome, dass die Erkrankung andauernd aktiv ist, trotz mindestens eines 4-wöchigen Induktionsregimens, einschließlich der Gabe eines Prednisonäquivalents 10 mg täglich oral für eine zwei Wochen oder intravenös für eine Woche ODER Zwei fehlgeschlagene Versuche, den Gebrauch von Glukokortikoiden auf eine Dosis zu reduzieren, die einem Prednisonäquivalent 10 mg täglich oral zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten entspricht ODER Krankheitsgeschichte, die eine Intoleranz auf Glukokortikoide beinhaltet (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Cushing-Syndrom, Osteopenie/Osteoporose, Hyperglykämie, Schlafstörungen und Infektionen) • Eventuelle Einnahme einer therapeutischen Dosis folgender Medikamente: - 5-Aminosalizylatpräparate zur oralen Einnahme, unter der Voraussetzung, dass die Dosierung innerhalb der zwei Wochen unmittelbar vor dem Einschluss in die Studie konstant geblieben ist - Orale Glukokortikoidtherapie (Prednison konstant dosiert ≤ 30 mg/Tag, Budesonid konstant dosiert ≤ 9 mg/Tag oder einen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		entsprechendes Glukokortikoid), unter der Voraussetzung, dass die Dosierung innerhalb der vier Wochen unmittelbar vor dem Einschluss in die Studie konstant geblieben ist, falls die Glukokortikoidtherapie gerade begonnen wurde oder innerhalb der zwei Wochen unmittelbar vor dem Einschluss in die Studie konstant geblieben ist, falls die Glukokortikoidtherapie ausgeschlichen wurde. - Probiotika (z. B. Culturelle, Saccharomyces boulardii), unter der Voraussetzung, dass die Dosierung innerhalb der zwei Wochen unmittelbar vor dem Einschluss in die Studie konstant geblieben ist - Antidiarrhoika (z. B. Loperamid, Diphenoxylat mit Atropin) zur Bekämpfung chronischer Diarrhö - Azathioprin oder 6-Mercaptopurin (bei Patienten in den USA, nur für Patienten in Kohorte 1 zulässig) unter der Voraussetzung, dass die Dosierung innerhalb der acht Wochen unmittelbar vor dem Einschluss in die Studie konstant geblieben ist - Methotrexat (bei Patienten in den USA, nur für Patienten in Kohorte 1 zulässig) unter der Voraussetzung, dass die Dosierung innerhalb der acht Wochen unmittelbar vor dem Einschluss in die Studie konstant geblieben ist - Antibiotika zur Behandlung des Morbus Crohn (z. B. Ciprofloxacin, Metronidazol) unter der Voraussetzung, dass die Dosierung innerhalb der zwei Wochen unmittelbar vor dem Einschluss in die Studie konstant geblieben ist <u>Ausschlusskriterien:</u> Die Ausschlusskriterien wurden in drei Gruppen unterteilt: • gastrointestinale Ausschlusskriterien • Infektiöse Erkrankungen und • Generelle Ausschlusskriterien Patienten mit einem dieser Ausschlusskriterien wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Magen-Darm-Ausschlusskriterien: • Anzeichen eines Magen-Darm-Abszesses beim Screening • Weitgehende Dickdarmresektion, subtotale oder vollständige Kolektomie • Krankheitsgeschichte, die >3 Dünndarmresektionen oder eine Kurzdarmsyndrom-Diagnose beinhaltet • Ernährung mittels Magensonde, künstliche Ernährung oder parenterale Nahrungsergänzung innerhalb von 21 Tagen vor der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation • Ileostoma, Kolostoma oder eine feste, symptomatische Stenose des Darms • Erhalt einer der folgenden Behandlungen innerhalb von 30 Tagen vor dem Einschluss in die Studie: - Nicht biologische Therapien (z. B. Cyclosporin, Thalidomid), außer solche, die explizit erlaubt sind - Nicht biologische experimentelle Therapien - Zugelassene nicht biologische Therapien, die im Rahmen einer klinischen Studie verabreicht werden - Adalimumab • Erhalt eines der folgenden Mittel, innerhalb von 60 Tagen vor dem Einschluss in die Studie: - Infliximab - Certolizumab pegol - Jede andere experimentelle oder zugelassene biologische Substanz, außer lokale Injektionen, die nicht der Behandlung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen dienen (z. B. intraokulare Injektion zur Behandlung feuchter Makuladegeneration) • Jede vorhergegangene Verwendung von Natalizumab, Efalizumab oder Rituximab • Verwendung von topischen 5-Aminosalizylaten oder Glukokortikoid-Einläufen/Zäpfchen innerhalb von zwei Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation • Hinweise auf oder Behandlung einer Infektion mit <i>C. difficile</i> innerhalb von 28 Tagen vor dem Einschluss in die Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Aktuell oder voraussichtlich innerhalb von der Studie benötigter chirurgischer Eingriff aufgrund des Morbus Crohn • Hinweise auf adenomatös Dickdarmpolypen, die nicht entfernt wurden, oder eine Krankheitsgeschichte, die solche beinhaltet • Hinweise auf den Dickdarm betreffende mukosale Dysplasie oder eine Krankheitsgeschichte, die eine solche beinhaltet • Diagnose einer Colitis Ulcerosa oder einer unbestimmten Kolitis Infektionserkrankungs-Ausschlusskriterien: • Chronische Hepatitis-B- oder C-Infektion • Aktive oder latente Tuberkulose (egal ob behandelt oder unbehandelt) die wie folgt charakterisiert ist: - Krankheitsgeschichte, die Tuberkulose beinhaltet - Positiver Tuberkulosestest innerhalb von einem Monat vor dem Einschluss in die Studie: - ein positiver QuantiFERON[®]-Test oder zwei aufeinander folgende QuantiFERON[®]-Tests - eine Tuberkulin-Hauttest-Reaktion ≥ 10 mm (≥ 5 mm bei Patienten, die > 15 mg/Tag Prednison-äquivalent erhalten) - Röntgenbild des Brustkorbs, dass innerhalb von drei Monaten vor dem Einschluss in die Studie erstellt wurde, durch welches eine aktive oder latente Tuberkulose der Lunge nicht ausgeschlossen werden kann • Bestimmte angeborene oder erworbene Immundefizienzen (z. B. variables Immundefektsyndrom, HIV-Infektion, Organtransplantation) • Jegliche Lebendimpfungen innerhalb von 30 Tagen vor der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation, mit Ausnahme der Influenza-Impfung • Klinisch signifikante extraintestinale Infektion (z. B. Lungenentzündung, Pyelonephritis) innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening Allgemeine Ausschlusskriterien: • Vorhergegangene Einnahme von Vedolizumab

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Laktierende Patientinnen oder Patientinnen mit einem positiven Serum-Schwangerschaftstest während der Screeningphase oder einem positiven Urin-Schwangerschaftstest an Tag 1 vor der Gabe der Studienmedikation • Eine instabile oder unkontrollierte kardiovaskuläre, pulmonale, hepatische, renale, Magen-Darm-, urogenitale, hämatologische, Koagulations-, immunologische, endokrine/metabolische oder anderweitige Störung, die nach Meinung des Prüfarztes die Ergebnisse der Studie verzerren oder den Sicherheit des Patienten gefährden könnte • Jeder chirurgische Eingriff innerhalb von 30 Tagen vor dem Einschluss in die Studie, der eine Vollnarkose erforderlich macht, sowie geplante größere Operationen während der Studie • Krankheitsgeschichte, die Malignitäten beinhaltet, mit Ausnahme der folgenden: (a) ausreichend therapiertes, nicht metastasierendes Basalzellkarzinom der Haut; (b) Plattenepithelkarzinom der Haut, das ausreichend therapiert ist und innerhalb von einem Jahr vor dem Einschluss in die Studie nicht wieder aufgetreten ist; (c) Krankheitsgeschichte, die ein Zervixkarzinom in situ beinhaltet, das ausreichend therapiert ist und innerhalb von drei Jahr vor dem Einschluss in die Studie nicht wieder aufgetreten ist. Patienten mit weiter zurückliegenden Malignitäten (z. B. >10 Jahre seit der Bedingung einer kurativen Therapie ohne ein Wiederauftreten) können je nach der Art der Malignität und der erhaltenen Behandlung eingeschlossen werden und müssen auf eine Einzelfallbasis mit dem Sponsor besprochen werden. • Krankheitsgeschichte, die bedeutende neurologische Störungen, einschließlich Schlaganfälle, multipler Sklerose, Gehirntumoren oder neurodegenerative Erkrankungen, beinhaltet • Positive subjektive Syndrom-Checkliste zu progressiver multifokaler Leukenzephalopathie vor der ersten Gabe der Studienmedikation • Jede der folgenden Labor-Auffälligkeiten während der Screeningphase:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Hämoglobin <8 g/dL - Zahl der weißen Blutkörperchen <3·10⁹/L - Lymphozytenzahl <0,5·10⁹/L - Thrombozytenzahl <100·10⁹/L oder >1200·10⁹/L - Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) >3·Obergrenze des Normalbereichs - Alkalin-Phosphatase >2·Obergrenze des Normalbereichs - Serum-Kreatinin >2·Obergrenze des Normalbereichs • Krankheitsgeschichte, die aktuell oder bis zu einem Jahr vor Einschluss in die Studie Alkoholabhängigkeit oder Gebrauch verbotener Drogen beinhaltet • Aktive psychische Probleme, die nach Ansicht des Prüfarztes die Compliance mit den Studienmaßnahmen beeinträchtigen könnten • Unfähigkeit an allen Studienvisiten teilzunehmen oder die Studienmaßnahmen zu befolgen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Durchgeführt an 285 Zentren in 39 Ländern in Europa, Nordamerika, Afrika, Asien und Australien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Induktionsphase • Placebo: 250 mL von 0,9 % Natrium Chlorid intravenös in Woche 0 und Woche 2 • Vedolizumab (Kohorte 1 und 2): 300 mg intravenös in Woche 0 und Woche 2 Erhaltungsphase: • Placebo: 250 mL von 0,9 % Natrium Chlorid intravenös in Woche 10, 18, 26, 34, 42, und 50 • Vedolizumab alle 8 Wochen: 300 mg intravenös in Woche 10, 18, 26, 34, 42, und 50 • Vedolizumab alle 4 Wochen: 300 mg intravenös in Woche 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, und 50
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer)	Induktionsphase: Primärer Endpunkt: • Anteil der Patienten, die in Woche 6 eine Remission zeigen (Crohn's Disease)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Activity Index [CDAI] ≤ 150 Punkte) Sekundäre Endpunkte: • Anteil der Patienten, die in Woche 6 ein verbessertes Ansprechen zeigen (100 Punkte Verbesserung des Crohn's Disease Activity Index [CDAI] gegenüber der Baseline) • Änderung des C-reaktiven Proteins in Woche 6 gegenüber der Baseline Sicherheit: • Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Laborwerte, etc. Erhaltungsphase: Primärer Endpunkt: • Anteil der Patienten, die in Woche 52 eine Remission zeigen Sekundäre Endpunkte: • Anteil der Patienten, die in Woche 52 ein verbessertes Ansprechen zeigen (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] ≤ 150 Punkte) • Anteil der Patienten, die verwendete Glukokortikoide absetzen konnten und in Woche 52 eine Remission zeigen • Anteil der Patienten mit anhaltender Remission (Remission zu mehr als ≥ 80 % der Studienvisiten, einschließlich der letzten Visite) Sicherheit: • Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Laborwerte, etc.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Induktionsphase: Die Fallzahl für Kohorte 1 wurde in Hinblick auf den randomisierten Vergleich zwischen Vedolizumab und Placebo in der Induktionsphase bestimmt. Unter Annahme einer Remissionsrate von 21 % im Placebo-Arm und 37 % im Vedolizumab-Arm wurde errechnet, dass für eine Power von 90 % 148 Patienten im Placebo-Arm und 222 Patienten im Vedolizumab-Arm benötigt wurden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Erhaltungsphase: Die Fallzahl für Kohorte 2 wurde in Hinblick auf die randomisierten Vergleiche (Placebo vs. 8-wöchentliches Vedolizumab und Placebo vs. 4-wöchentliches Vedolizumab) in der Erhaltungsphase bestimmt und unter Berücksichtigung des Umstands, dass nur Patienten (aus Kohorte 1 und 2), die mit Vedolizumab behandelt wurden und nach der Induktionsphase das Response-Kriterium erfüllen, für die Erhaltungsphase im Verhältnis 1:1:1 randomisiert werden. Unter Annahme einer Remissionsrate von 22 % im Placebo-Arm und 38 % in beiden Vedolizumab-Armen wurde errechnet, dass für eine Power von 89 % insgesamt (Kohorte 1 + Kohorte 2) 1059 Patienten benötigt würden – wobei davon ausgegangen wurde, dass davon 501 Patienten, die in der Induktionsphase Vedolizumab erhielten, das Response-Kriterium erfüllen und 410 Patienten, die in der Induktionsphase Vedolizumab erhielten, das Response-Kriterium nicht erfüllen würden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse geplant
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierungsschema wurde durch die zuständige Biostatistikgruppe in Millennium erstellt. Jeder Patient, welcher für die Studie in Frage kam, erhielt eine eindeutige Randomisierungsnummer.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Induktionsphase: Folgende Stratifikationsfaktoren wurden für die Randomisierung der Patienten in Kohorte 1 verwendet: • Begleitende Verwendung von oralen Glukokortikoiden • Vorherige Erfahrung mit TNF-α-Inhibitoren und/oder begleitende Verwendung von Immunsuppressiva (6-Mercaptopurin, Azathioprin, Methotrexat) Erhaltungsphase: Folgende Stratifikationsfaktoren wurden für die Randomisierung verwendet: • Einschluss in Kohorte 1 oder 2 in der Induktionsphase • Begleitende Verwendung von oralen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Glukokortikoiden Vorherige Erfahrung mit TNF-α-Inhibitoren und/oder begleitende Verwendung von Immunsuppressiva
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung zur Studienmedikation wird basierend auf der Randomisierungsnummer durch das „interactive voice Response System (IVRS)“ durchgeführt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das Randomisierungsschema wurde durch die zuständige Biostatistikgruppe in Millennium erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Randomisiert
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Beide Interventionen wurden durch den unverblindeten Pharmazeuten zur Wahrung der Verblindung unkenntlich gemacht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Induktionsphase: - Vergleich des Anteils der Patienten in den beiden Behandlungsarmen, die eine Remission erreichen, mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test adjustiert hinsichtlich der Stratifikationsfaktoren. (5 % Signifikanzniveau) Erhaltungsphase: - Vergleich des Anteils der Patienten im 4-wöchentlichen Vedolizumab-Arm gegen Placebo und im 8-wöchentlichen Vedolizumab-Arm gegen Placebo, jeweils mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test adjustiert hinsichtlich der Stratifikationsfaktoren. Dafür wurde ein globales Signifikanzniveau von 5 % gewählt: Würde für beide Vergleiche $p \leq 0,05$ erreicht, dann würden beide als signifikant betrachtet. Wäre bei einem der Vergleiche $p > 0,05$, dann müsste für den anderen Vergleich $p \leq 0,025$ erreicht werden, damit dieser als signifikant

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																												
		betrachtet würde.																												
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die wichtigen Endpunkte wurden auch für die Subgruppe der Patienten, die bereits eine Therapie mit einem TNF- α -Inhibitor erhalten hatten, sowie solche, bei denen diese Therapie nicht erfolgreich war, analysiert. Die wichtigen Endpunkte wurden auch für die Subgruppe der Patienten, die begleitende Medikationen, einschließlich Glukokortikoide und Immunsuppressiva, einnehmen, analysiert.																												
Resultate																														
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																													
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Induktionsphase: <table><tr><th></th><th>Placebo</th><th>Vedolizumab</th></tr><tr><td>a)</td><td>N= 148</td><td>N= 220</td></tr><tr><td>b)</td><td>N= 148</td><td>N= 220</td></tr><tr><td>c)</td><td>N= 148</td><td>N= 220</td></tr></table> Erhaltungsphase: <table><tr><th></th><th>Placebo</th><th>Vedo- lizumab (8-wöch.)</th><th>Vedo- lizumab (4-wöch.)</th></tr><tr><td>a)</td><td>N= 153</td><td>N= 154</td><td>N= 154</td></tr><tr><td>b)</td><td>N= 153</td><td>N= 153</td><td>N= 153</td></tr><tr><td>c)</td><td>N= 153</td><td>N= 154</td><td>N= 154</td></tr></table>		Placebo	Vedolizumab	a)	N= 148	N= 220	b)	N= 148	N= 220	c)	N= 148	N= 220		Placebo	Vedo- lizumab (8-wöch.)	Vedo- lizumab (4-wöch.)	a)	N= 153	N= 154	N= 154	b)	N= 153	N= 153	N= 153	c)	N= 153	N= 154	N= 154
	Placebo	Vedolizumab																												
a)	N= 148	N= 220																												
b)	N= 148	N= 220																												
c)	N= 148	N= 220																												
	Placebo	Vedo- lizumab (8-wöch.)	Vedo- lizumab (4-wöch.)																											
a)	N= 153	N= 154	N= 154																											
b)	N= 153	N= 153	N= 153																											
c)	N= 153	N= 154	N= 154																											
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart Abbildung 9																												
14	Aufnahme / Rekrutierung																													
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 23. Dezember 2008 Abschluss der Studie durch den letzten Patienten: 08. Mai 2012																												
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär																												

^a: nach CONSORT 2010.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

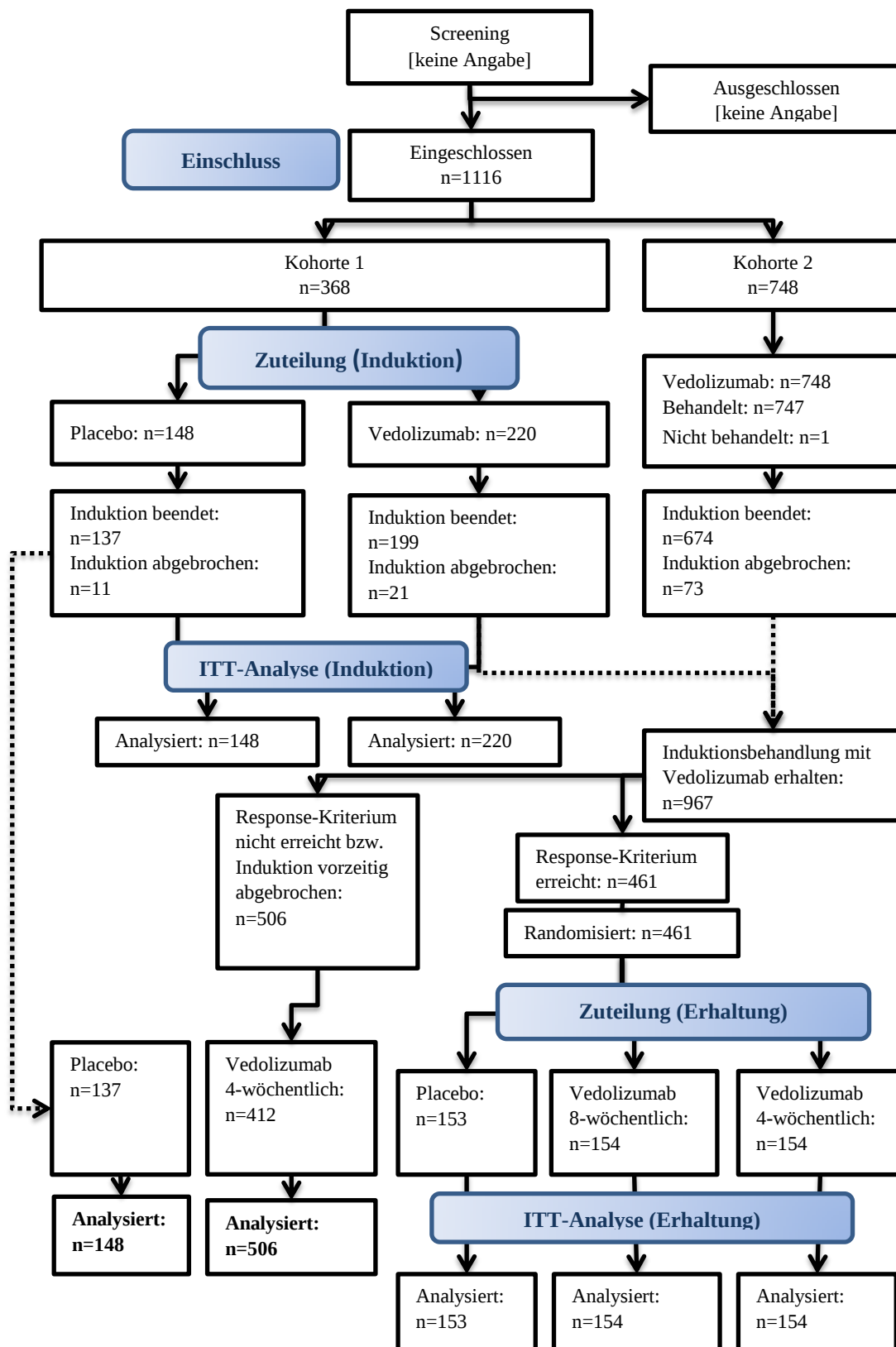


Abbildung 9: Flow-Chart zu Studie C13007

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C13011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab zur Induktion eines klinischen Ansprechens und einer klinischen Remission bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn (definiert durch einen Crohn's Disease Activity Index [CDAI] zwischen 220 und 400). Bestimmung des Effektes der Induktionsbehandlung von Vedolizumab in Bezug auf die klinische Remission in Woche 6 und Woche 10 in der Gesamtpopulation und in der Subgruppe der Anti-TNF-α-Versager
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III- Studie mit einer Behandlungsphasen (Induktionsphase). Bei ca. 75 % der Patienten handelt es sich um Anti-TNF-α-Versager, ca. 25 % der Patienten sind Anti-TNF-α-naiv. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 (Vedolizumab:Placebo) randomisiert. Die Randomisierung zu einer Behandlungsgruppe war stratifiziert durch die An- bzw. Abwesenheit folgender Faktoren: • Versagen einer vorherigen Therapie mit TNF-α-Inhibitoren oder TNF-α-Naiv • Begleitende Verwendung von oralen Glukokortikoiden • Begleitende Verwendung von Immunsuppressiva (6-Mercaptopurin, Azathioprin, Methotrexat) Nach der Induktionsphase (Woche 10) bestand die Möglichkeit in eine offene, Langzeitsicherheits-Studie (C13008) zu wechseln.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	• „Completers“ (Observed Case) Population wurde zu der Analyse-Population hinzugefügt • Zusammenfassungen von infusionsbedingten unerwünschten Ereignissen für jede Behandlungsgruppe und HAHA-Befund (negativ, positiv) und begleitender Gebrauch von Immunsuppressiva nach HAHA-Status wurde hinzugefügt. • Zusätzliche Subgruppenanalysen für Wirksamkeitsendpunkte wurde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		hinzugefügt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Alter zwischen 18 und 80 Jahren • Männliche und weibliche Patienten, welche in der Lage sind ihre freiwillige, informierte Einverständniserklärung abzugeben • Weibliche Patienten: - welche für mindestens ein Jahr vor Screening postmenopausal sind - ODER - mit Sterilisation - ODER - im gebärfähigen Alter, welche einwilligen (ab Unterschrift der Einverständniserklärung bis sechs Monate nach der letzten Studiendosis) gleichzeitig, zwei verschiedene Verhütungsmethoden anzuwenden - ODER - mit völliger heterosexueller Enthaltbarkeit • Männliche Patienten mit eventuell vorhandener Sterilisation, welche: - einwilligen (ab Behandlungsbeginn bis sechs Monate nach der letzten Studiendosis) effektive Verhütungsmethoden anzuwenden - ODER - mit völliger heterosexueller Enthaltbarkeit • Mindestens drei Monate vor der Einschluss in die Studie gestellte Morbus Crohn-Diagnose, die auf endoskopischer Evidenz beruht und durch einen histopathologischen Bericht gestützt wird. Die mögliche Aufnahme von Patienten, für die seit mindestens sechs Monaten eine Morbus Crohn-Diagnose ohne histopathologischen Bericht vorliegt, wird unter Gewichtung der Evidenz, die für die Diagnose bzw. gegen alternative Diagnosen spricht, bewertet und muss mit dem Sponsor auf Einzelfallbasis abgesprochen werden. • Mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn, bedingt durch einen Crohn's Disease Activity Index [CDAI] von 220 bis 400 innerhalb von sieben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Tagen vor Einschluss in die Studie, sowie Erfüllung einer der folgenden Bedingungen: - CRP [C-reaktives Protein] Level >2,87 mg/L innerhalb der Screeningphase ODER - Ileokoloskopie mit fotografischer Dokumentation von mindestens drei nicht anastomotischen Ulzerationen (jede >0,5 cm im Durchmesser) oder zehn aphthöse Ulzerationen (mindestens 10 cm zusammenhängenden Darms betreffend) konsistent mit Morbus Crohn, innerhalb von vier Monaten vor Aufnahme in die Studie ODER - Fäkales Calprotectin >250 µg/g Stuhl während der Screeningphase, sowie durch computertomographische Enterographie, Magnetresonanzenzenterographie, kontrastverstärkter Radiographie des Dünndarms oder Kapselendoskopie festgestellte Crohn-Ulzerationen (Aphthen nicht ausreichend) innerhalb von vier Monaten vor Aufnahme in die Studie. (Patienten mit Anzeichen von fixierten Stenosen oder Dünndarmstenosen mit prästenotischer Dilatation sollten nicht enthalten sein.) • Morbus Crohn betrifft mindestens das Ileum und /oder das Kolon • Für Patienten mit ausgedehnter Kolitis oder Pankolitis von >8 Jahren oder einer eingeschränkten Kolitis von >12 Jahren Dauer muss eine durchgeführte Kontrollkoloskopie, innerhalb von zwölf Monaten vor Einschluss in die Studie, dokumentiert sein (kann auch innerhalb des Screenings durchgeführt werden). • Patienten mit familiärer bzw. persönlicher Vorgeschichte von Dickdarmkrebs (kolorektales Karzinom) bzw. erhöhtem Darmkrebsrisiko, einem Alter >50 Jahre oder anderen bekannten Risikofaktoren müssen bezüglich der Überwachung von Dickdarmkrebs auf dem neusten Stand sein (eventuell während des Screening durchgeführt). • Ein, innerhalb der letzten fünf Jahre gezeigtes inadäquates Ansprechen, ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Verlust von Ansprechen oder eine Intoleranz von mindestens einem der folgenden Arzneimittel: - Immunsuppressiva Anzeichen und Symptome, dass die Erkrankung andauernd aktiv ist, trotz mindestens eines 8-wöchigen oral eingenommenen Azathioprin- ($\geq 1,5$ mg/kg) oder eines 6-Mercaptopurin-Regimens ($\geq 0,75$ mg/kg) Anzeichen und Symptome, dass die Erkrankung andauernd aktiv ist, trotz mindestens eines 8-wöchigen eingenommenen Methotrexat-Regimens ($\geq 12,5$ mg/Woche) Krankengeschichte, die eine Intoleranz auf mindestens ein Immunsuppressiva aufweist (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Übelkeit/Erbrechen, Unterleibsschmerzen, Pankreatitis, abnormale Leberfunktionstest-werte, Lymphopenie, TPMP-Genmutation, Infektionen) - TNF-α-Inhibitoren Anzeichen und Symptome, dass die Erkrankung andauernd aktiv ist, trotz mindestens eines 4 wöchigen Regimens mit einer der folgenden Substanzen: Infliximab: 5 mg/kg intravenös, zwei Dosen im Abstand von mindestens zwei Wochen Adalimumab: Eine 80 mg Dosis subkutan, gefolgt von einer 40 mg Dosis im Abstand von mindestens zwei Wochen Certolizumab pegol: 400 mg subkutan, zwei Dosen im Abstand von mindestens zwei Wochen - Wiederkehrende Symptome während der geplanten Erhaltungsbehandlung nach vorhergegangenen klinischen Nutzen (Abbruch trotz eines klinischen Nutzen ist nicht genügend) - Krankheitsgeschichte, die eine Intoleranz auf mindestens einen TNF-α-Inhibitoren aufweist (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Infusionsreaktion, demyelinisierende Erkrankung, hydropische Herzdekompensation, Infektionen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• BETRIFFT NUR PATIENTEN AUSSERHALB DER USA (die aufgrund einer Krankheitsgeschichte, die Glukokortikoidbehandlungen beinhaltet, eingeschlossen worden sein können): - Glukokortikoide Anzeichen und Symptome, dass die Erkrankung andauernd aktiv ist, trotz mindestens eines 4-wöchigen Induktionsregimens, einschließlich der Gabe eines Prednisonäquivalents 10 mg täglich oral für eine zwei Wochen oder intravenös für eine Woche ODER Zwei fehlgeschlagene Versuche, den Gebrauch von Glukokortikoiden auf eine Dosis zu reduzieren, die einem Prednisonäquivalent 10 mg täglich oral zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten entspricht ODER Krankheitsgeschichte, die eine Intoleranz auf Glukokortikoide beinhaltet (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Cushing-Syndrom, Osteopenie/Osteoporose, Hyperglykämie, Schlafstörungen und Infektionen) • Eventuelle Einnahme einer therapeutischen Dosis folgender Medikamente: - 5-Aminosalizylatpräparate zur oralen Einnahme, unter der Voraussetzung, dass die Dosierung innerhalb der zwei Wochen unmittelbar vor dem Einschluss in die Studie konstant geblieben ist - Orale Glukokortikoidtherapie (Prednison konstant dosiert ≤ 30 mg/Tag, Budesonid konstant dosiert ≤ 9 mg/Tag oder einen entsprechendes Glukokortikoid), unter der Voraussetzung, dass die Dosierung innerhalb der vier Wochen unmittelbar vor dem Einschluss in die Studie konstant geblieben ist, falls die Glukokortikoidtherapie gerade begonnen wurde oder innerhalb der zwei Wochen unmittelbar vor dem Einschluss in die Studie konstant geblieben ist, falls die Glukokortikoidtherapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ausgeschlichen wurde. - Probiotika (z. B. Culturelle, <i>Saccharomyces boulardii</i>), unter der Voraussetzung, dass die Dosierung innerhalb der zwei Wochen unmittelbar vor dem Einschluss in die Studie konstant geblieben ist - Antidiarrhoika (z. B. Loperamid, Diphenoxylat mit Atropin) zur Bekämpfung chronischer Diarrhö - Azathioprin oder 6-Mercaptopurin unter der Voraussetzung, dass die Dosierung innerhalb der acht Wochen unmittelbar vor dem Einschluss in die Studie konstant geblieben ist - Methotrexat unter der Voraussetzung, dass die Dosierung innerhalb der acht Wochen unmittelbar vor dem Einschluss in die Studie konstant geblieben ist - Antibiotika zur Behandlung des Morbus Crohn (z. B. Ciprofloxacin, Metronidazol) unter der Voraussetzung, dass die Dosierung innerhalb der zwei Wochen unmittelbar vor dem Einschluss in die Studie konstant geblieben ist <u>Ausschlusskriterien:</u> Die Ausschlusskriterien wurden in drei Gruppen unterteilt: • gastrointestinale Ausschlusskriterien • Infektiöse Erkrankungen und • Generelle Ausschlusskriterien Patienten mit einem dieser Ausschlusskriterien wurden nicht in die Studie aufgenommen. Magen-Darm-Ausschlusskriterien: • Anzeichen eines Magen-Darm-Abszesses beim Screening • Weitgehende Dickdarmresektion, subtotale oder vollständige Kolektomie • Krankheitsgeschichte, die >3 Dünndarmresektionen oder eine Kurzdarmsyndrom-Diagnose beinhaltet • Ernährung mittels Magensonde, künstliche Ernährung oder parenterale Nahrungsergänzung innerhalb von 21 Tagen vor dem Einschluss in die Studie • Ileostoma, Kolostoma oder eine feste,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		symptomatische Stenose des Darms • Erhalt einer der folgenden Behandlungen innerhalb von 30 Tagen vor dem Einschluss in die Studie: - Nicht biologische Therapien (z. B. Cyclosporin, Thalidomid), außer solche, die explizit erlaubt sind - Nicht biologische experimentelle Therapien - Zugelassene nicht biologische Therapien, die im Rahmen einer klinischen Studie verabreicht werden - Adalimumab • Erhalt eines der folgenden Mittel, innerhalb von 60 Tagen vor dem Einschluss in die Studie: - Infliximab - Certolizumab pegol - Jede andere experimentelle oder zugelassene biologische Substanz, außer lokale Injektionen, die nicht der Behandlung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen dienen (z. B. intraokulare Injektion) • Jede vorhergegangene Verwendung von Natalizumab, Efalizumab oder Rituximab • Verwendung von topischen 5-Aminosalizylaten oder Glukokortiko-Einläufen/Zäpfchen innerhalb von zwei Wochen vor dem Einschluss in die Studie • Hinweise auf oder Behandlung einer Infektion mit <i>C. difficile</i> innerhalb von 28 Tagen vor dem Einschluss in die Studie • Aktuell oder voraussichtlich innerhalb von der Studie benötigter großer chirurgischer Eingriff (z.B. Darmresektion) aufgrund des Morbus Crohn. (Kleine chirurgischer Eingriff zur Behandlung von Komplikationen aufgrund des Morbus Crohn (z.B. Fistelspaltung) sind zulässig) • Hinweise auf adenomatös Dickdarmpolypen, die nicht entfernt wurden, oder eine Krankheitsgeschichte, die solche beinhaltet • Hinweise auf den Dickdarm betreffende mukosale Dysplasie oder eine Krankheitsgeschichte, die eine solche beinhaltet • Diagnose einer Colitis Ulcerosa oder einer unbestimmten Kolitis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Infektionserkrankungs-Ausschlusskriterien: • Chronische Hepatitis-B- oder C-Infektion • Aktive oder latente Tuberkulose (egal ob behandelt oder unbehandelt) die wie folgt charakterisiert ist: - Krankheitsgeschichte, die Tuberkulose beinhaltet - Positiver Tuberkulostest: ein positiver QuantiFERON®-Test oder zwei aufeinander folgende QuantiFERON®-Tests innerhalb von einem Monat vor dem Einschluss in die Studie - eine Tuberkulin-Hauttest-Reaktion ≥ 10 mm (≥ 5 mm bei Patienten, die >15 mg/Tag Prednison-äquivalent erhalten) innerhalb von drei Monaten vor dem Einschluss in die Studie - Röntgenbild des Brustkorbs, dass innerhalb von drei Monaten vor dem Einschluss in die Studie erstellt wurde, durch welches eine aktive oder latente Tuberkulose der Lunge nicht ausgeschlossen werden kann • Bestimmte angeborene oder erworbene Immundefizienzen (z. B. variables Immundefektsyndrom, HIV-Infektion, Organtransplantation) • Jegliche Lebendimpfungen innerhalb von 30 Tagen vor dem Einschluss in die Studie, mit Ausnahme der Influenza-Impfung • Klinisch signifikante extraintestinale Infektion (z. B. Lungenentzündung, Pyelonephritis) innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder während dem Screening Allgemeine Ausschlusskriterien: • Vorhergegangene Einnahme von Vedolizumab • Laktierende Patientinnen oder Patientinnen mit einem positiven Serum-Schwangerschaftstest während der Screeningphase oder einem positiven Urin-Schwangerschaftstest an Tag 1 vor dem Einschluss in die Studie • Eine instabile oder unkontrollierte kardiovaskuläre, pulmonale, hepatische, renale, Magen-Darm-, urogenitale, hämatologische, Koagulations-, immunologische, endokrine/metabolische oder anderweitige Störung, die nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Meinung des Prüfarztes die Ergebnisse der Studie verzerren oder den Sicherheit des Patienten gefährden könnte • Jeder chirurgische Eingriff innerhalb von 30 Tagen vor dem Einschluss in die Studie, der eine Vollnarkose erforderlich macht, sowie geplante größere Operationen während der Studie • Krankheitsgeschichte, die Malignitäten beinhaltet, mit Ausnahme der folgenden: (a) ausreichend therapiertes, nicht metastasierendes Basalzellkarzinom der Haut; (b) Plattenepithelkarzinom der Haut, das ausreichend therapiert ist und innerhalb von einem Jahr vor dem Einschluss in die Studie nicht wieder aufgetreten ist; (c) Krankheitsgeschichte, die ein Zervixkarzinom in situ beinhaltet, das ausreichend therapiert ist und innerhalb von drei Jahr vor dem Einschluss in die Studie nicht wieder aufgetreten ist. Patienten mit weiter zurückliegenden Malignitäten (z. B. >10 Jahre seit der Bedingung einer kurativen Therapie ohne ein Wiederauftreten) können je nach der Art der Malignität und der erhaltenen Behandlung eingeschlossen werden und müssen auf eine Einzelfallbasis mit dem Sponsor besprochen werden. • Krankheitsgeschichte, die bedeutende neurologische Störungen, einschließlich Schlaganfälle, multipler Sklerose, Gehirntumoren oder neurodegenerative Erkrankungen, beinhaltet • Positive subjektive Syndrom-Checkliste zu progressiver multifokaler Leukenzephalopathie vor dem Einschluss in die Studie • Jede der folgenden Labor-Auffälligkeiten während der Screeningphase: - Hämoglobin <8 g/dL - Zahl der weißen Blutkörperchen <3·10⁹/L - Lymphozytenzahl <0.5·10⁹/L - Thrombozytenzahl <100·10⁹/L oder >1200·10⁹/L - Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) >3·Obergrenze des Normalbereichs - Alkalin-Phosphatase >2·Obergrenze des Normalbereichs - Serum-Kreatinin >2·Obergrenze des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Normalbereichs - Albumin <20 g/L • Krankheitsgeschichte, die aktuell oder bis zu einem Jahr vor Einschluss in die Studie Alkoholabhängigkeit oder Gebrauch verbotener Drogen beinhaltet • Aktive psychische Probleme, die nach Ansicht des Prüfarztes die Compliance mit den Studienmaßnahmen beeinträchtigen könnten • Unfähigkeit an allen Studienvisiten teilzunehmen oder die Studienmaßnahmen zu befolgen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Durchgeführt multinational an 150 Zentren
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	• Placebo: 250 mL von 0,9 % Natrium Chlorid intravenös in Woche 0, 2 und 6 • Vedolizumab: 300 mg intravenös in Woche 0, 2 und 6
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: • Anteil der Patienten mit klinischer Remission in Woche 6 in der Population der Anti-TNF-α-Versager Sekundäre Endpunkte: • Anteil der Patienten mit klinischer Remission in der Gesamtpopulation • Anteil der Patienten mit klinischer Remission in Woche 10 in der Population der Anti-TNF-α-Versager und in der Gesamtpopulation • Anteil der Patienten mit Remissionserhaltung (z. B. klinische Remission in Woche 6 und 10) in der Population der Anti-TNF-α-Versager und in der Gesamtpopulation • Anteil der Patienten mit Verbesserung des klinischen Ansprechens in der Population der Anti-TNF-α-Versager Sicherheits- und explorative Endpunkte: Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Laborwerte, etc.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl beruht auf dem primären und wesentlichen sekundären Endpunkten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Primärer Endpunkt: - Anteil der Patienten mit klinischer Remission in Woche 6 in der Population der Anti-TNF-α-Versager Unter Annahme einer Ansprechrate von 5 % im Placebo-Arm und 17 % im Vedolizumab-Arm wurde errechnet, dass für eine Power von 91 % 148 Patienten pro Gruppe benötigt werden. Sekundäre Endpunkte: - Anteil der Patienten mit klinischer Remission in der Gesamtpopulation Unter Annahme einer Ansprechrate von 10 % im Placebo-Arm und 23 % im Vedolizumab-Arm wurde errechnet, dass für eine Power von 93 % 198 Patienten pro Gruppe benötigt werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse geplant
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierungsschema wurde durch einen Biostatistisches Institut in Millennium erstellt und archiviert. Jeder Patient, welcher für die Studie in Frage kam, erhielt eine eindeutige Randomisierungsnummer.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Folgende Stratifikationsfaktoren wurden für die Randomisierung der verwendet: - Versagen einer vorherigen Therapie mit TNF-α-Inhibitoren oder TNF-α-Naiv - Begleitende Verwendung von oralen Glukokortikoiden - Begleitende Verwendung von Immunsuppressiva (6-Mercaptopurin, Azathioprin, Methotrexat)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung zur Studienmedikation wird basierend auf der Randomisierungsnummer durch das „interactive voice Response System (IVRS)“ durchgeführt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das Randomisierungsschema wurde durch ein Biostatistisches Institut in Millennium erstellt und archiviert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung	a) ja

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
	durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	b) ja c) ja Randomisiert												
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Beide Interventionen wurden durch den unverblindeten Pharmazeuten zur Wahrung der Verblindung unkenntlich gemacht.												
12	Statistische Methoden													
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	- Klinische Remission, Remissionserhaltung und Verbesserung des klinischen Ansprechens werden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test ausgewertet (Signifikanzlevel 5 %). - Ein logistisches Regressionsmodell enthält CDAI-Werte zu Baseline, Stratifizierungsfaktoren und die geografische Region. - Veränderungen von Baseline werden mittels ANCOVA ausgewertet.												
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt nach Alter, Geschlecht, Rasse, Krankheitsaktivität, Dauer des Morbus Crohn, geografischer Region, CRP-Kategorien, fäkale Calprotectin-Kategorien zu Baseline und beteiligten Darmregionen.												
Resultate														
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)													
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<table> <tr> <th></th><th>Placebo</th><th>Vedolizumab</th></tr> <tr> <td>a)</td><td>N= 207</td><td>N= 209</td></tr> <tr> <td>b)</td><td>N= 207</td><td>N= 209</td></tr> <tr> <td>c)</td><td>N= 207</td><td>N= 209</td></tr> </table>		Placebo	Vedolizumab	a)	N= 207	N= 209	b)	N= 207	N= 209	c)	N= 207	N= 209
	Placebo	Vedolizumab												
a)	N= 207	N= 209												
b)	N= 207	N= 209												
c)	N= 207	N= 209												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart Abbildung 10												
14	Aufnahme / Rekrutierung													
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 24. November 2010 Studienende: 12. April 2012												
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär												
^a : nach CONSORT 2010.														

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

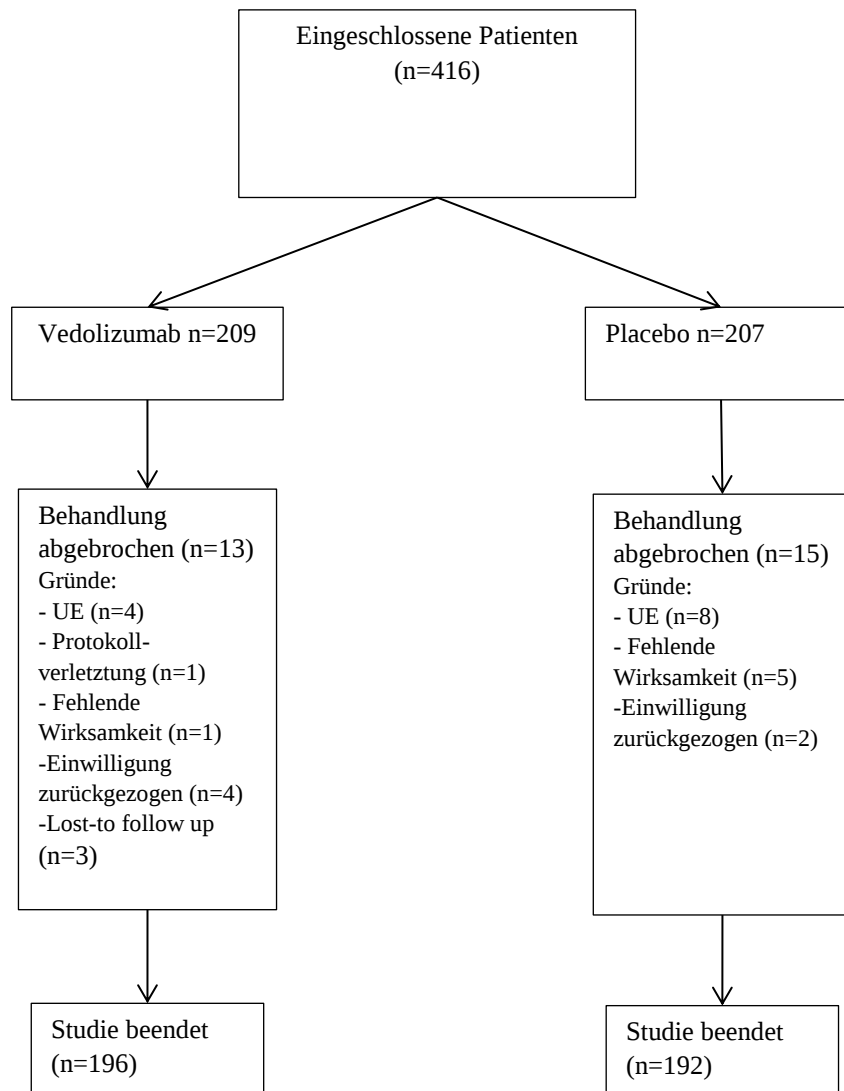


Abbildung 10: Flow-Chart zu Studie C13011.

Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C13008

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Langzeitsicherheit sowie der Langzeitwirksamkeit einer Vedolizumab-Behandlung
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, offene, einarmige Phase-III-Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Vorliegen eines Informed Consent • Vorangegangene Behandlung in Studie C13004, C13006, C13007 oder C13011, die nach Aussage des Prüfarztes gut toleriert wurde. Patienten in Studie C13001 mussten Woche 10 beenden. Patienten, die die Studie C13006 oder C13007 frühzeitig abgebrochen haben, durften nur eingeschlossen werden, wenn der Abbruch aus folgenden Gründen geschah: - Nonresponse in Studien C13006 / C13007 - Krankheitsverschlechterung - Patienten benötigten eine Notfallmedikation zu Woche 14 oder später • Die letzte Gabe von Vedolizumab sollte nicht länger als neun Wochen zurücklegen • Frauen mussten entweder in der Menopause sein (seit mind. ein Jahr), chirurgisch unfruchtbar, oder zwei Methoden zur Schwangerschaftsverhütung benutzen (oder sich damit einverstanden erklären, während der Behandlung enthaltsam zu sein) • Männer, auch wenn chirurgisch zeugungsunfähig, mussten verhüten (oder sich damit einverstanden erklären, während der Behandlung enthaltsam zu sein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit einer extensiven Kolitis oder Pankolitis (Dauer: mehr als 8 Jahre) oder einer eingeschränkten Kolitis (mehr als 12 Jahre) mussten eine Darmspiegelung in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn nachweisen • Patienten mit einer genetischen Disposition zu Darmkrebs, oder älter als 50 Jahre oder andere Risikofaktoren haben, mussten up-to-date bezüglich ihrer Krebsfrüherkennung sein • Folgende Medikamente waren erlaubt: - Orale 5-Aminosalizylsäure - Komponenten - Orale Glukokortikoide - Aktuelle rektale Behandlung mit 5-Aminosalizylsäure - oder eine Glukokortikoid-Behandlung - Probiotika - Antidiarrhoikum - Antibiotikum für die Behandlung einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung <u>Ausschlusskriterien:</u> • Stillende oder schwangere Frauen • Operation aufgrund von IBD während oder nach vorangegangener Teilnahme der C13008 wurde benötigt, oder ist geplant • Lebendimpfung innerhalb der letzten 30 Tage vor Studieneinschluss (außer gegen Influenza) • Entstehung einer neuen, instabilen oder unkontrollierten kardiovaskulärer, Lungen-, Leber-, gastrointestinaler, Gerinnungs-, Immun-, metabolischer/endokriner, neurologischer oder onkologischer Erkrankung bzw. anderer relevante medizinische Störungen während oder nach einer Teilnahme in einer der vorangegangenen Studien (die nach Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse verfälschen oder die Sicherheit der Patienten gefährden) • Abbruch von einer der vorangegangenen Studien aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, das mit der Studienmedikation in Verbindung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		gebracht werden kann • Medikamentenmissbrauch • Keine Möglichkeit an den im Studienprotokoll geplanten Visiten teilzunehmen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch (292 Zentren), multinationale Studie
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Offene Gabe von Vedolizumab (300 mg alle 4 Wochen) intravenös über 30 Minuten
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Ziel: • Die Sicherheitsprofil von Vedolizumab zu untersuchen anhand von: - Unerwünschte Ereignisse - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Vitalwerte - Laborwerte und - ECGs Weitere Zielkriterien: • Die Untersuchung von IBD-bezogenen Ereignissen (Zeit bis zur Hospitalisierung, Operationen oder anderen medizinischen Maßnahmen) • Die Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (IBDQ, SF-36 und EQ-5D) Explorative Zeilkriterien: • Die Untersuchung der Langzeitwirksamkeit (Veränderungen im partiellen Mayo Score und Harvey-Bradshaw Index (HBI))
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Patienten aus folgenden Studien wurden eingeschlossen: • C13004 • C13006 • C13007 • C13011
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen	Nicht notwendig

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Eine Randomisierung hat nicht stattgefunden
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Offene Studie, es fand keine Verblindung statt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle verfügbaren Daten werden in Listings und Tabellen ausgewertet. Eine Imputation von fehlenden Werten findet nicht statt. Patienten die die Studien abbrechen werden als zensiert betrachtet. Sicherheitsanalyse: • Auswertung erfolgt anhand des Safety Analysis Set. Es werden keine statistischen Tests durchgeführt. Explorative Analyse: • Deskriptive Analyse der Endpunkte mit einem 95 %-Konfidenzintervall • Time-to-Event-Analyse werden mit der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Analysen wurden stratifiziert nach der Erkrankung (CD, UC) durchgeführt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 11

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Nicht zutreffend
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	• International • Erste Patient wurde eingeschlossen: 22. Mai 2009 • Cut-off für den Zwischenbericht: 16. Juli 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch Geplantes Ende: 08/2016
^a : nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

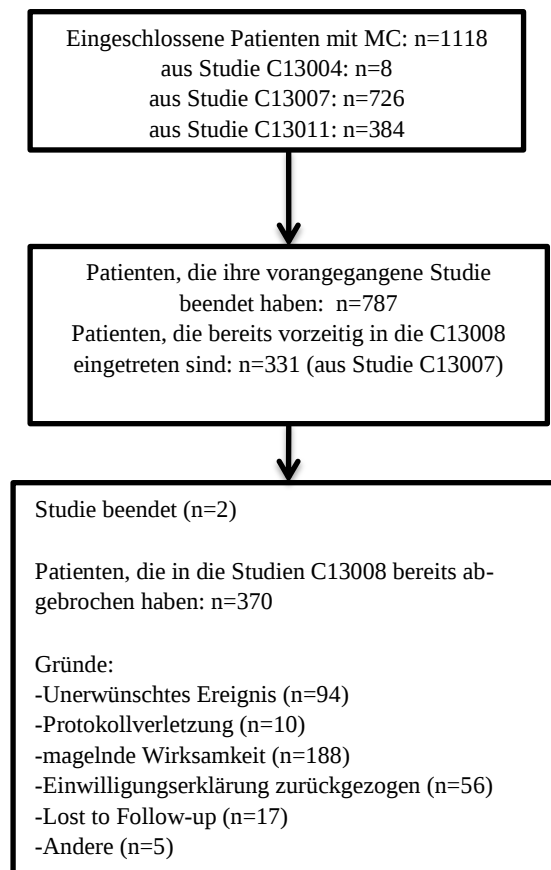


Abbildung 11: Flow-Chart der Studie C13008 (Morbus Crohn)

Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLASSIC I

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Induktionstherapie von Adalimumab bei Infliximab-naiven Patienten mit Morbus Crohn
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Erwachsene Patienten zwischen 18 und 75 Jahren • mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn seit mindestens vier Monaten, mit einem CDAI von 220-450 Punkten • radiologisch oder endoskopisch bestätigte Erkrankung • Frauen im gebärfähigen Alter mussten eine hocheffektive Methode zur Schwangerschaftsverhütung benutzen • adäquate Herz-, Nieren- und Leberfunktion <u>Ausschlusskriterien:</u> • vorhergehende maligne Erkrankung • vorhergehende aktive Tuberkulose, Listeriose oder HIV • Patienten mit Colitis Ulcerosa, symptomatischer Verengung, Darmresektion innerhalb der letzten sechs Monate; Ostomy, große Darmresektion (>100 cm), Kurzdarmsyndrom; parenteraler Ernährung • Behandlung mit chemischen Prüfmedikamenten innerhalb von 30 Tagen und biologischen Prüfmedikamenten innerhalb von vier Monaten • antibiotische Behandlung für eine andere

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Erkrankung als Morbus Crohn innerhalb drei Wochen der Studie • schwanger oder stillend • Drogen- oder Alkoholmissbrauch im letzten Jahr • schlecht eingestellte Krankheiten (inkl. Diabetes mit vorhergehenden wiederkehrenden Infektionen oder Schlaganfall innerhalb von drei Monaten) • vorhergehende Behandlung mit Infliximab oder einem anderen TNF-α-Inhibitor • Einlauf innerhalb zwei Wochen • Zyklosporin oder Tacrolimus innerhalb von acht Wochen • positive Clostridium difficile Stuhlprobe • klinisch relevante Abweichungen in präspezifizierten Laborparametern
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrischen Studie in 55 Zentren
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	• Adalimumab: 40 mg subkutan an Woche 20 mg subkutan an Woche 2 • Adalimumab: 80 mg subkutan an Woche 40 mg subkutan an Woche 2 • Adalimumab: 160 mg subkutan an Woche 80 mg subkutan an Woche 2 • Placebo an Woche 0 und 2
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: • Remission an Woche 4 Sekundäre Zielkriterien: • Anteil an Patienten mit klinischem Ansprechen (70-Punkte und 100-Punkte-Ansprechen) an Woche 4 in jeder Behandlungsgruppe • Änderung zum Ausgangswert im IBDQ • klinische Remission (CDAI <150 Punkte) im 20 mg Adalimumab-Arm an Woche 4
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Fallzahl von 272 Patienten (Randomisierung 1:1:1:1) wird für eine Power von 80 % benötigt, um einen Unterschied in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		den Responderaten der beiden am höchsten dosierten Adalimumab-Gruppen (80/40 und 160/80) und Placebo zur Herbeiführung einer Remission. Die folgenden Annahmen werden getroffen: Remissionsrate von 45 % in den beiden am höchsten dosierten Adalimumab-Gruppen und 20 % in der Placebo-Gruppe; 2-seitiges α -Niveau von 5 % mit Pearson Chi-Quadrat-Test
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	zentrale, computergestützte Generierung
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	stratifiziert nach Zentrum mit Blockgröße 8
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	zentrale, computergestützte Generierung
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Patientennummern wurden mithilfe eines interaktiven Voice Response Systems vergeben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Patienten erhielten die gleiche Anzahl an Injektionen zu den gleichen Zeitpunkten, Verwendung von Placebo-Spritzen
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für den primären Endpunkt wurden der Behandlungsunterschied zwischen den beiden Adalimumab-Gruppen mit der höchsten Dosierung (80/40 und 160/80) und Placebo mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test untersucht. Bei signifikantem Unterschied zwischen den drei Gruppen wurden paarweise Vergleiche durchgeführt. Sekundäre Endpunkte wurden mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test, dem exakten Fisher-Test und ANCOVAs analysiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen nach CRP (>1,0 mg/dL) an Baseline, Behandlung mit Immunsuppressiva; Subgruppen hinsichtlich der Verbesserung in der Anzahl an Fisteln an Woche 4
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Adalimumab 40/20 - Adalimumab 80/40 - Adalimumab 160/80 - Placebo a) 74 - 75 - 76 - 74 b) 74 - 75 - 76 - 74 c) 74 - 75 - 76 - 74
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart Abbildung 12
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	07/2002 – 12/2003
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär.
^a : nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

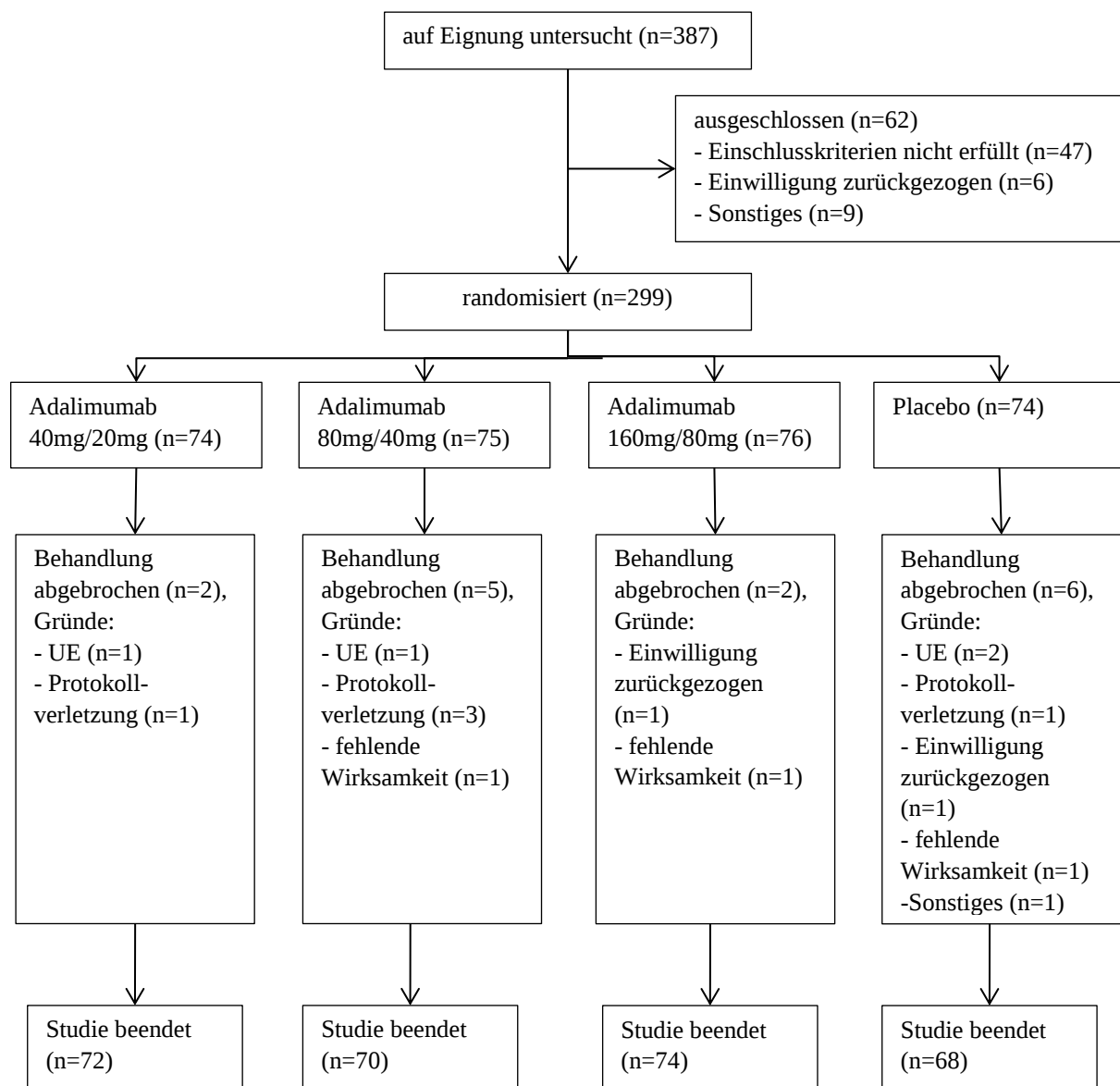


Abbildung 12: Flow-Chart zur Studie CLASSIC I

Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLASSIC II

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit einer Erhaltungstherapie mit Adalimumab bei Patienten mit Morbus Crohn
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Patienteninformation und Einverständniserklärung • Patienten, die die Einschlusskriterien der CLASSIC I erfüllen und diese Studie erfolgreich beendeten • Frauen im gebärfähigen Alter mussten eine hocheffektive Methode zur Schwangerschaftsverhütung benutzen • adäquate Herz-, Nieren- und Leberfunktion • klinische Remission an Woche 0 (=Woche 4 in der CLASSIC I) und an Woche 4
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrischen Studie in 53 Zentren
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Randomisierte Erhaltungstherapie von Woche 4 bis 55 mit: • Adalimumab 40 mg subkutan alle 2 Wochen • Adalimumab 40 mg subkutan wöchentlich • Placebo subkutan Patienten ohne Remission an Woche 0 und Woche 4 erhielten offen Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von	Primäres Zielkriterium: • Remission an Woche 56 Sekundäre Zielkriterien: • Remission an Woche 24

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrumenten	- Anteil an Patienten mit klinischem Ansprechen (70-Punkte und 100-Punkte-Ansprechen) an Woche 24 und 56 - Änderung zum Ausgangswert im IBDQ an Woche 24 und 56 - Anteil an Patienten, die Steroide komplett absetzten ohne Verlust der Remission an Woche 24 und 56
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlberechnung für die CLASSIC I ist oben beschrieben. Alle Patienten aus der CLASSIC I, die diese Studie erfolgreich beendeten, konnten in die CLASSIC II eingeschlossen werden. Es wurde keine neue Fallzahlberechnung durchgeführt. Daher sind die Analysen der CLASSIC II als explorativ anzusehen. Es wurde angenommen, dass etwa 90 % der Patienten aus der CLASSIC I an der CLASSIC II teilnehmen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	zentral
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	keine Angabe
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	zentral
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Angabe
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Angabe: doppelblinde Studie, Verwendung von Placebo
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von Placebo

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für den primären Endpunkt wurden die Remissionsraten der einzelnen Behandlungsgruppen mit einem Pearson-Chi²-Test verglichen. Patienten mit fehlendem Wert an Woche 52 oder Patienten, die in die offene Behandlungsgruppe wechselten, wurden in der Kategorie „keine Erhaltung der Remission“ gezählt. Es wurde zuerst auf einen Unterschied zwischen den drei Gruppen getestet und bei Signifikanz wurden paarweise Vergleiche zwischen den Adalimumab-Gruppen gegen Placebo getestet. Sekundäre Endpunkte wurden mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test, dem exakten Fisher-Test, ANCOVAs, Kruskal-Wallis-Test und Kaplan-Meier-Methoden analysiert. Alle sekundären Analysen wurden mit der LOCF-Methode analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen nach Behandlung mit Immunsuppressiva
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen - Adalimumab 40 mg wöchentlich - Placebo a) 19 - 18 - 18 b) 19 - 18 - 18 c) 19 - 18 - 18
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart Abbildung 13
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	08/2002 – 01/2005
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

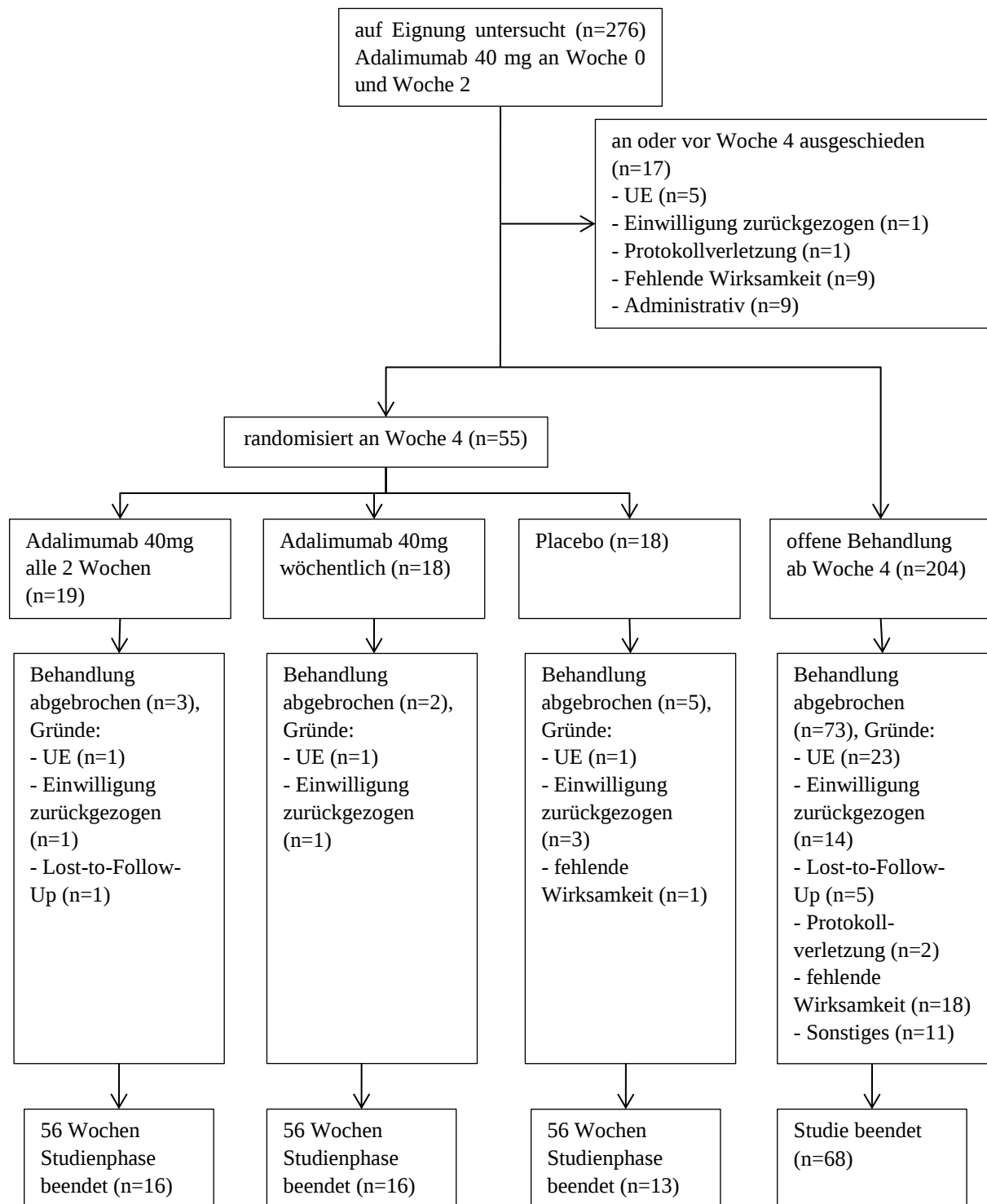


Abbildung 13: Flow-Chart zur Studie CLASSIC II

Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CHARM

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung von Adalimumab bei Patienten mit Morbus Crohn hinsichtlich der Remissionserhaltung
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Erwachsene Patienten zwischen 18 und 75 Jahren • Mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn seit mindestens vier Monaten (radiologisch/endoskopisch bestätigt), mit einem CDAI von 220-450 Punkten • Begleitende Behandlung mit stabilen Dosierungen (vier Wochen vor Screening) von Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat, 5-Aminosalizylsäure, Sulfasalazin, orales Mesalamin und Antibiotika gegen Morbus Crohn war erlaubt • Begleitende Behandlung mit stabilen Dosierungen (zwei Wochen vor Screening) von Prednison (≤ 30 mg/Tag oder äquivalent) oder Budesonid (≤ 9 mg/Tag) (nicht beide) war erlaubt • Vorhergehende Behandlung mit Infliximab oder einem TNF-Inhibitor außer Adalimumab für mehr als zwölf Wochen vor Screening war erlaubt, falls der Patient keinen initialen Non-Response zeigte (d.h. kein klinisches Ansprechen auf die erste Injektion) • Frauen im gebärfähigen Alter mussten eine effektive Methode zur Schwangerschaftsverhütung benutzen <u>Ausschlusskriterien:</u> • Patienten mit Colitis Ulcerosa, symptomatischer Verengung, Darmresektion innerhalb der letzten sechs Monate; Ostomy, große

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Darmresektion (nach Meinung des Prüfarztes), Kurzdarmsyndrom; parenteraler Ernährung • vorhergehende maligne Erkrankung • Lysterien • HIV • demyelisierende Erkrankung des Nervensystems • unbehandelte Tuberkulose • Behandlung mit chemischen Prüfmedikamenten innerhalb von 30 Tagen und biologischen Prüfmedikamenten innerhalb von drei Monaten • antibiotische Behandlung für eine andere Erkrankung als Morbus Crohn innerhalb drei Wochen der Studie • schwanger oder stillend • Drogen- oder Alkoholmissbrauch im letzten Jahr • vorhergehende Behandlung mit Adalimumab oder Teilnahme an einer Adalimumab-Studie • Einlauf innerhalb zwei Wochen vor Screening • Zyklosporin, Mycophenolat oder Tacrolimus innerhalb von acht Wochen • positive Clostridium difficile Stuhlprobe • klinisch relevante Abweichungen in präspezifizierten Laborparametern
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrischen Studie in 92 Zentren in Europa, USA, Kanada, Australien und Südafrika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Alle Patienten: 80 mg Adalimumab offen an Woche 0, 40 mg Adalimumab offen an Woche 2 Randomisierung an Woche 4 zu: • Adalimumab 40 mg subkutan alle zwei Wochen • Adalimumab 40 mg subkutan wöchentlich • Placebo
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von	Koprimäre Zielkriterien: • Remission an Woche 26 und 56 der Responder (Verringerung im CDAI ≥ 70 Punkte an Woche 4 im Vergleich zu Baseline)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrumenten	Sekundäre Zielkriterien: • Anteil an Patienten mit klinischem Ansprechen (70-Punkte und 100-Punkte-Ansprechen) an Woche 26 und 56 • Änderung zum Ausgangswert im IBDQ an Woche 26 und 56 • klinische Remission an Woche 56 und 56 unter Absetzen der Glukokortikoide • klinische Remission an Woche 56 und 56 unter Absetzen der Glukokortikoide für ≥ 90 Tage • Fistelremission • mediane Remissionsdauer bei Patienten mit Remission
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Fallzahl von 160 Patienten pro Behandlungsarm wird für eine Power von 87 % bei einem α-Niveau von 5 % bzw. Power von 80 % bei einem adjustierten α-Niveau von 2,5 % benötigt, um einen Unterschied von 14 % in den Remissionsraten zwischen den Adalimumab- und Placebo-Gruppen zu entdecken. Es wird eine Remissionsrate von 14 % im Placebo-Arm und 28 % in den Adalimumab-Armen zu Woche 56 angenommen. Diese Fallzahl würde eine Power >90 % bei einem Vergleich der Remissionsraten an Woche 26 liefern. Unter Annahme, dass 58 % der Patienten an Woche 4 ein klinisches Ansprechen zeigen, müssen etwa 830 Patienten eingeschlossen werden, um an Woche 4 etwa 160 Patienten jedem Behandlungsarm zuzuordnen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	zentrale Generierung
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Responderstatus (Verringerung im CDAI ≥ 70 im Vergleich zu Baseline) und nach TNF-Vorbehandlung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	zentrale mithilfe eines interaktiven Voice Response Systems

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Patientennummern wurden mithilfe eines interaktiven Voice Response Systems vergeben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Verwendung von Placebo
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von Placebo
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre Endpunkt wurde auf Basis der randomisierten Responder –Population analysiert, die alle behandelten Patienten umfasst, die einen klinischen Response an Woche 4 (Verringerung im CDAI ≥ 70 Punkte) aufwiesen und in eine der drei verblindeten Behandlungsgruppen randomisiert wurden. Patienten die in die offene Behandlungsphase eintraten oder die aus der Studie austraten wurden als Remissionsversager gewertet. Die Adalimumab-Gruppen wurden gegen die Placebo-Gruppe mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit Adjustierung auf die TNF-Vorbehandlung durchgeführt. Patienten ohne CDAI-Messung an Woche 26 oder 56 wurden als Remissionsversager gewertet. Sekundäre Endpunkte wurden auf Basis aller behandelten Patienten analysiert, die sowohl randomisierte Responder als auch randomisierten Non-Responder umfassen. Sekundäre Analysen beschreiben den Unterschied zwischen den Adalimumab-Gruppen und Placebo. Ergebnisse zu Fisteln wurden anhand der Patienten berichtet, die an Baseline und Screening Fisteln hatten. Hierbei wurden die beiden Adalimumab-Gruppen kombiniert und gegen Placebo verglichen. Stetige Endpunkte wurden mithilfe einer ANCOVA mit Adjustierung auf den Ausgangswert analysiert. Diskrete Variablen wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests verglichen. Für Sicherheitsauswertungen wurden alle Patienten betrachtet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Alle Tests wurden zweiseitig zum α-Niveau 5 % getestet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen nach Behandlung mit Immunsuppressiva, TNF-Vorbehandlung; CRP-Wert an Baseline (<1 vs. ≥1 mg/dL)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen - Adalimumab 40 mg wöchentlich - Placebo a) 260 - 257 - 261 b) 260 - 257 - 261 c) 260 - 257 - 261
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart Abbildung 14
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	07/2003 – 09/2005
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

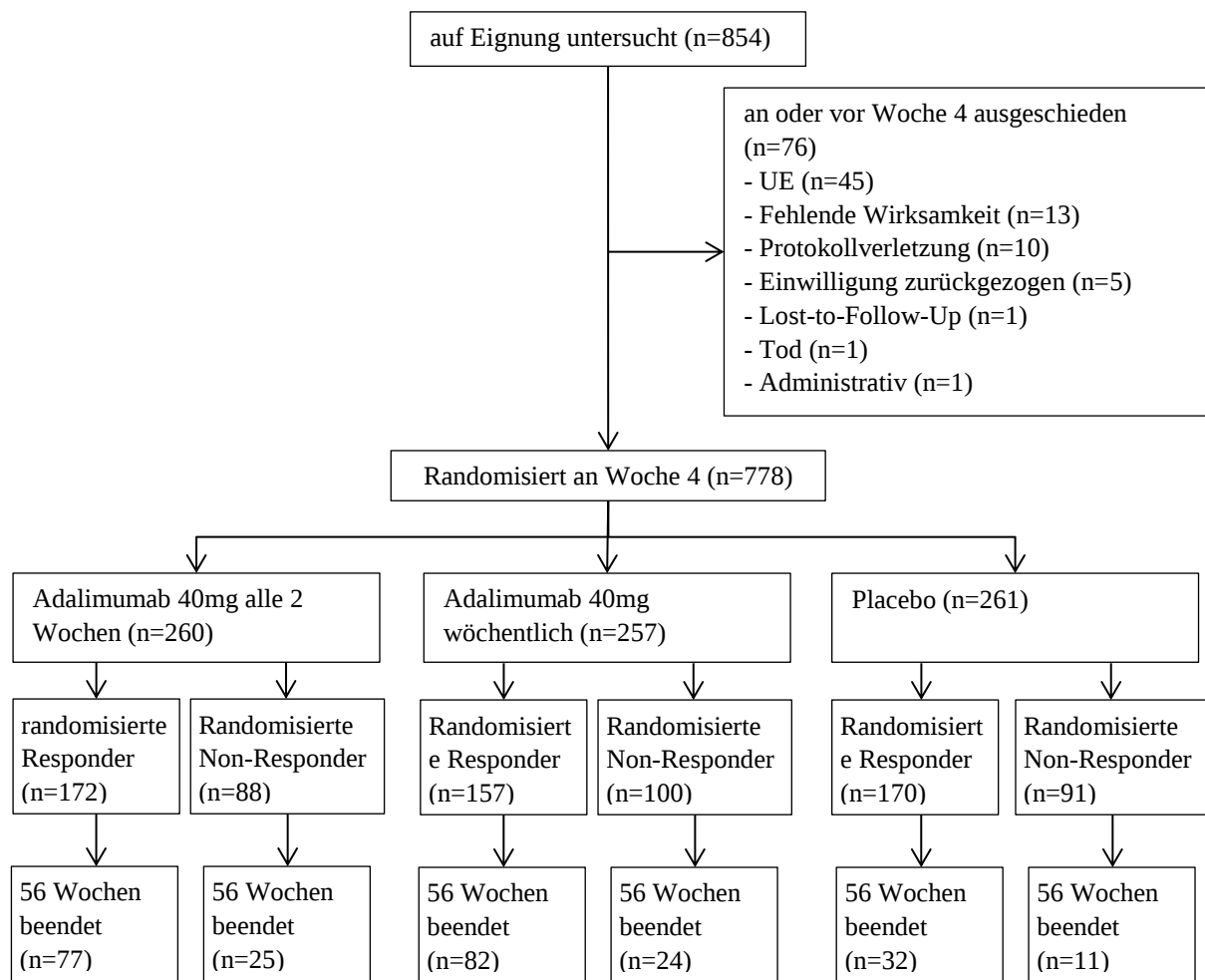


Abbildung 14: Flow-Chart zur Studie CHARM

Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M04-729

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab im Vergleich zu Placebo bei japanischen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, parallele, doppelblinde, placebokontrollierte Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben verfügbar
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Japaner im Alter von ≥ 15 Jahre bis ≤ 75 Jahre • Diagnose von einem mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (von 220 bis 450 seit mindestens vier Monaten) und endoskopisch oder radiologisch bestätigt • Eine vorangegangene Einnahme von Anti-TNF-α-Inhibitoren mit Ausnahme von Adalimumab war erlaubt (Primäre Nichtansprecher auf vorangegangener Anti-TNF-α-Therapie wurden ausgeschlossen) • Nicht schwangere und nicht stillende Frauen, die während und 150 Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments akzeptabel verhüten • Unterschriebene Einwilligungserklärung (Informed Consent). Falls Studienteilnehmer <20 Jahre muss eine Einwilligungserklärung der Eltern oder der gesetzlichen Vertreter vorliegen <u>Ausschlusskriterien:</u> • Diagnose von Colitis ulcerosa oder einer unbestimmten Colitis • Vorangegangene Krebserkrankung, Lymphom, Leukämie oder eine lymphoproliferative Erkrankung • Patienten mit einer aktiven Tuberkulose, mit einem auffallenden Befund einer Röntgenaufnahme des Brustraumes oder Patienten mit einer früheren oder einer gegenwärtigen Tuberkulose Infektion • „stark positiver“ Tuberkulin Hauttest

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(PPD Hauttest) • HIV-Infektion • Hartnäckige chronische Infektion oder eine kürzlich aufgetretene Infektion, die in keiner Beziehung zu Morbus Crohn steht, die einen Krankenhausaufenthalt nötig macht oder die eine Behandlung mit einem Antiinfektivum nötig macht. • Vorangegangene neurologische Symptome des zentralen Nervensystems, die auf eine demyelinisierende Erkrankung vermuten lässt • Abszess • Darmresektion innerhalb der letzten sechs Monaten • Positives auf C. difficile gesetstestes Stuhlergebnis zu Studienbeginn • Körpergewicht < 30 kg • Anomalitäten im ECG oder in den Laboruntersuchungen zu Studienbeginn • Schlecht kontrollierter Gesundheitszustand oder ein Zustand, der auf Meinung des Prüfarztes nicht geeignet für die Teilnahme der Studie ist. • Patienten, die eine parenterale Ernährung erhalten oder eine enterale Ernährung erhalten • Einnahme von Infliximab oder einen anderen Anti-TNF-α-Inhibitor innerhalb der 8 Wochen vor Studienbeginn • Vorangegangene Einnahme von Adalimumab oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit Adalimumab • Vorangegangene Erfahrung mit Natalizumab • Erhalt einer Prüfmedikation innerhalb der letzten 28 Tage
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in Japan
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	• ADA 80/40: 80 mg subkutan und Placebo zu Woche 0, 40 mg subkutan und Placebo zu Woche 2, 40 mg subkutan alle zwei Wochen bis zum Ende der Behandlungszeit • ADA 160/80: 160 mg subkutan zu Woche 0, 80 mg subkutan zu Woche 2, 40 mg subkutan zu alle zwei Wochen bis zum Ende der Behandlungszeit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Placebo analog zur Adalimumab-Gabe
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> • Anzahl der Patienten mit einer klinischen Remission (CDAI < 150) zu Woche 4 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • Anteil an Patienten mit klinischer Remission zu Woche 2 • Anteil der Patienten mit einer klinischen Response (CR-70 und CR-100) zu Woche 2 und 4 • Anteil der Patienten mit einer klinischen Response (CR-70 und CR-100) zu Woche 6 und 8 • Anzahl der Patienten mit klinischer Remission zu Woche 6 und 8
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Fallzahl wurde nicht anhand von statistischen Methoden berechnet. Da in Japan die Prävalenz von Morbus Crohn gering ist, daher war es nicht möglich eine klinische Studie mit ausreichender Power zu designen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben verfügbar
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben verfügbar
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierungsverhältnis 3:3:2
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben verfügbar
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben verfügbar
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht	a) ja b) ja c) ja

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Verwendung von Placebo
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurde analog zu den Adalimumab-Armen subkutan Placebo gegeben.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der Zweck der Studie war einen numerischen Unterschied zwischen Adalimumab und Placebo zu zeigen. Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkten und der Sicherheitsendpunkte wurden anhand des FAS (Full Analysis Set) durchgeführt (Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Post-Hoc Analysen (Chi-Quadrat-Test oder der exakte Test nach Fisher) wurden für das klinische Ansprechen und für die klinische Remission durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Placebo - ADA 80/40 - ADA 160/80: a.) 23 - 34 - 34 b.) 23 - 34 - 34 c.) 23 - 34 - 34
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart Abbildung 15
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Januar 2007 – Dezember 2007
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studien endete regulär
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

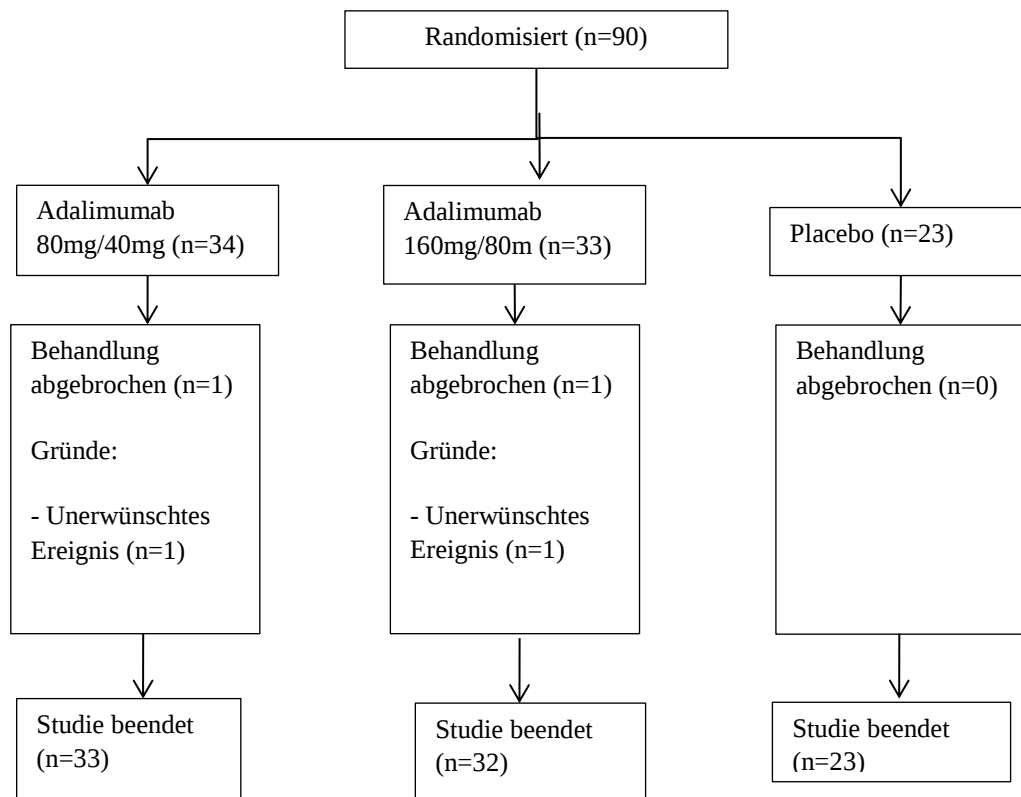


Abbildung 15: Flow-Chart zur Studie M04-729

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C13007

Studie: C13007

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
C13007	CSR_C13007

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (CSR_C13007)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR_C13007)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR_C13007)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Symptomatik des Morbus Crohn****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_C13007)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Klinische Remission**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_C13007)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Klinisches Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_C13007)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_C13007)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_C13007)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C13011

Studie: C13011

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
C13011	CSR_C13011

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (CSR_C13011)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR_C13011)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR_C13011)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Symptomatik des Morbus Crohn****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_C13011)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Klinische Remission**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_C13011)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Klinisches Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_C13011)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_C13011)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_C13011)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CHARM

Studie: CHARM

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CHARM	Pub_CHARM

Auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs wurde begründet verzichtet, weshalb für die vorliegende Nutzenbewertung auch die Bewertung des Verzerrungspotenzials dieser placebokontrollierten randomisierten klinischen Studie mit der zVT Adalimumab nicht von Relevanz war.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- ☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLASSIC I

Studie: CLASSIC I

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CLASSIC I	Pub_ CLASSIC I

Auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs wurde begründet verzichtet, weshalb für die vorliegende Nutzenbewertung auch die Bewertung des Verzerrungspotenzials dieser placebokontrollierten randomisierten klinischen Studie mit der zVT Adalimumab nicht von Relevanz war.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLASSIC II

Studie: CLASSIC II

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CLASSIC II	Pub_ CLASSIC II

Auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs wurde begründet verzichtet, weshalb für die vorliegende Nutzenbewertung auch die Bewertung des Verzerrungspotenzials dieser placebokontrollierten randomisierten klinischen Studie mit der zVT Adalimumab nicht von Relevanz war.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- ☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie M04-729

Studie: M04-729

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
M04-729	Pub_ M04-729

Auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs wurde begründet verzichtet, weshalb für die vorliegende Nutzenbewertung auch die Bewertung des Verzerrungspotenzials dieser placebokontrollierten randomisierten klinischen Studie mit der zVT Adalimumab nicht von Relevanz war.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
