

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Vedolizumab

Vom 1. September 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	11
4.	Verfahrensablauf.....	11
5.	Beschluss	13
6.	Anhang	18
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	18
B.	Bewertungsverfahren	22
1.	Bewertungsgrundlagen	22
2.	Bewertungsentscheidung.....	22
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
2.2	Nutzenbewertung	22
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	23
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	24
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	28
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	29
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	29
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	30

5.1	Stellungnahme der Takeda GmbH	30
5.2	Stellungnahme Prof. Dr. med. Torsten Kucharzik (DGVS)	36
5.3	Stellungnahme des vfa	52
D.	Anlagen.....	56
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	56
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	65

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Vedolizumab (Entyvio) wurde am 15. Juli 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 31. Januar 2022 hat Entyvio die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 28. Februar 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Vedolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf

eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben) eingereicht.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Vedolizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vedolizumab (Entyvio) gemäß Fachinformation

Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. September 2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Vedolizumab:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

- zu 1. Zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer antibiotika-refraktärer Pouchitis sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen.
- zu 2. Zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer antibiotika-refraktärer Pouchitis kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Im genannten Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V oder von nicht-medikamentösen Behandlungen vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Zu Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben, sind explizit keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Auch die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe sind nicht spezifisch für die Behandlung aktiver chronischer Pouchitis zugelassen. Es besteht daher eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Leitlinie empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln.

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz sowie der therapeutischen Praxis, wurde für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zur Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: orales oder topisches Budesonid, Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab, und Tacrolimus. Da Alicaforsen keine Zulassung in Deutschland besitzt und der therapeutische Stellenwert von Rifaximin insgesamt fraglich ist, kommen diese beiden Wirkstoffe nicht als Komparatoren im Rahmen einer Studie in Frage.

Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vedolizumab wie folgt bewertet:

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Damit liegen zur Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab im Vergleich zur bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Vedolizumab.

Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Für die Bewertung von Vedolizumab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Gesamtschau ist für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben, ein Zusatznutzen damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

In der Herleitung des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die nach einer CU-bedingten Pouch-Operation an einer Pouchitis erkranken, bleibt es unklar, warum lediglich ein 5-Jahreszeitraum betrachtet wird.

In der Gesamtschau sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers daher mit Unsicherheiten behaftet. Insbesondere aufgrund der ausschließlichen Betrachtung des 5-Jahreszeitraums ist tendenziell von einer höheren Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation auszugehen als vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewiesen. Aus diesem Grund stellt die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation tendenziell eine Unterschätzung dar.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Entyvio (Wirkstoff: Vedolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Juli 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vedolizumab sollte durch in der Therapie von schwerer aktiver chronischer Pouchitis erfahrenen Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält u.a. Anweisungen zum Umgang mit den durch Vedolizumab bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu neurologischen Symptomen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2022).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vedolizumab	kontinuierlich, alle 8 Wochen	6,5	1	6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	keine Angabe			
Als geeignete Komparatoren für eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden orales oder topisches Budesonid, Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab, und Tacrolimus erachtet. Diese sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb keine Kosten für diese Regime dargestellt werden.				

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vedolizumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	6,5	6,5 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	keine Angabe				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Als geeignete Komparatoren für eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden orales oder topisches Budesonid, Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab, und Tacrolimus erachtet. Diese sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb keine Kosten für diese Regime dargestellt werden.					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vedolizumab 300 mg	1 PIK	2 532,31 €	1,77 €	141,33 €	2 389,21 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	keine Angabe				
Abkürzungen: PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Diagnostik auf Tuberkulose

Für Vedolizumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung sowohl auf aktive, als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)). Darüber hinaus ist im Regelfall zur Erkennung der Lungentuberkulose eine Röntgen-Thoraxaufnahme erforderlich. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vedolizumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
Vedolizumab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,45	16,45 €

Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung mit Vedolizumab parallel zu einem Standard-Antibiotikum eingeleitet werden.

Für die Kostenberechnung wird beispielhaft das in der Fachinformation angegebene begleitende Behandlungsschema mit Ciprofloxacin herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Ciprofloxacin 500 mg ² (2x tgl., 4 Wochen)	28 FTA	21,56 €	1,77 €	0,81 €	18,98 €	28	37,96 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

² Festbetrag

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. September 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 28. Februar 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Vedolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. Februar 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Vedolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. Mai 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Juli 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. August 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. September 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. September 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. Juli 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Juli 2022 17. August 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. August 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. September 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des
Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

**Vedolizumab (neues Anwendungsgebiet: Antibiotika-refraktäre Pouchitis, vorbehandelte
Patienten)**

Vom 1. September 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. September 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 23. August 2022 (BAnz AT 15.09.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Vedolizumab gemäß dem Beschluss vom 8. Januar 2015 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Vedolizumab

Beschluss vom: 1. September 2022
In Kraft getreten am: 1. September 2022
BAnz AT 28.09.2022 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. Januar 2022):

Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. September 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Vedolizumab:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben

Es liegen keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-33), sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben

ca. 20 – 40 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Entyvio (Wirkstoff: Vedolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Juli 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vedolizumab sollte durch in der Therapie von schwerer aktiver chronischer Pouchitis erfahrenen Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers

Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält u.a. Anweisungen zum Umgang mit den durch Vedolizumab bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu neurologischen Symptomen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vedolizumab	15 529,87 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	112,41 €
Gesamt	15 642,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	keine Angabe

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Vedolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6,5	461,50 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. September 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Vedolizumab
(neues Anwendungsgebiet:
Antibiotika-refraktäre Pouchitis, vorbehandelte Patienten)**

Vom 1. September 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. September 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 23. August 2022 (BAnz AT 15.09.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Vedolizumab gemäß dem Beschluss vom 8. Januar 2015 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Vedolizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. Januar 2022):

Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. September 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Vedolizumab:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben

Es liegen keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-33), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben

ca. 20 bis 40 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Entyvio (Wirkstoff: Vedolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Juli 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vedolizumab sollte durch in der Therapie von schwerer aktiver chronischer Pouchitis erfahrenen Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält u. a. Anweisungen zum Umgang mit den durch Vedolizumab bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu neurologischen Symptomen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vedolizumab	15 529,87 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	112,41 €
Gesamt	15 642,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	keine Angabe

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. August 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/Einheit	Anzahl/Zyklus	Anzahl/Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Vedolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6,5	461,50 €



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. September 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Februar 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Vedolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juni 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vedolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Antibiotika-refraktäre Pouchitis, vc



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vedolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Antibiotika-refraktäre Pouchitis, vorbehandelte Patienten)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Vedolizumab
- **Handelsname:** Entyvio
- **Therapeutisches Gebiet:** Antibiotika-refraktäre Pouchitis (Krankheiten des Verdauungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Takeda GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.06.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.06.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-03-01-D-802)

Modul 1

(pdf 339,23 kB)

Modul 2

(pdf 383,25 kB)

Modul 3

(pdf 1,28 MB)

Modul 4

(pdf 1,35 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 507,58 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Vedolizumab (Entyvio):

Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/808/>

01.06.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vedolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Antibiotika-refraktäre Pouchitis, vs chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die auf antibiotische Therapie entweder unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen und die sich einer Proktokolektomie und ileoanaler Pouch-Anlage zur Behandlung der Colitis ulcerosa unterzogen hatten

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Vedolizumab:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Stand der Information: Februar 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.06.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 461,32 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.06.2022
 - Mündliche Anhörung: 11.07.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.07.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.06.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Vedolizumab - 2022-03-01-D-802*. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 11.07.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.07.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang September 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vedolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Antibiotika-refraktäre Pouchitis, vc
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.07.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. Juli 2022 um 12:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Vedolizumab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Takeda GmbH	21.06.2022
Prof. Dr. med. Torsten Kucharzik für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	17.06.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.06.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Takeda GmbH						
Fr. Dr. Fanter	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Hahn	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Cavlar	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Kudernatsch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)						
Hr. Prof. Dr. Kucharzik	nein	ja	ja	nein	ja	nein
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Takeda GmbH

Datum	21. Juni 2022
Stellungnahme zu	Vedolizumab/Entyvio®
Stellungnahme von	<i>Takeda GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand der Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Vedolizumab (Entyvio®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben, gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die am 01.06.2022 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht wurde (1). Takeda ist in diesem Verfahren als pharmazeutischer Unternehmer unmittelbar beteiligt.</p> <p>Im Rahmen eines Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA am 30.09.2022 (Beratungsanforderung 2021-B-227) zur Vorbereitung des Nutzendossiers (D-802), wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt (2). Als geeignete Komparatoren im Kontext einer klinischen Multi-Komparator-Studie stellte der G-BA dabei folgende Therapien dar: Orales oder topisches Budesonid, Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab und Tacrolimus (2).</p> <p>Die multizentrische, 1:1 randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Zulassungsstudie EARNEST (Phase 4) untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Vedolizumab bei</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.</p> <p>Damit liegen zur Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab im Vergleich zur bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis. Eine systematische Literaturrecherche nach randomisierten klinischen Studien für einen direkten oder einen adjustierten indirekten Vergleich blieb ergebnislos, sodass keine geeigneten Studien für einen Vergleich zur zVT identifiziert werden konnten (3). Ein Zusatznutzen ist daher im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht ableitbar. Die Nutzenbewertung des IQWiG bestätigt diesen Umstand (1).</p> <p>Ungeachtet der methodischen Einschränkungen wird darauf hingewiesen, dass Vedolizumab das derzeit einzige zugelassene Medikament in dieser kleinen Patientenpopulation mit hohem therapeutischem Bedarf darstellt. Mit insgesamt 102 rekrutierten und 1:1 randomisierten Patienten verfügt die Zulassungsstudie EARNEST über einen relativ starken Evidenzkörper in der zugrundeliegenden und noch ungenügend erforschten Indikation. Dies führte zu einer zeitnahen Zulassung der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zum 31.01.2022, nach Einreichung der Unterlagen zur Zulassungserweiterung am 30.06.2021.</p> <p>Die Ergebnisse der EARNEST-Studie zeigen signifikante Vorteile von Vedolizumab gegenüber Placebo bzgl. der klinischen Remission gemäß Pouchitis Disease Activity Index (PDAI) zu Woche 14 (31,4% vs. 9,8%; RR=3,60; 95%-KI=1,45-8,96) und steroidfreier Remission gemäß PDAI zu Woche 14 (33,3% vs. 9,8%; RR=3,40; 95%-KI=1,36-8,52). Patienten im Vedolizumab-Arm hatten zudem gute Chancen, eine anhaltende Remission gemäß PDAI zu Woche 14 und 34 zu erreichen (31,4% vs.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>7,8%; RR=4,00; 95%-KI=1,44-11,14). Diese durch die EMA bestätigte Wirksamkeit macht Vedolizumab kombiniert mit der etablierten Verträglichkeit aufgrund des darmselektiven Wirkmechanismus' zu einer verlässlichen Therapie bei Patienten mit moderater oder schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die unzureichend auf Antibiotika ansprechen.</p> <p>Aufgrund dieser positiven Studienergebnisse und dem Status als einzig zugelassene Therapie der zugrundeliegenden Indikation ist trotz der formalen Rahmenbedingungen der medizinische Nutzen von Vedolizumab hervorzuheben.</p>	
<p>Des Weiteren wird zu folgendem Punkt der IQWiG-Nutzenbewertung Stellung genommen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Population der Nutzenbewertung	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 9 etc.	<p><u>IQWiG:</u></p> <p>Der G-BA konkretisiert das Anwendungsgebiet dahingehend, dass die betreffenden Patientinnen und Patienten auf eine antibiotische Therapie entweder unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.</p> <p><u>Anmerkung Takeda:</u></p> <p>Die Einbindung von Patienten mit Antibiotika-Unverträglichkeit in die Zielpopulation zur Beurteilung des Zusatznutzens ist für Takeda nicht nachvollziehbar. Der Zulassungstext schließt Patienten mit Antibiotika-Unverträglichkeit nicht mit ein (4): Vedolizumab ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vedolizumab wie folgt bewertet:</p> <p><u>Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

<p>Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Population zur Nutzenbewertung umfasst gemäß Zulassungstext erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben.</p>	
--	--

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1364; Vedolizumab (Antibiotika-refraktäre, chronische Pouchitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Stand: 25.05.2022. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-227; Vedolizumab zur Behandlung chronischer, Antibiotika-refraktärer Pouchitis. 2021.
3. Takeda GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 C. 2022.
4. Takeda GmbH. Fachinformation - ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar 2022.

5.2 Stellungnahme Prof. Dr. med. Torsten Kucharzik (DGVS)

Datum	01. Juni 2022
Stellungnahme zu	Vedolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Antibiotika-refraktäre Pouchitis, vorbehandelte Patient*innen)
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Torsten Kucharzik für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Torsten Kucharzik (DGVS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund Der Begriff der Antibiotika-refraktären chronischen Pouchitis ist in der Literatur nicht einheitlich definiert. Einerseits beschreibt der Terminus das Fehlen eines symptomatischen und endoskopischen Ansprechens 2-4 Wochen nach konventioneller antibiotischer Therapie ¹. Andere Autor*innen verstehen darunter auch die chronische, Antibiotika-abhängige Pouchitis. Pragmatisch gesehen werden in der klinischen Praxis beide Termini in der Regel gemeinsam unter dem Begriff der „chronischen Pouchitis“ verwendet, da sich die Therapie beider Formen generell nicht grundsätzlich unterscheidet ¹. Die Therapie der chronischen Pouchitis ist schwierig und bedarf einer besonderen klinischen Expertise. Eine Fortsetzung der Antibiotika-Therapie scheidet gewissermaßen per definitionem für diese Patient*innengruppe aus. Da es für diese Indikation bisher weder zugelassene Medikamente und kaum evidenzbasierte Empfehlungen gab, erfolgt die Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufgrund der Komplexität des Krankheitsbildes wird empfohlen, diese Patient*innen in dafür spezialisierten Zentren vorzustellen. Sekundäre Formen der Pouchitis sollten vor einer medikamentösen Behandlung ausgeschlossen werden. Die Behandlung der chronischen Pouchitis wird üblicherweise in eine Induktionsphase und eine Remissionserhaltungsphase unterteilt. Medikamentöse Behandlungsoptionen umfassen Budesonid in der oralen und rektalen Applikationsform^{2,3}, den fäkalen Mikrobiomtransfer⁴, Infliximab⁵, Adalimumab^{6,7}, Ustekinumab⁸, Calcineurininhibitoren⁹ oder Vedolizumab^{1,10,11}. Insgesamt ist die Datenlage zur Behandlung der chronischen Pouchitis schlecht. Die meisten Daten liegen zur Behandlung mit TNF-Antikörpern vor. In einer Meta-Analyse konnte gezeigt werden, dass Infliximab oder Adalimumab eine Remission bei 53 % von Patient*innen mit chronischer Pouchitis erreichen konnten. Nicht alle der eingeschlossenen Patient*innen erfüllten jedoch die harten Kriterien einer chronischen Pouchitis¹². In einer weiteren Meta-Analyse für Infliximab und Adalimumab in der Behandlung der chronischen, therapierefraktären Pouchitis (313 Patient*innen) konnte eine kurzzeitige Remission bei 50 % der Patient*innen und eine Langzeitremission bei 52 % der Patient*innen dokumentiert werden¹³. In einer Fallserie mit 33 Patient*innen mit chronischer Pouchitis wurden Patient*innen mit Infliximab (n=23), Adalimumab (n=13) oder Vedolizumab (n=15) behandelt. Eine klinische Remission konnte bei 43,5 % (IFX), 38,5 % (ADA) und 60 % (VEDO) erreicht werden¹⁴. Wenngleich diese Daten mit unterschiedlichen Einschlusskriterien und Endpunkten</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Torsten Kucharzik (DGVS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keinen direkten Vergleich der verschiedenen Biologika erlauben, ergibt sich zumindest in dieser Studie durch einen indirekten Vergleich der Substanzen zumindest eine numerische Überlegenheit für Vedolizumab.</p> <p>Bis auf Vedolizumab ist keiner der genannten Substanzen für die Therapie der chronischen Pouchitis zugelassen.</p> <p>Kontrollierte Studiendaten liegen für orales und rektales Budesonid vor ^{2, 3}. Eine kleine kontrollierte Studie mit 20 Patient*innen zum Einsatz von oralem Budesonid bei Antibiotika-refraktärer Pouchitis konnte zeigen, dass 75 % der Patient*innen (15/20) eine klinische Remission erreichten ². Rektales Budesonid wurde in einer prospektiven, doppelverblindeten, doppel-dummy Studie mit 26 Patient*innen mit aktiver Pouchitis gegen Metronidazol untersucht. In dieser Studie zeigten sich beide Substanzen effektiv, die Nebenwirkungsrate war jedoch in der mit rektalem Budesonid behandelten Patient*innengruppe mit 25 % deutlich geringer als in der Gruppe, die mit Metronidazol behandelt wurde (57 %) ³. Einschränkend muss festgestellt werden, dass die Patient*innen in dieser Studie nicht die strengen Kriterien einer Antibiotika-refraktären Pouchitis erfüllten. Außer für Vedolizumab liegen für alle anderen oben genannten Substanzen lediglich kleine Fallserien oder Kasuistiken vor. Mit der EAR-NEST-Studie wurde nun erstmalig eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie vorgelegt, bei der nach Antibiotika-Induktion mit Ciprofloxazin die Wirksamkeit von Vedolizumab gegen Placebo getestet wurde ¹¹.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Torsten Kucharzik (DGVS)

<p>Die signifikanten Unterschiede bzgl. der klinischen Wirksamkeit zu Woche 14 und Woche 34 belegen, dass Vedolizumab in der Erhaltungstherapie der chronischen-Antibiotika-refraktären oder Antibiotika-abhängigen Pouchitis nach ileopouchanaler Anastomose (IPAA) einen Stellenwert besitzt. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Vedolizumab bei dieser Indikation sind durch die Daten der EARNEST-Studie belegt. Damit ist Vedolizumab im Vergleich zu anderen potenziell einsetzbaren Substanzen die einzige Substanz, für deren Einsatz eine Evidenz bei dieser Behandlungsindikation vorliegt. Folgerichtig erfolgte auch die Zulassung von Vedolizumab zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben.</p> <p>Ein direkter Zusatznutzen im Vergleich zu anderen potenziell einsetzbaren Substanzen kann nicht belegt werden, da es keine direkten und keine validen indirekten Vergleichsstudien gibt. Ein Vergleich der Substanzen durch die in unterschiedlichen Studien dokumentierten Remissionsraten ist statistisch nicht statthaft und sollte daher nicht durchgeführt werden. In der klinischen Priorisierung potenziell geeigneter Substanzen würde man sich in der klinischen Situation grundsätzlich eher für die Substanz in der Behandlung entscheiden, für die eine entsprechende Evidenz vorliegt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
---	---

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Andere, nicht geprüfte Substanzen kämen erst nachgeordnet zum Einsatz. Somit ist der Zusatznutzen zwar nicht direkt belegt, dieser ergibt sich aber aus der nun neu vorgelegten Evidenz in Kombination mit der klinischen Notwendigkeit der Wahl einer geeigneten Therapie in dieser klinisch sonst therapierefraktären Situation.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Nutzenbewertung des G-BA gem. § 35a SGV V vom 25.5.2022 Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat nach dem IQWiG-Bericht Nr. 1364 am 25. Mai 2022 die Nutzenbewertung für Vedolizumab veröffentlicht. Für die Bewertung von Vedolizumab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die auf antibiotische Therapie entweder unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen und die sich einer Proktokolektomie und ileoanaler Pouch-Anlage zur Behandlung der Colitis ulcerosa unterzogen hatten, liegen im Rahmen der Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich aus Sicht des G-BA kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Dieser Nutzenbewertung kann der Gutachter der DGVS zum aktuellen Zeitpunkt nicht folgen. Dies wird im weiteren Text ausführlich begründet.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Torsten Kucharzik (DGVS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Laut G-BA liegt für Vedolizumab bei der Antibiotika-refraktären Pouchitis kein Zusatznutzen vor. Dieser Nutzenbewertung kann der Gutachter der DGVS nicht folgen. Die Argumente werden nachfolgend aufgeführt.</p> <p>Wie bereits ausgeführt wird bei Patient*innen mit Vorliegen einer Antibiotika-refraktären mittelschweren bis schwer aktiven chronischen Pouchitis, die sich einer Proktokolektomie und ileoanaler Pouch-Anlage zur Behandlung der Colitis ulcerosa unterzogen hatten, nach ärztlicher Maßgabe entschieden. Randomisierte Studien, die einen direkten Vergleich von Vedolizumab gegenüber einer anderen Therapie erlauben, liegen nicht vor. Auch indirekte Daten zum Vergleich von Vedolizumab mit anderen Substanzen liegen nicht bzw. in unzureichender Form vor. Neben kleinen kontrollierten Studien zum Einsatz von oralem und rektalem Budesonid existieren wie weiter oben aufgeführt lediglich unkontrollierte Daten bzw. Fallserien oder Kasuistiken zu den Substanzen Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab sowie Calcineurininhibitoren.</p>	<p>Für die Bewertung von Vedolizumab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>In der Gesamtschau ist für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben, ein Zusatznutzen damit nicht belegt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Daten erlauben keinen direkten Vergleich mit Vedolizumab, da ein Vergleich der Effektivitätsdaten grundsätzlich unzulässig ist. Aufgrund fehlender Vergleichsstudien kann daher lediglich auf die Daten aus der EAR-NEST Studie zurückgegriffen werden, bei der Vedolizumab mit Placebo verglichen wurde ¹¹. Beide Gruppen von Patient*innen mit Antibiotika-refraktärer Pouchitis nach Proktokolektomie mit IPAA erhielten eine 4-wöchige Induktionstherapie mit Ciprofloxazin. In der mit Vedolizumab in Standarddosis behandelten Patient*innengruppe (n=51) konnte der primäre Endpunkt der Studie (modified pouch activity index, mPDAI) erreicht werden (31,4 % vs. 9,8 %, 95 %-KI=4,9-37,5, p=0,013) (FAS). Der sekundäre Endpunkt klinische Remission nach PDAI zu Woche 34 (35,3 % vs. 17,6 %, 95 %-KI=0,3-35,1, p=0,043) wurde erreicht. Sekundäre endoskopische Endpunkte, die durch Central Reading evaluiert wurden, zeigten ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen Vedolizumab und Placebo-behandelten Patient*innen. Ein höherer Anteil an Patient*innen, die mit Vedolizumab behandelt wurden, hatte eine Reduktion der Zahl an Ulzerationen und einen verbesserten SES-CD Score. 88,9 % (16/18) der mit Vedolizumab behandelten Patient*innen konnten die zu Woche 14 erreichte Remission bis Woche 34 aufrechterhalten. Das Sicherheits- und</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verträglichkeitsprofil war in dieser Studie zwischen Vedolizumab und Placebo vergleichbar.</p> <p>Wenngleich es sich um eine kleine Studie handelt, belegen die Ergebnisse der EARNEST-Studie die Effektivität und Sicherheit von Vedolizumab in dieser Patient*innenpopulation.</p> <p>Für die klinische Praxis steht nun mit Vedolizumab erstmalig eine Substanz zur Verfügung, deren Wirksamkeit in dieser hochmorbiden Patient*innengruppe belegt wurde. Dieser Wirksamkeitsnachweis konnte bisher für keine andere der oben genannten Substanzen, die üblicherweise nach dem Prinzip der ärztlichen Maßgabe off-label eingesetzt werden, geführt werden. Der Zusatznutzen ist damit zwar nicht direkt geführt worden, er ergibt sich für Vedolizumab aber indirekt aus dem Wirksamkeitsnachweis einer alternativen Behandlungsoption, für die es aktuell keine evidenzbasierte Alternative gibt. Das Ausmaß des Zusatznutzen kann durch die vorliegenden Daten nicht quantifiziert werden.</p> <p>Für Vedolizumab liegt somit für die Therapie der Antibiotika-refraktären Pouchitis ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Für Vedolizumab liegt bei der Therapie der Antibiotika-refraktären Pouchitis ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.	
	Anmerkung: Unter 1.6 wird die prognostizierte Anzahl der Patient*innen und Patient*innengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, diskutiert. Von Seiten des G-BA wird bezweifelt, dass die vom pU vorgelegten Zahlen realistisch sind. Der Gutachter schließt sich den genannten Zweifeln an. Die für die Schätzung zu Grunde gelegten Daten beziehen sich in erster Linie auf die Publikationen von Heuschen und Madiba aus dem Jahr 2001, die die Rate von Patient*innen mit chronischer Pouchitis zwischen 4,2 %-10,4 % beziffern ^{15, 16} . Bei den zitierten Arbeiten handelt es sich einerseits um ältere Kohorten, deren Zahlen heute vermutlich nicht mehr aktuell sind. Zum anderen ist die Definition für die chronische Antibiotika-refraktäre Pouchitis in den betrachteten Studien nicht einheitlich, was	Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). In der Herleitung des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die nach einer CU-bedingten Pouch-Operation an einer Pouchitis erkranken, bleibt es unklar, warum lediglich ein 5-Jahreszeitraum betrachtet wird. In der Gesamtschau sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmer daher mit Unsicherheiten behaftet. Insbesondere aufgrund der ausschließlichen Betrachtung des 5-Jahreszeitraums ist tendenziell von einer höheren Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation auszugehen als vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewiesen. Aus diesem Grund stellt die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation tendenziell eine Unterschätzung dar.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wiederum einen Einfluss auf die Rate der diagnostizierten chronischen Pouchitiden hat. Jüngere Meta-Analysen beziffern die Rate an akuten Pouchitiden nach Proktokolektomie mit IPAA auf dem Boden einer Colitis ulcerosa auf etwa 50 %¹⁷. Schätzungsweise 20 % hiervon leiden einer jüngeren Studie zufolge an einer chronischen Antibiotika-refraktären Pouchitis¹⁸. Somit können wir schätzungsweise von etwa 10 % von Patient*innen mit CU ausgehen, die nach Proktokolektomie mit IPAA an einer chronischen Pouchitis erkranken. Der vom pU zu Grunde gelegte 5-Jahreszeitraum kann darüber hinaus ebenfalls zu falsch niedrigen Zahlen von Patient*innen mit chronischen Antibiotika-refraktären Pouchitiden führen.</p> <p>Es ist daher zu erwarten, dass die der Berechnung der Patient*innen mit Pouchitis zu Grunde gelegten Zahlen falsch niedrig sind und die tatsächliche Zahl an Patient*innen höher ist.</p> <p>Unter 3.2.4 des IQWiG Gutachtens werden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen prognostiziert.</p> <p>Grundsätzlich scheinen die vom pU errechneten Kosten für eine Therapie der chronischen Pouchitis mit Vedolizumab plausibel zu sein.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Kalkulation wird in großen Teilen auch vom G-BA geteilt. Von Seiten des G-BA wird jedoch vermutet, dass zusätzlich zu den für Vedolizumab veranschlagten Kosten weitere notwendige GKV-Leistungen, wie z. B. die Durchführung infektionspräventiver Maßnahmen einschließlich Tuberkuloseausschluss etc. entstehen werden.</p> <p>Der Gutachter widerspricht dieser Darstellung.</p> <p>Bei Patient*innen mit Z.n. Proktokolektomie mit IPAA und sekundärem Auftreten einer Antibiotika-refraktären Pouchitis handelt es sich in der überwiegenden Zahl der Fälle um Patient*innen, die bereits in der Vergangenheit einen Biologika-refraktären Verlauf aufwiesen. Es kann postuliert werden, dass eine Therapie mit Immunsuppressiva bei der überwiegenden Mehrzahl der Colitis ulcerosa Patient*innen bereits vor einer Proktokolektomie durchgeführt wurde. Die aufgeführten Leistungen wurden bei diesen Patient*innen bereits in der Regel im Vorfeld der Erkrankung durchgeführt, da sie Bestandteil der gegenwärtigen Leitlinien spätestens beim Einsatz immunsupprimierender Medikamente sind. Zusatzkosten sollten daher nicht entstehen.</p>	<p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p>Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.</p> <p><i>Diagnostik auf Tuberkulose</i></p> <p>Für Vedolizumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung sowohl auf aktive, als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)). Darüber hinaus ist im Regelfall zur Erkennung der Lungentuberkulose eine Röntgen-</p>

		Thoraxaufnahme erforderlich. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.
--	--	---

Literaturverzeichnis

1. Shen B, Kochhar GS, Rubin DT, et al. Treatment of pouchitis, Crohn's disease, cuffitis, and other inflammatory disorders of the pouch: consensus guidelines from the International Ileal Pouch Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:69-95.
2. Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1231-6.
3. Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, et al. Budesonide enema in pouchitis--a double-blind, double-dummy, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:27-34.
4. Fang S, Kraft CS, Dhere T, et al. Successful treatment of chronic Pouchitis utilizing fecal microbiota transplantation (FMT): a case report. *Int J Colorectal Dis* 2016;31:1093-1094.
5. Kelly OB, Rosenberg M, Tyler AD, et al. Infliximab to Treat Refractory Inflammation After Pelvic Pouch Surgery for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2016;10:410-7.
6. Li Y, Lopez R, Queener E, et al. Adalimumab therapy in Crohn's disease of the ileal pouch. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2232-9.
7. Barreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Gordillo J, et al. Efficacy of adalimumab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis previously treated with infliximab: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:756-8.
8. Tran-Minh ML, Allez M, Gornet JM. Successful Treatment With Ustekinumab for Chronic Refractory Pouchitis. *J Crohns Colitis* 2017;11:1156.
9. Winter TA, Dalton HR, Merrett MN, et al. Cyclosporin A retention enemas in refractory distal ulcerative colitis and 'pouchitis'. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:701-4.
10. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, et al. *Z Gastroenterol* 2020;58:e241-e326.
11. Travis S; Silverberg M; Danese S; Gionchetti P LMLDEA, Jones S; Shen B. Efficacy and Safety of Intravenous Vedolizumab for treatment of chronic Pouchitis: Results of the Phase 4 EARNEST trial. *ECCO; P0448* 2022.
12. Segal JP, Ding NS, Worley G, et al. Systematic review with meta-analysis: the management of chronic refractory pouchitis with an evidence-based treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:581-592.
13. Huguët M, Pereira B, Goutte M, et al. Systematic Review With Meta-Analysis: Anti-TNF Therapy in Refractory Pouchitis and Crohn's Disease-Like Complications of the Pouch After Ileal Pouch-Anal Anastomosis Following Colectomy for Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:261-268.
14. Verstockt B, Claeys C, De Hertogh G, et al. Outcome of biological therapies in chronic antibiotic-refractory pouchitis: A retrospective single-centre experience. *United European Gastroenterol J* 2019;7:1215-1225.
15. Heuschen UA, Autschbach F, Allemeyer EH, et al. Long-term follow-up after ileoanal pouch procedure: algorithm for diagnosis, classification, and management of pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2001;44:487-99.
16. Madiba TE, Bartolo DC. Pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: incidence and therapeutic outcome. *J R Coll Surg Edinb* 2001;46:334-7.
17. Kayal M, Dubinsky MC. Medical management of chronic pouch inflammation. *Curr Res Pharmacol Drug Discov* 2022;3:100095.
18. Shen B. Acute and chronic pouchitis--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat*

Rev Gastroenterol Hepatol 2012;9:323-33.

5.3 Stellungnahme des vfa

Datum	22.06.2022
Stellungnahme zu	Vedolizumab (Entyvio)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juni 2022 eine Nutzenbewertung zu Vedolizumab (Entyvio) von Takeda GmbH veröffentlicht.</p> <p>Vedolizumab wird im neuen Anwendungsgebiet angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Studien vorliegen. Ein Zusatznutzen wird vom Hersteller nicht beansprucht.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Vedolizumab

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 11. Juli 2022

von 12:30 Uhr bis 12:59 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda GmbH**:

Frau Dr. Fanter

Herr Dr. Hahn

Herr Dr. Cavlar

Herr Dr. Kudernatsch

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)**:

Herr Prof. Dr. Kucharzik

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Diesen Montag ist wieder Anhörungstag. Konkret haben wir jetzt ein Verfahren nach § 35a SGB V für Vedolizumab, neues Anwendungsgebiet, jetzt Antibiotika-refraktäre chronische Pouchitis. Wir haben als Basis für die heutige Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Mai dieses Jahres. Zu der haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer, Takeda GmbH, des Weiteren die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss, wie es gute Übung ist, zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für die Firma Takeda, den pharmazeutischen Unternehmer, sind Frau Dr. Fanter, Herr Dr. Hahn, Herr Dr. Cavlar und Herr Dr. Kudernatsch zugeschaltet, für die DGVS Herr Professor Dr. Kucharzik sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist sonst noch jemand eingeloggt, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zum Dossier zur Erweiterung des Anwendungsgebietes kurz Stellung zu nehmen. Dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Fanter, bitte.

Frau Dr. Fanter (Takeda): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Gelegenheit, ein paar einleitende Sätze an das heutige Anhörungsgremium zu richten. Zunächst möchte ich meine Kollegen vorstellen, die an dieser Anhörung teilnehmen. Herr Dr. Cavlar ist für medizinische Belange verantwortlich. Herr Dr. Hahn steht für statistische Fragestellungen zur Verfügung. Herr Dr. Kudernatsch ist verantwortlicher HTA-Manager für das Nutzendossier und die Stellungnahme. Mein Name ist Lena Fanter. Ich verantworte das Verfahren aus Market-Access-Sicht bei Takeda.

Ich nutze die Gelegenheit gerne, um ein paar Worte zur zugrunde liegenden Indikation und den Stellenwert von Vedolizumab anzubringen. Mit Vedolizumab steht erstmals eine zugelassene Arzneimitteltherapie zur Behandlung der chronischen Pouchitis zur Verfügung. Genauer gesagt, umfasst die zugelassene Indikation die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben. Trotz des Fortschritts in der medizinischen Behandlung der Colitis ulcerosa unterziehen sich circa 20 Prozent der Patienten einer operativen Behandlung aufgrund einer refraktären Erkrankung, Dysplasien oder eines kolorektalen Karzinoms. Die chirurgische Behandlung der Wahl bei Patienten mit pharmakologisch refraktärer chronischer oder akuter schwerer Colitis ulcerosa ist die Entfernung des Kolons und des Rektums, also einer Proktokolektomie, gefolgt von einer Konstruktion einer ileoanalen Pouchanastomose. Dabei werden nach Entfernung des Dickdarms und Rektums diese durch einen sogenannten Pouch, also einen Beutel, ersetzt, welcher aus Dünndarmschlingen konstruiert wird. Dieser Eingriff erfordert meistens zwei bis drei Operationen.

In der Regel wird die Entscheidung für einen derartig drastischen Eingriff nur getroffen, wenn die Lebensqualität des Patienten zu stark beeinträchtigt ist und nicht mit einer langfristigen Verbesserung aufgrund einer Anpassung der Medikation zu rechnen ist. Während bei manchen Patienten dies mit einer langen Krankheitsgeschichte einhergeht, kann bei anderen auch ein fulminanter Schub der Colitis ulcerosa zur Operation führen. Die Patienten wollen in der Regel unter allen Umständen die Anlegung eines permanenten Stomas verhindern. Da die Colitis ulcerosa auf den Dickdarm und das Rektum begrenzt ist, ist die Hoffnung groß, dass

nach deren Entfernung keine weiteren Beschwerden auftreten. Dennoch können auch nach der operativen Entfernung Komplikationen eintreten. Pouchdysfunktionen, zu denen auch die Pouchitis gehört, können eine Reihe von verschiedenen anderen Ursachen haben, die von denen einer Pouchitis abzugrenzen sind. Dazu gehören Sekundärinfektionen, operationsbedingte und mechanische Komplikationen, Anwendung nichtsteroidaler antiinflammatorischer Wirkstoffe, das irritable Pouchsyndrom oder andere autoimmunassoziierte Ursachen wie zum Beispiel die Zöliakie oder der Morbus Crohn des Pouch. Die genannten Differentialdiagnosen können ebenfalls zu einer Entzündung des Pouch führen. Es wird angenommen, dass für bis zu 30 Prozent der Patienten mit chronischer Pouchitis eine sekundäre Ursache identifiziert werden kann.

Bei der Pouchitis, über die wir heute sprechen, handelt es sich um eine Entzündung der Pouch-Schleimhaut. Diese ist in den meisten Fällen mit Antibiotika behandelbar, sofern die Pouchitis durch eine Dysbiose, also eine Störung der Darmflora, verursacht oder erhalten wird. Einige Patienten leiden aber unter länger anhaltender oder häufig wiederkehrender Pouchitis. Hier spricht man von chronischer Pouchitis. Sprechen diese Patienten unzureichend oder gar nicht auf Antibiotika an und weisen eine aktive mittelschwere bis schwere Pouchitis auf, kommt seit Anfang dieses Jahres Vedolizumab als einziges zugelassenes Arzneimittel mit nachgewiesener Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit für die Behandlung infrage. Bis zu diesem Punkt haben die Patienten bereits einen langen Leidensweg hinter sich. Die chronische Pouchitis äußert sich in typischen Symptomen wie über 10 Stuhlgänge am Tag, teilweise auch nachts, Inkontinenz, imperativer Stuhldrang und Bauchkrämpfe. Diese Symptomatik kann wiederholt auftreten und schränkt die Lebensqualität der betroffenen Patienten enorm ein. In dieser Therapiesituation, wo Antibiotika nicht mehr ausreichend wirksam sind, stellt die medikamentöse Beruhigung des Immunsystems den wichtigsten Therapieansatz dar. Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie zur Colitis ulcerosa empfiehlt neben Budesonid auch Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Ustekinumab und Calcineurininhibitoren. Diese Empfehlung stützt sich auf wenige, zumeist retrospektive unkontrollierte Beobachtungsstudien. Aufgrund dieser schlechten Evidenzlage war die Behandlung der Erkrankung bisher stets empirischer Natur und individuell unterschiedlich.

Mittlerweile hat sich die Evidenzlage geändert. Mit der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Zulassungsstudie für Vedolizumab, EARNEST, konnte erstmals die Wirksamkeit und Sicherheit eines Medikaments in dieser Indikation dargelegt werden. Mit insgesamt 102 rekrutierten Patienten verfügt die EARNEST-Studie über einen relativ starken Evidenzkörper in der Zielpopulation. Nach Einreichung der Unterlagen zur Zulassungserweiterung bei der EMA Ende Juni letzten Jahres erteilte diese bereits Ende Januar dieses Jahres, nach gerade einmal sieben Monaten, die europaweite Zulassung für Vedolizumab zur Behandlung der chronischen Pouchitis. Hierfür maßgeblich waren die Ergebnisse der EARNEST-Studie, nämlich unter anderem, dass fast zwei Drittel der Patienten auf Vedolizumab ansprachen. Etwa ein Drittel erreichte eine klinische Remission in Woche 14. Fast 90 Prozent dieser Patienten sind auch noch zu Woche 34 in Remission. Fast alle Patienten, die eine Remission erreichten, waren zu Woche 14 nicht auf Steroiden.

Diese nachhaltige Wirksamkeit von Vedolizumab in der chronischen Pouchitis wird begleitet von einer guten Verträglichkeit. Das Verträglichkeitsprofil von Vedolizumab in der Zulassungsstudie, bezogen auf die allgemeine Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Ereignissen, ist vergleichbar zu dem von Placebo. Das ist insofern nicht überraschend, denn Vedolizumab ist bereits seit acht Jahren in der Versorgung der Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn zugelassen und etabliert. Es ist mittlerweile in einer Vielzahl klinischer Studien geprüft worden. Die Sicherheitsdaten aus der EARNEST-Studie bestätigen einmal mehr, was wir in der breiten Anwendung seit 2014 schon beobachten. Maßgeblich hierfür ist der darmspezifische Wirkmechanismus von Vedolizumab als selektiver $\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Inhibitor. Vedolizumab bindet $\alpha_4\beta_7$ -Integrin auf Lymphozyten und blockiert somit die Bindung an MAdCAM-1 auf den Epithelzellen im Darmepithel. Dadurch verhindert Vedolizumab die

Migration von entzündungsfördernden Lymphozyten in die betroffenen Darmbereiche. Durch das Ausbleiben weiterer Entzündungssignale beruhigt sich der Darm. Da die Expression von MAdCAM-1 auf den Darm beschränkt ist, wirkt Vedolizumab darmspezifisch. Hinsichtlich der Verträglichkeit bietet diese Selektivität insbesondere in Bezug auf systemische Nebenwirkungen einen patientenrelevanten Vorteil gegenüber anderen Wirkansätzen.

Auch wenn die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab in der chronischen Pouchitis unbestritten ist, lässt sich im vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung ein Zusatznutzen nicht mit den vorhandenen klinischen Daten ableiten. Dies liegt darin begründet, dass die Zulassungsstudie EARNEST mit Placebo als Kontrolle nicht die vom G-BA festgelegte zVT widerspiegelt. Auch die Recherche nach klinischen Studien, die für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet sein könnten, blieb erfolglos. Allein aus Mangel an vergleichender Evidenz gegenüber der zVT ist momentan kein Zusatznutzen ableitbar.

Abschließend möchte ich an dieser Stelle daher den medizinischen Nutzen von Vedolizumab in der chronischen Pouchitis betonen. Patienten, die nach einem langen Leidensweg quasi mit dem Rücken zur Wand stehen und ihren Pouch bewahren wollen, um ein permanentes Stoma zu verhindern und ein weitgehend normales Leben zu führen, steht mit Vedolizumab erstmals eine zugelassene wirksame und vor allem sichere Behandlungsoption zur Verfügung. – Wir freuen uns auf den jetzt folgenden Austausch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Fanter, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an den Kliniker, an Herrn Professor Kucharzik. Herr Kucharzik, Sie haben geschrieben, dass Sie aufgrund der Ergebnisse der Zulassungsstudie deutliche Effektivitätsvorteile und auch die Sicherheit des Wirkstoffs als belegt ansehen. Was sind für Sie als Kliniker die maßgeblichen Entscheidungskriterien im beschriebenen Anwendungsgebiet, die dazu führen, dass bei Patientinnen und Patienten der Wirkstoff konkret eingesetzt wird? Kann man das irgendwie klassifizieren, oder ist das so patientenindividuell, dass man da keine Clusterbildung in irgendeiner Form vornehmen kann?

Herr Prof. Dr. Kucharzik (DGVS): Wir haben es bei der chronischen Pouchitis mit einem seltenen Krankheitsbild zu tun, erstens, weil es die Proktokolektomie als Ultima Ratio der Therapie selten gibt, und zweitens, weil es nur eine Subgruppe von Patienten ist, die diese chronische Pouchitis entwickelt, eine Pouchitisform, die nicht so glasklar definiert ist, wo es sich letztendlich um eine Patientenpopulation handelt, die auf Antibiotika nicht mehr adäquat anspricht. Die antibiotikaabhängigen Patienten würde man auch zu den Patienten mit chronischen Pouchitiden zählen. Wir haben also ein seltenes Krankheitsbild, welches klinisch an klaren Zielparametern definiert ist, nämlich an der Durchfallfrequenz. Das ist das, was die Patienten am meisten stört. Sie haben gerade richtig gehört: Es gibt Durchfallfrequenzen von 10- bis 15-mal pro Tag. Das ist der Standard bei den Patienten, die chronische Pouchitiden haben, was klinisch sehr belastend ist. Wir haben objektive Parameter, die man auch als Zielparameter definieren kann. Das ist die endoskopische Aktivität, die man quantifizieren kann. Es gibt Scores, die man messen kann und die in der zitierten EARNEST-Studie angewandt wurden.

Man kann innerhalb der Gruppe von chronischer Pouchitis klinisch Untergruppen bilden. Aber diese in Bezug auf die Effektivität des Medikaments zu untersuchen, ergibt keinen Sinn, weil es ein zu seltenes Krankheitsbild ist. Es ist erstaunlich, dass in dieser Studie, auch wenn es eine kleine Studie ist, überhaupt eine solche Patientenzahl zusammengekommen ist, die ein sehr klares Ergebnis zeigt, nämlich einen medizinischen Nutzen, einen klinischen Nutzen in Bezug auf die Durchfallfrequenz, also auf einen klinischen Score, den man hier angewandt hat, und auch auf einen endoskopischen Score, der als objektiver Parameter mitgeführt wurde. Es sind zwei Parameter, die zeigen: Wir haben es mit einem Medikament zu tun, das wir in dieser sehr refraktären Situation effektiv einsetzen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ergänzungen. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen seitens der Bänke, Patientenvertreter, IQWiG? – Frau Sander von der Patientenvertretung.

Frau Dr. Sander: Guten Tag! Auch ich habe eine Frage an Herrn Kucharzik. Sie hatten gesagt, dass die meisten Patientinnen und Patienten, die einen Pouch angelegt bekommen, schon eine Therapie bekommen haben, die voraussetzt, dass vorher Untersuchungen gemacht werden, Voruntersuchungen auf bestimmte Infektionen. Könnten Sie sagen, warum Sie das in diesem Fall gegebenenfalls nicht sehen oder ob es vielleicht eine größere Anzahl von Patienten ist, die das benötigen, im Vorfeld, bevor Sie die Therapie bei der Pouchitis einleiten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kucharzik.

Herr Prof. Dr. Kucharzik (DGVS): Ich weiß nicht, ob ich Ihre Frage richtig verstanden habe, Frau Sander. Es geht um die Frage, ob eine infektiöse Genese der Pouchitis im Vorfeld ausgeschlossen werden muss, um die Indikation für ein Biologikum wie Vedolizumab zu stellen? Oder was war der Hintergrund Ihrer Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sander.

Frau Dr. Sander: Wenn man TNF- α -Blocker einsetzt, muss man vorher schauen – – Mir fällt gerade das Wort nicht ein; ich bin ein bisschen krank. Es tut mir so leid.

(Herr Dr. Kucharzik (DGVS): Quantiferon-Test!)

– Genau; danke schön für die Unterstützung. Wie ist das in diesem Fall?

Herr Prof. Dr. Kucharzik (DGVS): Grundsätzlich gilt das für alle Biologika und steht auch in den Fachinformationen. Für alle Biologika ist verankert, dass wir vorher einen Tuberkuloseausschluss durchführen müssen, wenngleich die Wahrscheinlichkeit, dass unter Vedolizumab eine Reaktivierung einer latenten Tuberkulose eintritt, als höchst unwahrscheinlich anzusehen ist. Nach unseren Erfahrungen mit den TNF-Antikörpern, die in der Anfangsphase der Biologikatherapie gemacht wurden, nach den negativen Erfahrungen und fulminanten Verläufen von Tuberkulose-Reaktivierungen hat man das quasi blind für alle anderen Biologika übernommen, wenngleich die Wahrscheinlichkeit hierfür als extrem gering angesehen werden muss. Nun haben alle Patienten, die eine Proktokolektomie mit einer Pouchanlage erhalten, eine Odyssee an Biologika, Antikörpern schon hinter sich gebracht. Das heißt, die Testungen sind in aller Regel im Vorfeld bei allen Patienten schon gemacht worden. Es ist eine zusätzliche Sicherheit, die mit einem sehr geringen Risiko assoziiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Sander, eine Nachfrage.

Frau Dr. Sander: Es geht um die Leistungen, die gegebenenfalls abgerechnet werden können. Gegebenenfalls wäre es sinnvoll, diesen Test noch einmal machen zu lassen?

Herr Prof. Dr. Kucharzik (DGVS): Es gibt nur Kasuistiken, wo unter der Therapie mit Vedolizumab Tuberkulose-Reaktivierungen beschrieben wurden, wo der kausale Zusammenhang nicht ganz klar ist. In diesem Kontext muss man das bei der aktuellen Datenlage als sinnvoll ansehen, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß, GKV-SV.

Frau Groß: Vielen Dank. – Wir haben eine Frage an Herrn Professor Kucharzik, was die Therapie zur Behandlung der Antibiotika-refraktären Pouchitis betrifft, die bisher durchgeführt wurde. Die Studie war placebokontrolliert. Uns würde interessieren, welche Therapien, welche Optionen in der Praxis bislang eingesetzt wurden.

Herr Prof. Dr. Kucharzik (DGVS): Wenn wir einen Patienten haben, der auf Antibiotika nicht mehr anspricht oder der nur noch anspricht, wenn dauerhaft Antibiotika gegeben werden, suchen wir nach Therapiealternativen. Eine häufige Therapiealternative ist in der ersten Stufe das topisch applizierte Budesonid. Dazu gibt es keine kontrollierten Studiendaten, aber es gibt

Einzelfälle, bei denen Wirksamkeiten zu sehen sind. Wenn wir auch hier nach einer Therapiezeit von sechs bis acht Wochen kein Ansprechen sehen, wechseln wir auf eines der genannten Biologika oder einen topisch applizierten Calcineurininhibitor. Es gibt nicht kontrollierte Daten zu Adalimumab, zu Infliximab, zu Ustekinumab, zusätzlich Vedolizumab und zu Tacrolimus; das wurde richtig genannt. Deswegen sind diese Substanzen in der Leitlinie aufgeführt. Es gibt jedoch keine randomisierten Daten zur Wirksamkeit. Man setzt sie letztlich nach eigener Maßgabe ein, nach eigener Erfahrung und eigenem Bauchgefühl.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Groß, haben Sie eine Nachfrage, oder ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Groß: Ich hätte noch eine Frage, die damit im Zusammenhang steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, selbstverständlich.

Frau Groß: Es geht um die Antibiotikaunverträglichkeit. Es kam Kritik vonseiten des pharmazeutischen Unternehmers, dass das im Anwendungsgebiet nicht enthalten sei. Gibt es Patienten in relevantem Umfang, die eine Antibiotikaunverträglichkeit aufweisen, oder ist das gar kein Problem?

Herr Prof. Dr. Kucharzik (DGVS): Ja, die gibt es natürlich, aber es gibt sie nicht in größerem Maße als bei Patienten, die keine Proktokolektomie und keine Pouchitis haben. Natürlich gibt es Unverträglichkeiten für alle eingesetzten Substanzen. Es wird nicht nur das Medikament, das in der Studie eingesetzt wurde, in der klinischen Praxis eingesetzt, nämlich das Ciprofloxazin, sondern auch das Metronidazol oder das Rifaximin. Andere Substanzen werden in dieser Situation durchaus probatorisch eingesetzt. Die Rate der Unverträglichkeiten ist nach eigener klinischer Erfahrung und der mir bekannten Literatur nicht höher als in der übrigen Bevölkerung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das okay, Frau Groß?

Frau Groß: Die Frage ist eher: Spielt es für die Therapie eine Rolle, dass die vielleicht nicht höher ist als in der allgemeinen Bevölkerung? Stellt es ein Problem bei der Therapie dar, ist es eine Limitation? Das war meine Frage.

Herr Prof. Dr. Kucharzik (DGVS): Nein, eigentlich nicht. Wenn eine Unverträglichkeit vorliegt, gibt es Alternativantibiotika, auf die wir ausweichen können. Auch das genannte Ciprofloxazin hat mit bekannten Rote-Hand-Briefen usw. Limitationen. Wir setzen es nicht gerne über mehrere Wochen ein. Wenn es Unverträglichkeiten gibt, gibt es in Bezug auf die Antibiotika genügend Ausweichmöglichkeiten. – Wenn das der Inhalt der Frage war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß, ich sehe, das war der Inhalt der Frage. – Herr Dr. Kudernatsch vom pharmazeutischen Unternehmer hat sich gemeldet.

Herr Dr. Kudernatsch (Takeda): Vielleicht ein Hinweis dazu. Der Zulassungstext wurde im Zuge des Zulassungsverfahrens angepasst. Ursprünglich waren Patienten mit Antibiotikaunverträglichkeit Teil des Zulassungstextes. Da in der EARNEST-Studie diese Patienten nicht eingeschlossen waren, entschied sich die EMA, diesen Passus aus der endgültigen Fassung herauszunehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kudernatsch. – Bitte schön, Frau Ahrens von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

Frau Dr. Ahrens: Guten Tag! Weil wir dieses Anwendungsgebiet heute zum ersten Mal in der Anhörung haben, hätte ich eine Rückfrage zu dem Stellenwert der Antibiotika. Auch wenn es eine chronische Pouchitis ist, die ein unzureichendes Ansprechen zeigt, gibt es in der Leitlinie doch eine Empfehlung, dass eine intermittierende Antibiotikatherapie zum Einsatz kommt. Vielleicht könnten die klinischen Experten ausführen, ob das im Alltag tatsächlich gemacht wird oder ob das keine wesentliche Rolle spielt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. „Die klinischen Experten“ sind Herr Professor Kucharzik. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Kucharzik (DGVS): Interessanterweise spielt bei der akuten und der chronischen Pouchitis die Darmflora offensichtlich eine entscheidende Rolle, viel mehr als bei anderen Formen der chronischen Darmentzündung. Deswegen gibt es einen Standard bei der akuten Pouchitis und bei der chronischen Pouchitis; ich hatte es in einem Nebensatz erwähnt. Wir haben zwei verschiedene Formen, nämlich die antibiotikarefraktären und die antibiotikaabhängigen. Den Patienten, die antibiotikaabhängig sind, geben wir manchmal dauerhaft Antibiotika, was andere Nebenwirkungen hat, die kaum zu tolerieren sind. Manchmal machen wir sogenannte Schaukelantibiosen, das heißt, wir geben das Antibiotikum A 14 Tage, dann das Antibiotikum B 14 Tage und kehren dann zum alten zurück oder machen 14 Tage Pause usw. Das sind letztendlich selbstgestrickte individualisierte Therapien, wo ein Antibiotikawechsel oder kurzzeitige Pausen durchaus eine Rolle spielen. – War das die Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Ahrens.

Frau Dr. Ahrens: Das käme immer noch für Patienten infrage, die für Vedolizumab infrage kommen?

Herr Prof. Dr. Kucharzik (DGVS): Theoretisch ja, für den einen oder anderen Patienten, aber das ist die schlechtere Alternative. Denn wir wissen, dass eine dauerhafte Antibiotikatherapie mit zahllosen anderen Nebenwirkungen assoziiert ist, die wir uns für unsere jungen Patienten nicht wünschen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ahrens, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Dr. Ahrens: Ja, jetzt ist es mir klar, danke schön!)

Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Groß, GKV-SV.

Frau Groß: Ich würde gerne nachfragen; so ganz klar fand ich es nicht. In der schriftlichen Stellungnahme habe ich es so verstanden, dass die antibiotikaabhängige Pouchitis nicht Teil des Einsatzes wäre. Ihre Aussage eben habe ich eher so verstanden, dass es doch eine Alternative wäre. Vielleicht könnten Sie dazu noch einmal ausführen.

Herr Prof. Dr. Kucharzik (DGVS): Eine dauerhafte Antibiotikatherapie setzen wir Kliniker nur dann ein, wenn wir keine Alternative haben, um den Patienten in irgendeiner Weise aus dieser misslichen Lage herauszubringen. Jede Alternative, die nebenwirkungsärmer ist und die zu besserem klinischem Ansprechen führt, ist uns lieb. Das heißt, wir Kliniker setzen Antibiotika nur kurzfristig ein, nur in absoluten Ausnahmefällen als Dauertherapie, wenn uns keine Alternative zur Verfügung steht. Bei der Abhängigkeit suchen wir schon nach Therapiealternativen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß, okay?

(Frau Groß: Ja, danke!)

Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich Takeda die Möglichkeit geben, kurz zusammenzufassen. Wer macht das? – Frau Fanter, bitte schön.

Frau Dr. Fanter (Takeda): Herzlichen Dank. – Ich nehme diese Gelegenheit gerne wahr. Ich denke, heute konnten einige wichtige Punkte von Herrn Professor Kucharzik vorgebracht werden, die für die Bewertung in diesem Verfahren hilfreich sein werden. Wir haben gelernt, ja, es ist ein sehr seltenes Krankheitsbild. Wir haben gehört, wie die klinischen Zielparameter bestimmt werden, dass es sich um eine sehr belastende Indikation für die betroffenen Patienten handelt. Wir haben über Details zur Diagnosestellung, zur Versorgungsrealität in Bezug auf die eingesetzten Wirkstoffe und die Behandlungsschemata gesprochen. Für all das gilt: Vedolizumab ist in dieser Indikation Vorreiter. Für keines der bisher eingesetzten anderen Arzneimittel liegt die klinische Evidenz vor, wie sie jetzt für Vedolizumab in dieser Indikation

vorliegt, die eine verlässliche Beurteilung der Wirksamkeit und der Sicherheit der Anwendung bei der chronischen Pouchitis erlaubt. Ich denke, es ist auch klar geworden, was das für die Versorgung der spezifischen Patientengruppe in der Zielpopulation bedeutet, nicht nur in Bezug auf die Wirksamkeit, sondern auch, was wir zuletzt diskutiert haben, in Bezug auf das Sicherheitsprofil, das Vedolizumab bietet.

Obwohl es sich bei der Zulassungsstudie EARNEST um eine randomisierte, kontrollierte Studie handelt, die zur ersten Zulassung in dieser Indikation führte, ist innerhalb der Methodik der frühen Nutzenbewertung der Zusatznutzen nicht ableitbar. Dennoch ist Vedolizumab für die wenigen Patienten in der Zielpopulation eine aus unserer Sicht wertvolle Therapieoption. Der patientenrelevante Vorteil für die betroffenen Patienten, die nach mitunter langjährigen Beschwerden mit Vedolizumab endlich von einer zugelassenen Therapieoption profitieren, ist unstrittig, da wir eine gute Chance haben, mit Vedolizumab eine klinische Remission zu erreichen, dann auch die Steroidtherapie absetzen können und, wenn die Patienten in Remission sind, sie auf einen langfristigen Therapieerfolg hoffen können und dabei von einer guten Verträglichkeit aufgrund des darmselektiven Wirkmechanismus profitieren, wie wir aus der langjährigen Erfahrung seit der Markteinführung 2014 wissen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Fanter, herzlichen Dank an das Team von Takeda und ganz herzlichen Dank an Herrn Professor Kucharzik, dass er uns Rede und Antwort gestanden hat! Wir werden das, was hier besprochen wurde, selbstverständlich in unsere Diskussion einbeziehen. Ich verabschiede mich von denjenigen, die uns jetzt verlassen.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12:59 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-227 Vedolizumab

Stand: September 2020

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-227 (Vedolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 19. August 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	13
Referenzen.....	15

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSG	British Society of Gastroenterology
CU	Colitis ulcerosa
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FMT	Fäkaler Mikrobiomtransfer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
HR	Hazard Ratio
IPAA	Ileoanale Pouchanlage
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PDAI	Perianal Disease Activity Index
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNF	Tumornekrosefaktor
TRIP	Turn Research into Practice Database
VSL	Arzneimittel mit den Bakterien <i>Lactobacillus gasseri</i> und <i>Bifidobacterium longum</i>
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Pouchitis, die auf antibiotische Therapie entweder unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen und die sich einer Proktokolektomie und ileoanaler Pouch-Anlage zur Behandlung der Colitis ulcerosa unterzogen hatten. [Kurz: Chronische, Antibiotika-refraktäre Pouchitis]

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Pouchitis* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.06.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 259 Referenzen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es wurden keine relevanten Dokumente identifiziert.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Dokumente identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Dokumente identifiziert.

3.4 Leitlinien

Kucharzik T et al., 2020 [1,2].

Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa; aktualisierte S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Colitis ulcerosa; Leitlinienreport zur aktualisierte S3-Leitlinie

Zielsetzung

„Ziel der Leitlinie soll sein, in der hausärztlichen, internistischen, chirurgischen, pädiatrischen und gastroenterologischen Praxis einfach anwendbar zu sein. Die Behandlung besonders schwerer oder komplizierter Fälle, wie sie in Spezialambulanzen und spezialisierten Praxen erfolgt, kann durch diese Leitlinie nicht vollständig abgebildet werden.“

„Patientenzielgruppe sind Patienten mit Colitis ulcerosa jeden Alters.“

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Letzte Aktualisierung September 2019 (siehe „Sonstige methodische Hinweise“)

Recherche/Suchzeitraum:

- 8. Februar 2019 bis 8. Januar 2020 in der Medline-Datenbank (schließt an die Vorgängerversion an)

LoE

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011

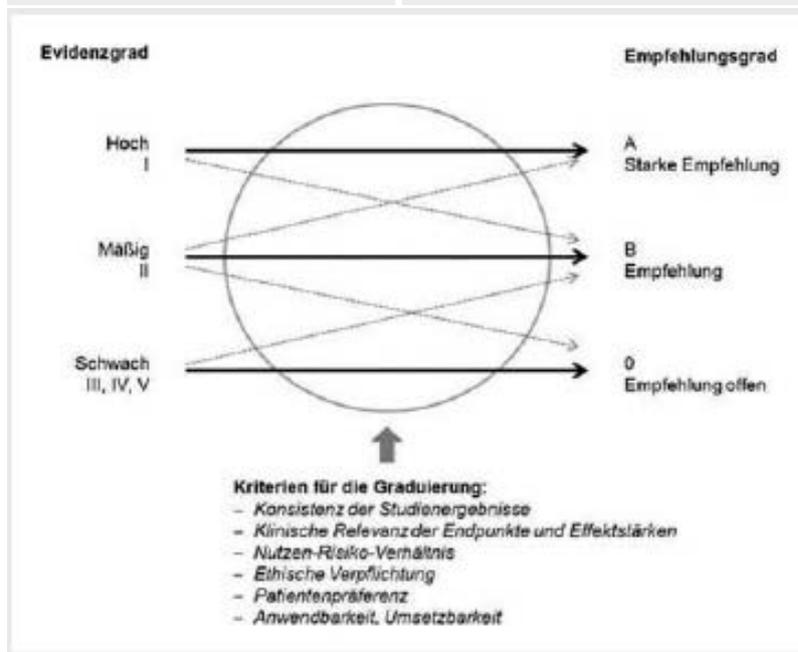
GoR

► **Tab. 3** Schema zur Graduierung von Empfehlungen.

Empfehlungsgrad (nur S3)	Beschreibung	Syntax
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
C	offen	kann

► **Tab. 4** Einteilung der Konsensstärke.

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	> 95
Konsens	> 75 – 95
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75
Kein Konsens	< 50



► **Abb. 2** Schema der Empfehlungsgraduierung.

Sonstige methodische Hinweise

- Es handelt sich um eine „Living Guideline“, die fortlaufend aktualisiert wird.
- Die Überprüfung 2021 auf Basis einer systematischen Literaturrecherche (nicht weiter beschrieben) ergab keine Notwendigkeit für eine Überarbeitung.
- Die nächste Überprüfung ist Anfang 2022 vorgesehen.

Empfehlungen

5.2 Pouchitis

EMPFEHLUNG 5.2.3

Als Primärtherapie der akuten Pouchitis sollen Ciprofloxacin oder Metronidazol eingesetzt werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Bei Versagen der Monotherapie kann auch eine Kombination eingesetzt werden. Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Antibiotikarefraktäre Verlaufsformen sollten mit oralem oder lokalem Budesonid behandelt werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Weitere Therapieoptionen können unter anderem Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Ustekinumab oder Calcineurininhibitoren sein.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens

Hintergrund

[...]

Bei antibiotikarefraktärer Pouchitis kann ein Versuch mit topischem Budesonid unternommen werden [684]. Die lokale Budesonidtherapie ist der lokalen Gabe von Metronidazol gleichwertig, scheint aber etwas besser verträglich zu sein [685].

Eine Behandlung mit TNF-Antagonisten und/oder Immunsuppressiva ist möglich. In einem kürzlich erschienenen Review wurden 19 Publikationen mit insgesamt 192 Patienten diesbezüglich ausgewertet [686]. Indikationen für eine Anti-TNF-Therapie waren antibiotikarefraktäre Verlaufsformen, fistulierende Verläufe und inflammatorische, stenosierende Pouchitisformen. Basierend auf den 3 größten eingeschlossenen Studien (n = 87), erreichte die Therapie mit Infliximab ein kombiniertes partielles und komplettes Ansprechen von 84–88 % nach 6–10 Wochen und von 45–58 % nach 52 Wochen [686].

In einer retrospektiven kanadischen Studie wurde der Verlauf von 152 Patienten mit einer therapieresistenten Pouchitis analysiert. 42 davon wurden mit Infliximab behandelt. Das Post-Induktionsansprechen wurde in 74 % der Fälle erreicht und ein anhaltendes Ansprechen in 62,6 % der Fälle. Der mittlere PDAI und das CRP zeigten unter der Therapie einen statistisch signifikanten Rückgang [687].

Der Effekt von Adalimumab konnte in einer Fallserie an 48 Patienten gezeigt werden. In ihr betrug das kombinierte partielle und komplette Ansprechen 71 % und 54 % nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 8 bzw. 25 Wochen [688]. Bei Patienten mit einer therapiefraktären Pouchitis und einem Infliximab-Therapieversagen konnte zu Woche 52 in 50 % der Fälle durch eine Adalimumab-Zweitlinientherapie ein permanentes Ileostoma verhindert werden [689].

Weitere Therapieoptionen sind unter anderem Vedolizumab, Ustekinumab oder Calcineurininhibitoren, wobei die Studien dazu bei einer akuten, antibiotikarefraktären Pouchitis durchgeführt wurden und es sich um retrospektive Daten und Fallserien mit heterogenen Patientenkollektiven handelt [672, 690–692].

EMPFEHLUNG 5.2.4

Bei einer häufig rekurrenden oder einer chronischen Pouchitis sollte intermittierend eine Monotherapie oder eine kombinierte antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin und/oder Metronidazol eingesetzt werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Antibiotikarefraktäre Verlaufsformen sollten mit oralem oder lokalem Budesonid behandelt werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, Konsens

Weitere Therapieoptionen sind unter anderem Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Ustekinumab, Rifaximin, Calcineurininhibitoren oder Alicaforsen.

Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Hintergrund

[...]

In einem kürzlichen Review wurde der Stellenwert der verschiedenen medikamentösen Therapieoptionen für die chronische Pouchitis nach IPAA bei CU untersucht [672]. Darin wurden 21 Manuskripte eingeschlossen. Es zeigte sich, dass Antibiotika in 74 % eine Remission (95 %-KI: 56–93 %), ($P < 0,001$) erreichen können. TNF-Antikörper erreichten Remissionsraten von 53 % (95 %-KI: 30–76 %), ($P < 0,001$). Die Therapie mit Steroiden, Bismuth, Elementardiät oder Tacrolimus erreichte ebenfalls eine, allerdings nicht signifikante, Remission. Zur lokalen Therapie mit Tacrolimus-Suppositorien gibt es Einzelfallberichte. Die Datenlage zum Effekt einer FMT bei Pouchitis ist für eine Empfehlung noch unzureichend und konnte keine Remissionsinduktion zeigen [693, 694].

Weitere Therapieoptionen sind unter anderem Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Ustekinumab, Rifaximin, Calcineurininhibitoren oder Alicaforsen [672, 686, 690–692, 695–698]. Zu der Bakterienformulierung VSL # 3 liegen ältere Studien vor, die eine Wirksamkeit in der Behandlung der Pouchitis gezeigt haben. Eine gepoolte Analyse von 2 Studien (76 Teilnehmer) legt nahe, dass VSL # 3 wirksamer als Placebo für die Aufrechterhaltung der Remission ist [699–701]. 85 % (34/40) der Patienten konnten mit VSL # 3 ihre Remission über 9–12 Monate aufrechterhalten, im Gegensatz zu der Placebogruppe, in der dies nur bei 3 % (1/36) der Fall war (RR 20,24; 95 %-KI 4,28–95,81). Eine GRADE-Analyse zeigte aber, dass, aufgrund der geringen Zahl an Ereignissen die Evidenzstärke dieser Daten gering ist [675]. Inwieweit das derzeit verfügbare Präparat in der Zusammensetzung dem in den oben genannten klinischen Studien verwendeten Präparat entspricht, ist unklar.

[...]

[672] Segal JP, Ding NS, Worley G et al. Systematic review with meta-analysis: the management of chronic refractory pouchitis with an evidence-based treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 581–592

[675] Singh S, Stroud AM, Holubar SD et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD001176 [684] Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1231–1236

[685] Sambuelli A, Boerr L, Negreira S et al. Budesonide enema in pouchitis – a double-blind, double-dummy, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 27–34

[686] Herfarth HH, Long MD, Isaacs KL. Use of Biologics in Pouchitis: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 647–654

- [687] Kelly OB, Rosenberg M, Tyler AD et al. Infliximab to Treat Refractory Inflammation After Pelvic Pouch Surgery for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 410–417
- [688] Li Y, Lopez R, Queener E et al. Adalimumab therapy in Crohn’s disease of the ileal pouch. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2232–2239
- [689] Barreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Gordillo J et al. Efficacy of adalimumab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis previously treated with infliximab: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 756–758
- [690] Mir F, Yousef MH, Partyka EK et al. Successful treatment of chronic refractory pouchitis with vedolizumab. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 1517–1518
- [691] Tran-Minh ML, Allez M, Gornet JM. Successful Treatment With Ustekinumab for Chronic Refractory Pouchitis. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 1156
- [692] Winter TA, Dalton HR, Merrett MN et al. Cyclosporin A retention enemas in refractory distal ulcerative colitis and “pouchitis”. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 701–704
- [693] Fang S, Kraft CS, Dhere T et al. Successful treatment of chronic Pouchitis utilizing fecal microbiota transplantation (FMT): a case report. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31: 1093–1094
- [694] Schmid M, Frick JS, Malek N et al. Successful treatment of pouchitis with Vedolizumab, but not fecal microbiota transfer (FMT), after proctocolectomy in ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 597–598
- [695] Miner P, Wedel M, Bane B et al. An enema formulation of alicaforsen, an antisense inhibitor of intercellular adhesion molecule-1, in the treatment of chronic, unremitting pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 281–286
- [696] Shen B, Remzi FH, Lopez AR et al. Rifaximin for maintenance therapy in antibiotic-dependent pouchitis. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 26
- [697] Greuter T, Biedermann L, Rogler G et al. Alicaforsen, an antisense inhibitor of ICAM-1, as treatment for chronic refractory pouchitis after proctocolectomy: A case series. *United European Gastroenterol J* 2016; 4: 97–104
- [698] Shen B, Remzi FH, Lavery IC et al. Administration of adalimumab in the treatment of Crohn’s disease of the ileal pouch. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 519–526
- [699] Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD001176
- [700] Mimura T, Rizzello F, Helwig U et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108–114
- [701] Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305–309

Lamb CA et al., 2019 [3].

British Society of Gastroenterology (BSG)

British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults

Zielsetzung

Management of inflammatory bowel disease in adults over 16 years

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: „every 2 years“

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline and EMBASE in March 2017, updated in March 2018

LoE/GoR
GRADE

Sonstige methodische Hinweise

- Keine Angabe, wie die GRADE zugrundeliegende Risk of Bias-Bewertung erfolgte.

Empfehlungen

3.14.3 Treatment of chronic pouchitis

Statement 24. We suggest that chronic pouchitis may be treated with a combination of antibiotics (ciprofloxacin, metronidazole, tinidazole, rifaximin), oral budesonide or oral beclomethasone (GRADE: weak recommendation, very low-quality evidence. Agreement: 85.7%).

Chronic pouchitis or chronic refractory pouchitis is defined as occurring when patients with pouchitis remain symptomatic despite 4 weeks' treatment with antibiotics. Patients who fail to respond to 2 weeks of an antibiotic, or relapse rapidly after stopping, can be treated with a combination of antibiotics for 4 weeks. Ciprofloxacin plus rifaximin and ciprofloxacin plus tinidazole have been shown to be effective in randomised controlled trials.³⁰¹ Oral budesonide 9 mg and oral beclomethasone dipropionate 10 mg daily given for 8 weeks have also been shown to be effective,^{317 318} and if symptoms worsen on stopping, biologics should be considered rather than continuing long-term steroids. Some antibiotic-dependent patients may require long-term rotating antibiotic therapy, and coliform sensitivity testing may help to choose appropriate agents.³¹⁹ Patients with pre-pouch ileitis (occurring in 6% of patients with pouchitis) represent a high-risk group for chronic refractory pouchitis and should be considered for early escalation to immunomodulatory therapy.³²⁰

3.14.4 Treatment with biologics in chronic refractory pouchitis

Statement 25. Chronic refractory pouchitis not responding to antibiotics or locally-acting corticosteroids should be reassessed to consider other factors, and if excluded, we suggest that patients may be offered biologics (GRADE: weak recommendation, low-quality evidence. Agreement: 90.9%).

Patients developing chronic treatment-refractory pouchitis should be re-evaluated to exclude other causes [...]. A recent systematic review with meta-analysis of the literature regarding the use of anti-TNF therapy for patients with chronic refractory pouchitis has shown moderate to good benefit in eight case series for infliximab and adalimumab therapy with a pooled remission rate of 53%.³⁰¹ A preliminary report of a small double-blind randomised trial of adalimumab for chronic refractory pouchitis showed that six patients on adalimumab all improved, with only two of seven on placebo improving. The

study was too small for statistical significance.³²¹ A series of 20 patients with chronic antibiotic-dependent, or refractory pouchitis showed benefit with vedolizumab therapy. Assessed at 14 weeks, PDAI and Oresland scores improved with 17/19 patients able to stop antibiotic therapy.³²² A small open-label study of 10 patients using tacrolimus enemas (0.08 mg/kg) showed response in nine, and remission in seven.³²³

301 Segal JP, Ding NS, Worley G, et al. Systematic review with meta-analysis: the management of chronic refractory pouchitis with an evidence-based treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:581–92.

317 Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1231–6.

318 Gionchetti P, Calabrese C, Calafiore A, et al. Oral beclomethasone dipropionate in chronic refractory pouchitis. *J Crohns Colitis* 2014;8:649–53.

319 McLaughlin SD, Clark SK, Tekkis PP, et al. The bacterial pathogenesis and treatment of pouchitis. *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3:335–48.

320 Samaan MA, de Jong D, Sahami S, et al. Incidence and severity of prepouch ileitis: a distinct disease entity or a manifestation of refractory pouchitis? *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:662–8.

321 Kjær MD, Qvist N, Nordgaard-Lassen I, et al. Adalimumab in the treatment of chronic pouchitis. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2019;54:AB269.

322 Bär F, Kühbacher T, Dietrich NA, et al. Vedolizumab in the treatment of chronic, antibiotic-dependent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:581–7.

323 Uchino M, Ikeuchi H, Matsuoka H, et al. Topical tacrolimus therapy for antibioticrefractory pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2013;56:1166–73.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2021) am 22.07.2021

#	Suchfrage
1	[mh pouchitis]
2	pouchitis OR (pouch NEXT ileitis) OR (ileal pouch*):ti,ab,kw
3	"pelvic ileal pouch" OR "pelvic pouch" OR "ileal pouch*":ti,ab,kw
4	{OR #1-#3
5	#4 with Cochrane Library publication date from July 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 22.07.2021

#	Suchfrage
1	pouchitis[mh] OR "Colonic Pouches"[mh]
2	Pouchitis[tiab] OR pouches[tiab] OR (pouch[tiab] AND ileitis[tiab]) OR (ileal[tiab] AND pouch*[tiab]) OR "Pouch Disorder"[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology

#	Suchfrage
	report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))
5	((#4) AND ("2016/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 22.07.2021

#	Suchfrage
1	pouchitis[mh] OR "Colonic Pouches"[mh]
2	Pouchitis[tiab] OR pouches[tiab] OR (pouch[tiab] AND ileitis[tiab]) OR (ileal[tiab] AND pouch*[tiab]) OR "Pouch Disorder*[tiab]
3	"Inflammatory Bowel Diseases"[mh] OR "Colitis, Ulcerative"[mh]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
6	((#5) AND ("2016/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al.** Colitis ulcerosa; Leitlinienreport zur aktualisierten S3-Leitlinie [online]. e241-e326. 01.12.2020. 2020. [Zugriff: 23.07.2021]. (Z Gastroenterol; Band 2020/12/02). URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-009m_S3_Colitis-ulcerosa-Living-Guideline_2021-01.pdf.
2. **Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al.** Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa; aktualisierte S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [online]. AWMF-Registernummer 021-009. 01.12.2020. Berlin: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 23.07.2021]. (Band 2020/12/02). URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-009LGI_S3_Colitis-ulcerosa-Living-Guideline_2021-04.pdf.
3. **Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al.** British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2019;68(Suppl 3):s1-s106.

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Vedolizumab
[Chronische, Antibiotika-refraktäre Pouchitis]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vedolizumab <i>Entyvio</i> [®]	Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Pouchitis, die auf antibiotische Therapie entweder unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen und die sich einer Proktokolektomie und ileoanaler Pouch-Anlage zur Behandlung der Colitis ulcerosa unterzogen hatten.
Bisher kein zugelassenes Arzneimittel in dem beschriebenen Anwendungsgebiet.	

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-227

Kontaktdaten

DGVS

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Pouchitis, die auf antibiotische Therapie entweder unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen und die sich einer Proktokolektomie und ileoanaler Pouch-Anlage zur Behandlung der Colitis ulcerosa unterzogen hatten. [Kurz: Chronische, Antibiotika-refraktäre Pouchitis]

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Chronischer, Antibiotika-refraktärer Pouchitis“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Das Risiko für das Auftreten einer akuten Pouchitis nach Proktokolektomie wird in den ersten zwei Jahren nach Operation mit etwa 30% angegeben. Im weiteren Verlauf steigt das Risiko bis auf 50% an. Bei ungefähr 5% der Patienten geht eine Pouchitis in eine chronische Pouchitis über, die durch häufig rekurrende Pouchitisschübe gekennzeichnet ist. Aktuelle Versorgungsdaten zur Pouchitis liegen für Deutschland nicht vor.

Die aktuelle DGVS-Leitlinie, die zuletzt 2021 aktualisiert wurde, beschreibt folgenden Behandlungsstandard bei der antibiotikarefraktären akuten und chronischen Pouchitis ¹:

Empfehlung 5.2.3: Therapie der antibiotikarefraktären akuten Pouchitis

Antibiotikarefraktäre Verlaufsformen der akuten Pouchitis sollten mit oralem oder lokalem Budesonid behandelt werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Weitere Therapieoptionen können unter anderem Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Ustekinumab oder Calcineurininhibitoren.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens

Empfehlung 5.2.4: Therapie der antibiotikarefraktären chronischen Pouchitis

Antibiotikarefraktäre Verlaufsformen der chronischen Pouchitis sollten mit oralem oder lokalem Budesonid behandelt werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, Konsens

Weitere Therapieoptionen sind unter anderem Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Ustekinumab, Rifaximin, Calcineurininhibitoren oder Alicaforsen.

Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Bei **antibiotikarefraktärer Pouchitis** kann ein Versuch mit topischem Budesonid unternommen werden [684]. Die lokale Budesonidtherapie ist der lokalen Gabe von Metronidazol gleichwertig, scheint aber etwas besser verträglich zu sein ². Eine Behandlung mit TNF-Antagonisten und/oder Immunsuppressiva ist

möglich. In einem kürzlich erschienenen Review wurden 19 Publikationen mit insgesamt 192 Patienten diesbezüglich ausgewertet³. Indikationen für eine Anti-TNF-Therapie waren antibiotikarefraktäre Verlaufsformen, fistulierende Verläufe und inflammatorische, stenosierende Pouchitisformen. Basierend auf den 3 größten eingeschlossenen Studien (n = 87), erreichte die Therapie mit Infliximab ein kombiniertes partielles und komplettes Ansprechen von 84–88 % nach 6–10 Wochen und von 45–58 % nach 52 Wochen³. In einer retrospektiven kanadischen Studie wurde der Verlauf von 152 Patienten mit einer therapieresistenten Pouchitis analysiert. 42 davon wurden mit Infliximab behandelt. Das Post-Induktionsansprechen wurde in 74 % der Fälle erreicht und ein anhaltendes Ansprechen in 62,6 % der Fälle. Der mittlere PDAI und das CRP zeigten unter der Therapie einen statistisch signifikanten Rückgang⁴. Der Effekt von Adalimumab konnte in einer Fallserie an 48 Patienten gezeigt werden. In ihr betrug das kombinierte partielle und komplette Ansprechen 71 % und 54 % nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 8 bzw. 25 Wochen⁵. Bei Patienten mit einer therapiefraktären Pouchitis und einem Infliximab-Therapieversagen konnte zu Woche 52 in 50 % der Fälle durch eine Adalimumab-Zweitlinientherapie ein permanentes Ileostoma verhindert werden [689]. Weitere Therapieoptionen sind unter anderem Vedolizumab, Ustekinumab oder Calcineurininhibitoren, wobei die Studien dazu bei einer akuten, antibiotikarefraktären Pouchitis durchgeführt wurden und es sich um retrospektive Daten und Fallserien mit heterogenen Patientenkollektiven handelt⁶⁻⁹.

Für die **chronische antibiotikarefraktäre Pouchitis** gibt es ähnliche Therapieoptionen wie für die akute Pouchitis.

TNF-Antikörper erreichten Remissionsraten von 53 % (95 %-KI: 30–76 %), (P < 0,001). Die Therapie mit Steroiden, Bismuth, Elementardiät oder Tacrolimus erreichte ebenfalls eine, allerdings nicht signifikante, Remission. Zur lokalen Therapie mit Tacrolimus-Suppositorien gibt es Einzelfallberichte. Die Datenlage zum Effekt einer FMT bei Pouchitis ist für eine Empfehlung noch unzureichend und konnte keine Remissionsinduktion zeigen^{10,11}.

Weitere Therapieoptionen sind unter anderem Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Ustekinumab, Rifaximin, Calcineurininhibitoren oder Alicaforsen^{3, 6-9, 12}.

Zu der Bakterienformulierung VSL # 3 liegen ältere Studien vor, die eine Wirksamkeit in der Behandlung der Pouchitis gezeigt haben. Eine gepoolte Analyse von 2 Studien (76 Teilnehmer) legt nahe, dass VSL # 3 wirksamer als Placebo für die Aufrechterhaltung der Remission ist^{13, 14}. 85 % (34/40) der Patienten konnten mit VSL # 3 ihre Remission über 9–12 Monate aufrechterhalten, im Gegensatz zu der Placebogruppe, in der dies nur bei 3 % (1/36) der Fall war (RR 20,24; 95 %-KI 4,28–95,81). Eine GRADE-Analyse zeigte aber, dass, aufgrund der geringen Zahl an Ereignissen die Evidenzstärke dieser Daten gering ist¹⁵. Inwieweit das derzeit verfügbare Präparat in der Zusammensetzung dem in den oben genannten klinischen Studien verwendeten Präparat entspricht, ist unklar.

Letztlich gibt es weder für die akute noch für die chronische antibiotikarefraktäre Pouchitis aufgrund der unzureichenden Datenlage und der lediglich kleinen Fallserien außer einer oralen oder rektalen Therapie mit Budesonid keinen allgemeingültigen Therapiestandard bzw. keine Indikatoren für weitere Therapien. Die Erkrankung wird mit verschiedenen Biologika¹⁶, sowie den übrigen genannten Substanzen im freien Heilversuch und nach individueller Expertise therapiert. Differenzierte Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Chronischer, Antibiotika-refraktärer Pouchitis“ die regelhaft nach Versagen von Budesonid angewendet werden, gibt es demnach nicht.

Literatur:

1. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, et al. Z Gastroenterol 2020;58:e241-e326.
2. Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, et al. Budesonide enema in pouchitis--a double-blind, double-dummy, controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:27-34.
3. Herfarth HH, Long MD, Isaacs KL. Use of Biologics in Pouchitis: A Systematic Review. J Clin Gastroenterol 2015;49:647-54.
4. Kelly OB, Rosenberg M, Tyler AD, et al. Infliximab to Treat Refractory Inflammation After Pelvic Pouch Surgery for Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis 2016;10:410-7.
5. Li Y, Lopez R, Queener E, et al. Adalimumab therapy in Crohn's disease of the ileal pouch. Inflamm Bowel Dis 2012;18:2232-9.

6. Segal JP, Ding NS, Worley G, et al. Systematic review with meta-analysis: the management of chronic refractory pouchitis with an evidence-based treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:581-592.
7. Mir F, Yousef MH, Partyka EK, et al. Successful treatment of chronic refractory pouchitis with vedolizumab. *Int J Colorectal Dis* 2017;32:1517-1518.
8. Tran-Minh ML, Allez M, Gornet JM. Successful Treatment With Ustekinumab for Chronic Refractory Pouchitis. *J Crohns Colitis* 2017;11:1156.
9. Winter TA, Dalton HR, Merrett MN, et al. Cyclosporin A retention enemas in refractory distal ulcerative colitis and 'pouchitis'. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:701-4.
10. Schmid M, Frick JS, Malek N, et al. Successful treatment of pouchitis with Vedolizumab, but not fecal microbiota transfer (FMT), after proctocolectomy in ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2017;32:597-598.
11. Fang S, Kraft CS, Dhere T, et al. Successful treatment of chronic Pouchitis utilizing fecal microbiota transplantation (FMT): a case report. *Int J Colorectal Dis* 2016;31:1093-1094.
12. Greuter T, Biedermann L, Rogler G, et al. Alicaforsen, an antisense inhibitor of ICAM-1, as treatment for chronic refractory pouchitis after proctocolectomy: A case series. *United European Gastroenterol J* 2016;4:97-104.
13. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD001176.
14. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:305-9.
15. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD001176.
16. Chandan S, Mohan BP, Kumar A, et al. Safety and Efficacy of Biological Therapy in Chronic Antibiotic Refractory Pouchitis: A Systematic Review With Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2021;55:481-491.