

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Vedolizumab

Vom 8. Januar 2015

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	16
4. Verfahrensablauf.....	16
5. Beschluss.....	18
6. Anhang.....	28
6.1 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger	28
B. Bewertungsverfahren	34
1. Bewertungsgrundlagen	34
2. Bewertungsentscheidung.....	34
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
2.2 Nutzenbewertung	34
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	34
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34
2.2.4 Therapiekosten	34
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	35
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	36
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	40
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	41
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	41

4.1	Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	43
5.1	Stellungnahme der Takeda GmbH	43
5.2	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	102
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin	129
5.4	Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	152
5.5	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	165
D.	Anlagen	175
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	175
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	200
2.1	Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa	200
2.2	Anwendungsgebiet Morbus Crohn	245

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 folgende 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Vedolizumab ist der 15. Juli 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 14. Juli 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2014 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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 vorgetragenen 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

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vedolizumab (Entyvio®) gemäß Fachinformation:

Colitis ulcerosa:

Vedolizumab (Entyvio®) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Morbus Crohn:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Colitis ulcerosa:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vedolizumab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, ist:

- a) Bei Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

- ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab)

Hinweis: Bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, wird eine patientenindividuelle suffiziente Therapie vorausgesetzt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- b) Bei Patienten, die auf einen der TNF-alpha-Antagonisten² unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

- ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab unter Berücksichtigung der Vortherapien)

Hinweis: Bei Versagen der Therapie mit einem TNF- α Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) ist eine Dosisanpassung oder ein Wechsel auf jeweils den anderen TNF- α Antagonisten möglich.

Der deutsche oder der zentrale europäische Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu beachten.

Morbus Crohn

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

- c) Bei Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

- ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab)

Hinweis: Bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, wird eine patientenindividuelle suffiziente Therapie vorausgesetzt.

- d) Bei Patienten, die auf einen der TNF-alpha-Antagonisten³ unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

- ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab unter Berücksichtigung der Vortherapien)

Hinweis: Bei Versagen der Therapie mit einem TNF- α Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) ist eine Dosisanpassung oder ein Wechsel auf jeweils den anderen TNF- α Antagonisten möglich.

Der deutsche oder der zentrale europäische Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu beachten.

² Die Anwendungsgebiete der TNF- α Inhibitoren setzen voraus, dass die Patienten auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. (Fachinformation Humira® Stand: Juli 2014)

³ Die Anwendungsgebiete der TNF- α Inhibitoren setzen voraus, dass die Patienten auf einen vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum (konventionelle Therapie) nicht angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben (Fachinformation Humira® Stand: Juli 2014)

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

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:

Colitis ulcerosa

zu 1.

Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten stehen unter Berücksichtigung der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen die TNF-alpha-Antagonisten Infliximab, Adalimumab und Golimumab, Kortikosteroide (topisch, systemisch) und Immunsuppressiva (Azathioprin) sowie 5-Aminosalizylate (Mesalazin, Sulfasalazin, Olsalazin) und Escherichia coli zur Verfügung.

Es liegt eine Entscheidung des G-BA zur Verordnungsfähigkeit von Escherichia coli bei Colitis ulcerosa vor (AM-RL; Anlage III; Nr. 22), die die Verordnung von Escherichia coli Stamm Nissle 1917 „nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin“, beschränkt.

Die Anwendungsgebiete der 5-Aminosalizylate (Mesalazin, Sulfasalazin, Olsalazin) und Escherichia coli stimmen nur teilweise mit der Indikation „mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa“ überein.

zu 2.

Patientenindividuell: Operation

zu 3.

Verordnungsausschluss nach AM-RL, Anlage III Nr. 22:

Darmflora-Regulantien, einschließlich Stoffwechselprodukte, Zellen, Zellteile und Hydrolysate von bakteriellen Mikroorganismen enthaltende Präparate

- ausgenommen vom Verordnungsausschluss nach AM-RL; Anlage III; Nr. 22: Escherichia coli Stamm Nissle 1917 nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin

zu 4.

Zur Feststellung des allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa, bei Patienten, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Aus den im Anwendungsgebiet von Vedolizumab genannten Vortherapien ergeben sich zwei Therapiesituationen.

Zum einen handelt es sich um Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Als Bestandteile der konventionellen Therapie werden Kortikosteroide sowie Immunsuppressiva angesehen.

Zum anderen handelt es sich um Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Dabei ist zu beachten, dass die Anwendungsgebiete der TNF- α Antagonisten gemäß Fachinformation voraussetzen, dass die Patienten auf konventionelle Therapie (einschließlich Kortikosteroide und Immunsuppressiva) unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Auf Basis der systematischen Literaturrecherche lassen sich keine Empfehlungen für den Einsatz von 5-Aminosalizylaten und Escherichia coli zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis Ulcerosa nach Versagen konventioneller Therapie oder einer Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten ableiten.

Die systematische Literaturrecherche zeigt bezüglich der Behandlung der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa grundsätzlich eine Empfehlung für eine Eskalationstherapie, in der nach Versagen konventioneller Therapie der Einsatz von TNF-alpha-Antagonisten empfohlen wird.

Bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt, werden unter der Voraussetzung, dass eine patientenindividuelle suffiziente Therapie durchgeführt wurde, als zweckmäßige Vergleichstherapie die für Colitis clcerosa zugelassenen TNF- α Antagonisten Adalimumab oder Infliximab festgelegt. Golimumab wird aufgrund der bisher sehr kurzen Marktverfügbarkeit für die Indikation Colitis ulcerosa nicht als in der praktischen Anwendung bewährt angesehen.

Für die Gruppe „Patienten, die auf einen TNF- α Antagonisten unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder Patienten die eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“ liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine einheitlichen Therapieempfehlungen vor.

Die Anwendungsgebiete der TNF- α Antagonisten setzen voraus, dass die Patienten auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und Immusuppressiva, unzureichend angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.

Demzufolge wurden die Kortikosteroide und Immunsuppressiva bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht berücksichtigt. 5-

Aminosalizylate und Escherichia coli wurden aus den oben genannten Gründen ebenfalls nicht in Betracht gezogen.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientengruppe TNF- α Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) festgelegt, da bei Versagen der Therapie mit einem TNF- α Antagonisten ein Wechsel auf einen anderen TNF- α Antagonisten oder eine Dosisescalation des TNF- α Antagonisten in Frage kommt. Es soll in dieser Patientengruppe ein Vergleich von Vedolizumab gegenüber einer Therapie mit einem TNF- α Antagonisten vorgenommen werden. Diese Therapie umfasst sowohl den Einsatz von Adalimumab als auch Infliximab (Dosisescalation, Wirkstoffwechsel) unter Berücksichtigung der Vortherapien.

Eine Differenzierung der Patientengruppe „Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“ in Patienten, die ein primäres oder ein sekundäres Therapieversagen oder eine Unverträglichkeit bezüglich eines Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten aufweisen, wird nicht vorgenommen. Für die so genannten TNF-alpha-Versager wurden bisher keine einheitlichen, differenzierten Therapieempfehlungen in den Leitlinien ausgesprochen. Gemäß der Literatur wird für Patienten, die auf einen spezifischen TNF-a-Antagonisten nicht ausreichend oder nicht mehr ausreichend ansprechen, in dieser Therapiesituation ein Wechsel des TNF-a Antagonisten oder eine Dosisadjustierung unter Berücksichtigung der Vortherapien empfohlen. Eine gesonderte Patientengruppe für patientenindividuelle Unverträglichkeiten, die sich erst im Verlauf einer Behandlung zeigen, wird aufgrund fehlender abgrenzender Kriterien und Generalisierbarkeit dieser Gruppe sowie fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen für diese Therapiesituation nicht gebildet.

Morbus Crohn

zu 1.

Zur Behandlung eines mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten stehen unter Berücksichtigung der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen die TNF-alpha-Antagonisten Infliximab und Adalimumab, Kortikosteroide (topisch, systemisch) und Immunsuppressiva (Azathioprin, Methotrexat) sowie 5-Aminosalizylate (Mesalazin, Sulfasalazin) zur Verfügung.

Die Anwendungsgebiete von Mesalazin, Sulfasalazin und Methotrexat stimmen nur teilweise mit der Indikation „mittelschwerer bis schwerer Morbus Crohn“ überein.

zu 2.

Patientenindividuell: Operation

zu 3.

Therapiehinweis zu Infliximab bei Morbus Crohn (Beschluss vom 16.10.2000)

zu 4.

Zur Feststellung des allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn, bei Patienten, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht

mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, würde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Aus den im Anwendungsgebiet von Vedolizumab genannten Vorthérapien ergeben sich zwei Therapiesituationen.

Zum einen handelt es sich um Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Als Bestandteile der konventionellen Therapie werden Kortikosteroide sowie Immunsuppressiva angesehen.

Zum anderen handelt es sich um Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Dabei ist zu beachten, dass die Anwendungsgebiete der TNF- α -Antagonisten gemäß Fachinformation voraussetzen, dass die Patienten trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Kortikosteroid und/ oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder dass sie eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder dass bei ihnen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Auf Basis der systematischen Literaturrecherche lassen sich keine Empfehlungen für den Einsatz von 5-Aminosalizylaten zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn nach Versagen konventioneller Therapie oder einer Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten ableiten.

Die systematische Literaturrecherche zeigt bezüglich der Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn grundsätzlich eine Empfehlung für eine Eskalationstherapie, in der nach Versagen konventioneller Therapie der Einsatz von TNF-alpha-Antagonisten empfohlen wird.

Bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt, werden unter der Voraussetzung, dass eine patientenindividuelle suffiziente Therapie durchgeführt wurde, als zweckmäßige Vergleichstherapie die für Morbus Crohn zugelassenen TNF- α Antagonisten Adalimumab oder Infliximab festgelegt.

Für die Gruppe „Patienten, die auf einen TNF- α Antagonisten unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder Patienten, die eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“ liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine einheitlichen Therapieempfehlungen vor.

Die Anwendungsgebiete der TNF- α Antagonisten setzen voraus, dass die Patienten auf einen vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum (konventionelle Therapie) nicht angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. Demzufolge wurden die Kortikosteroide und Immunsuppressiva bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht weiter berücksichtigt. Mesalazin und Sulfafasalazin wurden aus den oben genannten Gründen ebenfalls nicht in Betracht gezogen.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientengruppe TNF- α Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) festgelegt, da bei Versagen der Therapie mit einem TNF- α Antagonisten ein Wechsel auf einen anderen TNF- α Antagonisten oder eine Dosisescalation des TNF- α Antagonisten in Frage kommt. Es soll in dieser Patientengruppe ein Vergleich von Vedolizumab gegenüber einer Therapie mit einem TNF- α Antagonisten vorge-

nommen werden. Diese Therapie umfasst sowohl den Einsatz von Adalimumab als auch Infliximab (Dosisescalation, Wirkstoffwechsel) unter Berücksichtigung der Vorthapien.

Eine Differenzierung der Patientengruppe „Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“ in Patienten, die ein primäres oder ein sekundäres Therapieversagen oder eine Unverträglichkeit bezüglich eines Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten aufweisen, wird nicht vorgenommen. Für die so genannten TNF-alpha-Versager wurden bisher keine einheitlichen, differenzierten Therapieempfehlungen ausgesprochen. Gemäß der Literatur wird für Patienten, die auf einen spezifischen TNF-alpha-Antagonisten nicht ausreichend oder nicht mehr ausreichend ansprechen, in dieser Therapiesituation ein Wechsel des TNF-alpha Antagonisten oder eine Dosisadjustierung unter Berücksichtigung der Vorthapien empfohlen. Eine gesonderte Patientengruppe für patientenindividuelle Unverträglichkeiten, die sich erst im Verlauf einer Behandlung zeigen, wird aufgrund fehlender abgrenzender Kriterien und Generalisierbarkeit dieser Gruppe sowie fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen für diese Therapiesituation nicht gebildet.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Colitis ulcerosa

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vedolizumab in der Indikation Colitis ulcerosa wie folgt bewertet:

- a) Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.
- b) Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Es liegen für beide Patientengruppen keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher für Vedolizumab gegenüber Adalimumab durchgeführt.

Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert für Vedolizumab eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (Induktion und der Remissionserhalt: GEMINI I [C13006]), bei denen mindestens eine herkömmliche Therapie, einschließlich Kortikosteroide, Immunmodulatoren und/oder der TNF α -Antagonist Infliximab versagt haben. Als Begleitmedikation waren stabile Dosen oraler Aminosalizylate, Kortikosteroide und/oder immunmodulatorischer Arzneimittel erlaubt. Die GEMINI I Studie wird vom pharmazeutischen Unternehmer zum Nachweis des Zusatznutzens sowohl für die Patientengruppe a) als auch b) herangezogen.

Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt drei placebokontrollierte Adalimumab-Studien bei der Durchführung des indirekten Vergleichs (Induktion: ULTRA 1; Induktion und Remissionserhalt: ULTRA 2, M10-447) für die Patientengruppe a). Für die Patientengruppe b) wird die ULTRA 2 Studie in den indirekten Vergleich eingeschlossen.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet.

Die Studiendesigns der vom pharmazeutischen Unternehmer im adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien und die daraus resultierenden Populationen sind nicht ausreichend ähnlich.

Die Gesamtbehandlungsdauer der Studie C13006 betrug 52 Wochen und setzte sich aus einer Induktionsphase (Woche 0 bis 6) und einer Erhaltungsphase (Woche 6 bis 52) zusammen. In der Induktionsphase wurden zwei Kohorten untersucht. Die 1. Kohorte (n=374) stellt eine verblindete RCT dar, in der die Patienten in einem Verhältnis von 3 (Vedolizumab): 2 (Placebo) auf zwei Studienarme randomisiert wurden. Bei der 2. Kohorte (n=521) handelt es sich um einen weiteren offenen Studienarm, in dem die Patienten Vedolizumab erhielten. In die Erhaltungsphase wurden nur Patienten eingeschlossen, die in der Induktionsphase Vedolizumab erhielten (Vedolizumab-Arm der 1. Kohorte und 2. Kohorte) und ein definiertes Therapieansprechen zeigten („Responder“). Diese Patienten wurden erneut randomisiert und erhielten in einem Verhältnis von 1:1:1 Placebo, Vedolizumab aller 8 Wochen, Vedolizumab aller 4 Wochen.

Diese Patienten wurden im indirekten Vergleich den Patienten der Adalimumab-Studien gegenübergestellt. Ein wesentlicher Unterschied der Adalimumab-Studien (ULTRA 2, M10-447) zur C13006 besteht darin, dass nach der Induktionsphase keine Randomisierung der Patien-

ten – die ein Therapieansprechen auf Adalimumab zeigten - für die Erhaltungsphase stattfand. Die Auswertung in den Studien ULTRA 2 und M10-447 umfasst somit die Induktions- und Erhaltungsphase (Woche 0 bis 52) sowie Daten aller Patienten (Responder und Patienten, die in der Induktionsphase nicht auf Adalimumab angesprochen hatten („Non-Responder“)).

Die Population des Placebo-Arms der Adalimumab-Studien, der als Brückenkomparator dient, besteht ebenfalls aus Patienten, die ein Therapieansprechen zeigten sowie Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprachen (Responder und Non-Responder unter Placebo) und entspricht damit nicht der Population des Placebo-Arms der Vedolizumab-Studie. Dieser besteht ausschließlich aus Respondern (Vedolizumab-Responder aus der Induktionsphase), sodass die Population des gemeinsamen Brückenkomparators nicht vergleichbar ist.

Der pharmazeutische Unternehmer verweist darauf, dass zum Teil auch Daten getrennt für Patienten vorliegen, die in der Induktionsphase ein Ansprechen auf Adalimumab („Responder“) zeigten. Daten für „Responder“ in den Adalimumab-Studien liegen allerdings nicht für den Placebo-Arm vor. Sofern nur aus einem Studienarm einer RCT eine bestimmte Population herangezogen wird (hier: Responder unter Adalimumab), wird die Randomisierung gebrochen. Zudem besteht weiterhin ein Unterschied in der Population des gemeinsamen Brückenkomparators (Placebo).

Aus den unterschiedlichen Studiendesigns resultieren unterschiedliche Populationen für die Erhaltungsphase. Eine ausreichende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Populationen ist allerdings eine Grundvoraussetzung für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs. Insgesamt sind die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien zu Vedolizumab vs. Placebo und Adalimumab vs. Placebo aufgrund ihrer Studiendesigns und den daraus resultierenden unterschiedlichen Populationen nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet.

Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber Adalimumab für die Patientengruppe a) mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der Rate unerwünschter Ereignisse sowie der Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen im indirekten Vergleich.

Neben der Tatsache, dass die Studien zum adjustierten indirekten Vergleich nicht ausreichend ähnlich sind, hat der pharmazeutische Unternehmer auch keine adäquate Analyse zu unerwünschten Ereignissen vorgelegt. In die Auswertung der unerwünschten Ereignisse zur Studie C13006 sind auch solche Patienten eingegangen, die nicht an der RCT zur Erhaltungsphase teilgenommen haben, d. h. dass in der Induktionsphase auch die nicht randomisierten Patienten aus dem offenen Vedolizumab-Arm (Kohorte 2) berücksichtigt wurden und in der Erhaltungsphase die mit Vedolizumab behandelten Patienten unabhängig von ihrem Dosisregime (Vedolizumab alle 4 Wochen [offen oder randomisiert] bzw. alle 8 Wochen) gemeinsam ausgewertet und den Patienten mit einer Placebobehandlung (Patienten mit Placebo über Induktions- und Erhaltungsphase sowie Vedolizumab-Responder der Induktionsphase, die in der Erhaltungsphase Placebo bekamen) gegenüber gestellt wurden. Durch dieses Vorgehen wird die Randomisierung gebrochen.

Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zu den Sicherheits- sowie auch zu Wirksamkeitsendpunkten beinhalten keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe a) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber Adalimumab für die Patientengruppe b) mit einer vergleichbaren Wirksamkeit im indirekten Vergleich und einem mit Placebo vergleichbaren Sicherheitsprofil für die Endpunkte uner-

wünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der placebo-kontrollierten Studie C13006.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien zu Vedolizumab vs. Placebo und Adalimumab vs. Placebo sind aufgrund ihrer Studiendesigns und den daraus resultierenden unterschiedlichen Populationen nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Daher sind Aussagen zum Zusatznutzen auf dieser Datengrundlage nicht möglich.

Die placebokontrollierte Studie C13006 ist für eine vergleichende Betrachtung des Nebenwirkungsprofils von Adalimumab und Vedolizumab nicht geeignet.

Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zu den Sicherheits- sowie auch zu Wirksamkeitsendpunkten beinhalten keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe b) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Für eine vergleichende Aussage zum Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber den TNF-alpha-Antagonisten sind aussagekräftige Daten erforderlich. Eine direkt vergleichende Studie liegt nicht vor. Die in den Placebostudien mit Vedolizumab beobachteten Effektstärken sind bei der Gruppe der „TNF-alpha Versager“ geringer ausgeprägt als bei „Patienten mit Versagen der konventionellen Therapie“⁴. Darüber hinaus sind die vorliegenden eher kurzfristigen Studiendaten zu Vedolizumab insbesondere auch zur Einschätzung potentieller Langzeitriskiken des Wirkstoffs Vedolizumab, auch im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, noch nicht aussagekräftig.

⁴ Assessment report Entyvio®; EMA/CHMP/676643/2013 (Seite 127)

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Morbus Crohn

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vedolizumab in der Indikation Morbus Crohn wie folgt bewertet:

- c) Für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.
- d) Für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Es liegen für beide Patientengruppen keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V auch keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Für die Patientengruppe c) wird die Anerkennung eines Zusatznutzens von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beansprucht.

Es liegen insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe c) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Für die Patientengruppe d) begründet der pharmazeutische Unternehmer den Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Ergebnisse zweier randomisierter, doppelblinder, placebokontrollierter Studien (Induktion und Remissionserhalt: GEMINI II [C13007]; Induktion: GEMINI III [C13011]).

Die placebokontrollierten Studien sind für eine vergleichende Betrachtung der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils von Vedolizumab und den TNF-alpha-Antagonisten nicht geeignet. Die in den Placebostudien mit Vedolizumab beobachteten Effektstärken sind überwiegend gering ausgeprägt. Eine direkt vergleichende Studie liegt nicht vor. Auch eine geringere Wirksamkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann aufgrund der vorgelegten Studiendaten nicht ausgeschlossen werden⁵. Darüber hinaus sind die vorliegenden eher kurzfristigen Studiendaten zu Vedolizumab insbesondere auch zur Einschätzung potentieller Langzeitriskien des Wirkstoffs Vedolizumab, auch im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, noch nicht aussagekräftig.

Daher sind Aussagen zum Zusatznutzen auf dieser Datengrundlage nicht möglich. Die in den Placebostudien mit Vedolizumab beobachteten Effektstärken sind überwiegend gering ausgeprägt. Auch eine geringere Wirksamkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann aufgrund der vorgelegten Studiendaten nicht ausgeschlossen werden

⁵ Assessment report Entyvio®; EMA/CHMP/676643/2013 (Seite 127, 128)

Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zu den Sicherheitsendpunkten beinhalten keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe d) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

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

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

Die Angaben zur Anzahl der Patienten entsprechen den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3A und Modul 3B des Dossiers. Die Erhebung der Größe der Zielpopulation basiert auf Sekundärdaten (Daten der AOK Hessen, Daten der BARMER GEK). Die Ableitung der Patientenzahlen beinhaltet zwei Annahmen; eine Extrapolation der in den Sekundärdaten 2011 erhobenen Prävalenz an Morbus Crohn bzw. an Colitis ulcerosa erkrankten Patienten auf eine Prävalenzschätzung für 2014; Anteil an erwachsenen Patienten mit mittelschwerem/r bis schwerem/r aktiven/r Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Das vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Verhältnis von 20 % (Versagen einer Therapie mit einem TNF-alpha-Antagonisten) und 80 % (Versagen einer konventionellen Therapie) wird nicht übernommen. In der für diese Annahme zugrunde gelegten Arbeit von Ben-Horin et al., 2014 variieren die angegebenen Größenordnungen stark. Die Herleitung der Angaben in der Publikation ist nicht transparent dargestellt. Eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kann daraus nicht abgeleitet werden.

Aus der Vorgehensweise und den Annahmen des pharmazeutischen Unternehmers resultiert eine hohe Unsicherheit.

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: 18. November 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2015).

Dem G-BA sind keine belastbaren Daten bezüglich der Häufigkeit einer Dosisescalation für Vedolizumab sowie für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie bekannt. Eine nach diesem Kriterium gewichtete Kostenberechnung wurde deshalb nicht vorgenommen.

Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) dosiert werden, wird ein Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg (Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung) zugrunde gelegt.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

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

Ärztliche Behandlungskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Unterschiede gemäß den Fachinformationen von Vedolizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezüglich der Art der Applikation (Infusionen (inkl. Infusionsdauer), Injektion) werden deshalb nicht abgebildet.

3. Bürokratiekosten

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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 19. Dezember 2013 eingegangen am 19. Dezember 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Februar 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 12. Februar 2014 statt.

Das abschließende Dossier wurde am 14. Juli 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Vedolizumab ist der 15. Juli 2014.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Juli 2014 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA [fristgerecht] eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Juli 2014 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 13. Oktober 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Oktober 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 25. November 2014 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 19. Dezember 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 8. Januar 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. August 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	18. November 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. November 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Dezember 2014 16. Dezember 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	8. Januar 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 8. Januar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vedolizumab

Vom 8. Januar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 8. Januar 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Dezember 2014 (BAnz AT 28.01.2015 B2), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vedolizumab wie folgt ergänzt:

Vedolizumab

Beschluss vom: 8. Januar 2015

In Kraft getreten am: 8. Januar 2015

BAnz AT 09.02.2015 B5

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Colitis ulcerosa

Vedolizumab (Entyvio®) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Morbus Crohn

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

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab unter Berücksichtigung der Vortherapien)

(Hinweis: Bei Versagen der Therapie mit einem TNF-alpha-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) ist eine Dosisanpassung oder ein Wechsel auf jeweils den anderen TNF-alpha-Antagonisten möglich.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

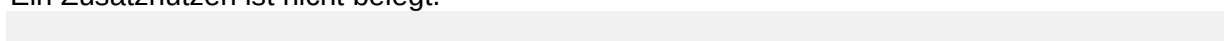
Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab unter Berücksichtigung der Vortherapien)

(Hinweis: Bei Versagen der Therapie mit einem TNF-alpha-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) ist eine Dosisanpassung oder ein Wechsel auf jeweils den anderen TNF-alpha-Antagonisten möglich.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



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

a) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

und

b) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

Anzahl: ca. 5.100 Patienten

c) Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

und

d) Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

Anzahl: ca. 11.000 Patienten

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: 18. November 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf

Die Behandlung mit Entyvio® sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn verfügt.

Den Patienten sollte die Gebrauchsinformation und die spezielle Hinweiskarte ausgehändigt werden.

Therapiekosten

- a) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

und

- b) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vedolizumab	alle 8 Wochen, 300 mg bzw. alle 4 Wochen ⁶ , 300 mg	6,5 - 13	1	6,5 - 13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Infliximab	alle 8 Wochen, 5 mg/kg 378 mg ⁷ [4 x 100 mg]	6,5	1	6,5
Adalimumab	alle 2 Wochen, 40 mg einmal pro Woche ⁸ , 40 mg	26 - 52	1	26 - 52

⁶ Einige Patienten, bei denen das Ansprechen nachlässt, profitieren möglicherweise von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 300 mg Entyvio alle vier Wochen (Fachinformation Entyvio®: Stand: Mai 2014).

⁷ Basierend auf einem Körpergewicht von 75,6 kg (Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung).

⁸ Patienten, bei denen ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosierungshäufigkeit auf 40 mg Humira pro Woche profitieren (Fachinformation Humira®: Stand: September 2014).

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg) pro Einheit	Menge pro Packung (Anzahl der Einheiten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vedolizumab	300 mg	1	6,5 - 13 ⁶
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Infliximab	100 mg	4	6,5
Adalimumab	40 mg	6	4,3 ³ - 8,6 ⁶ ⁸

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Vedolizumab (Entyvio®)	4.305,60 € (1 Einheit á 300 mg)	4.061,21 € [1,77 € ⁹ ; 242,62 € ¹⁰]
Infliximab (Remicade®)	3.751,43 € (4 Einheiten á 100 mg)	3.497,27 € [1,77 € ⁹ ; 252,39 € ¹⁰]
Adalimumab (Humira®)	5.231,36 € (6 Einheiten á 40 mg)	4.934,10 € [1,77 € ⁹ ; 295,49 € ¹⁰]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Vedolizumab ⁶	26.397,87 € - 52.795,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Infliximab	22.732,26 €
Adalimumab ⁸	21.381,10 € - 42.762,20 €

⁹ Rabatt nach § 130 SGB V.¹⁰ Rabatt nach § 130a SGB V.

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung¹¹

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vedolizumab ⁶	max. 81,00 €	1	6,5 - 13	max. 526,50 € - 1053,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Infliximab	max. 81,00 €	1	6,5	max. 526,50 €
Adalimumab	-	-	-	-

¹¹ Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehenden, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei parenteralen Lösungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 4. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 14. August 2014) Zuschläge für die Herstellung von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschrieben werden. 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.

c) Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

und

d) Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vedolizumab	alle 8 Wochen, 300 mg alle 4 Wochen ⁶ , 300 mg	6,5 - 13	1	6,5 - 13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Infliximab	alle 8 Wochen, 5 mg/kg ¹² 378 mg ⁷ [4 x 100 mg]	6,5	1	6,5
Adalimumab	alle 2 Wochen, 40 mg einmal pro Woche ¹³ , 40 mg	26 - 52	1	26 - 52

¹² Obwohl vergleichende Daten fehlen, deuten begrenzte Daten bei Patienten, die zunächst auf 5 mg/kg angesprochen hatten, dann aber einen Verlust des Ansprechens zeigten, auf ein Wiederansprechen bei einer Dosiserhöhung hin (Fachinformation Remicade®: Stand: Juli 2014).

¹³ Patienten, bei denen ein Wirkverlust auftritt, können von einer Verkürzung des Dosierungsintervalls auf 40 mg Humira pro Woche profitieren (Fachinformation Humira®: Stand: September 2014).

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg) pro Einheit	Menge pro Packung (Anzahl der Einheiten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vedolizumab	300 mg	1	6,5 - 13 ⁶
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Infliximab	100 mg	4	6,5 ¹²
Adalimumab	40 mg	6	4,3 ³ - 8,6 ⁶ 13

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Vedolizumab (Entyvio®)	4.305,60 € (1 Einheit á 300 mg)	4.061,21 € [1,77 € ⁹ ; 242,62 € ¹⁰]
Infliximab (Remicade®)	3.751,43 € (4 Einheiten á 100 mg)	3.497,27 € [1,77 € ⁹ ; 252,39 € ¹⁰]
Adalimumab (Humira®)	5.231,36 € (6 Einheiten á 40 mg)	4.934,10 € [1,77 € ⁹ ; 295,49 € ¹⁰]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Vedolizumab ⁶	26.397,87 € - 52.795,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Infliximab ¹²	22.732,26 €
Adalimumab ¹³	21.381,10 € - 42.762,20 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung¹¹

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vedolizumab ⁶	max. 81,00 €	1	6,5 - 13	max. 526,50 € - 1053,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Infliximab ¹²	max. 81,00 €	1	6,5	max. 526,50 €
Adalimumab	-	-	-	-

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 8. Januar 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 8. Januar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 8. Januar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 8. Januar 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BA nz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Dezember 2014 (BA nz AT 28.01.2015 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vedolizumab wie folgt ergänzt:

Vedolizumab

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Colitis ulcerosa

Vedolizumab (Entyvio®) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Morbus Crohn

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab unter Berücksichtigung der Vortherapien)

(Hinweis: Bei Versagen der Therapie mit einem TNF-alpha-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) ist eine Dosisanpassung oder ein Wechsel auf jeweils den anderen TNF-alpha-Antagonisten möglich.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



- c) Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab unter Berücksichtigung der Vortherapien)

(Hinweis: Bei Versagen der Therapie mit einem TNF-alpha-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) ist eine Dosisanpassung oder ein Wechsel auf jeweils den anderen TNF-alpha-Antagonisten möglich.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

- a) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

und

- b) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

Anzahl: ca. 5 100 Patienten

- c) Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

und

- d) Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

Anzahl: ca. 11 000 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: 18. November 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf

Die Behandlung mit Entyvio® sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn verfügt.

Den Patienten sollte die Gebrauchsinformation und die spezielle Hinweiskarte ausgehändigt werden.

4. Therapiekosten

- a) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

und

- b) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen



Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vedolizumab	alle 8 Wochen, 300 mg bzw. alle 4 Wochen ¹ , 300 mg	6,5 – 13	1	6,5 – 13

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Infliximab	alle 8 Wochen, 5 mg/kg 378 mg ² [4 x 100 mg]	6,5	1	6,5
Adalimumab	alle 2 Wochen, 40 mg einmal pro Woche ³ , 40 mg	26 – 52	1	26 – 52

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg) pro Einheit	Menge pro Packung (Anzahl der Einheiten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vedolizumab	300 mg	1	6,5 – 13 ¹
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Infliximab	100 mg	4	6,5
Adalimumab	40 mg	6	4,33 – 8,66 ³

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Vedolizumab (Entyvio [®])	4 305,60 € (1 Einheit á 300 mg)	4 061,21 € [1,77 € ⁴ ; 242,62 € ⁵]
Infliximab (Remicade [®])	3 751,43 € (4 Einheiten á 100 mg)	3 497,27 € [1,77 € ⁴ ; 252,39 € ⁵]
Adalimumab (Humira [®])	5 231,36 € (6 Einheiten á 40 mg)	4 934,10 € [1,77 € ⁴ ; 295,49 € ⁵]

Stand Lauer-Steuer: 1. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Vedolizumab ¹	26 397,87 € – 52 795,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Infliximab	22 732,26 €
Adalimumab ³	21 381,10 € – 42 762,20 €

¹ Einige Patienten, bei denen das Ansprechen nachlässt, profitieren möglicherweise von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 300 mg Entyvio alle vier Wochen (Fachinformation Entyvio[®]; Stand: Mai 2014).

² Basierend auf einem Körpergewicht von 75,6 kg (Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung).

³ Patienten, bei denen ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosierungshäufigkeit auf 40 mg Humira pro Woche profitieren (Fachinformation Humira[®]; Stand: September 2014).

⁴ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁵ Rabatt nach § 130a SGB V.



Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung⁶

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vedolizumab ¹	max. 81 €	1	6,5 – 13	max. 526,50 € – 1 053 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Infliximab	max. 81 €	1	6,5	max. 526,50 €
Adalimumab	–	–	–	–

c) Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

und

d) Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vedolizumab	alle 8 Wochen, 300 mg alle 4 Wochen ¹ , 300 mg	6,5 – 13	1	6,5 – 13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Infliximab	alle 8 Wochen, 5 mg/kg ⁷ 378 mg ² [4 x 100 mg]	6,5	1	6,5
Adalimumab	alle 2 Wochen, 40 mg einmal pro Woche ⁸ , 40 mg	26 – 52	1	26 – 52

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg) pro Einheit	Menge pro Packung (Anzahl der Einheiten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vedolizumab	300 mg	1	6,5 – 13 ¹

⁶ Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehenden, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei parenteralen Lösungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 4. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 14. August 2014) Zuschläge für die Herstellung von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. 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.

⁷ Obwohl vergleichende Daten fehlen, deuten begrenzte Daten bei Patienten, die zunächst auf 5 mg/kg angesprochen hatten, dann aber einen Verlust des Ansprechens zeigten, auf ein Wiederansprechen bei einer Dosiserhöhung hin (Fachinformation Remicade®; Stand: Juli 2014).

⁸ Patienten, bei denen ein Wirkverlust auftritt, können von einer Verkürzung des Dosierungsintervalls auf 40 mg Humira pro Woche profitieren (Fachinformation Humira®; Stand: September 2014).



Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg) pro Einheit	Menge pro Packung (Anzahl der Einheiten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Infliximab	100 mg	4	6,5 ⁷
Adalimumab	40 mg	6	4,33 – 8,66 ³

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Vedolizumab (Entyvio [®])	4 305,60 € (1 Einheit á 300 mg)	4 061,21 € [1,77 € ⁴ ; 242,62 € ⁵]
Infliximab (Remicade [®])	3 751,43 € (4 Einheiten á 100 mg)	3 497,27 € [1,77 € ⁴ ; 252,39 € ⁵]
Adalimumab (Humira [®])	5 231,36 € (6 Einheiten á 40 mg)	4 934,10 € [1,77 € ⁴ ; 295,49 € ⁵]

Stand Lauer-Steuer: 1. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Vedolizumab ¹	26 397,87 € – 52 795,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Infliximab ⁷	22 732,26 €
Adalimumab ⁸	21 381,10 € – 42 762,20 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung⁶

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vedolizumab ¹	max. 81 €	1	6,5 – 13	max. 526,50 € – 1 053 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Infliximab ⁷	max. 81 €	1	6,5	max. 526,50 €
Adalimumab	–	–	–	–

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 8. Januar 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 8. Januar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB VDer Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Juli 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Vedolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Oktober 2014 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 Ärztesgesellschaften 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 - Gemeinsam... <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/125/#tab/dossier>

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Vedolizumab



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vedolizumab

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Vedolizumab
- **Handelsname:** Entyvio®
- **Therapeutisches Gebiet:** Colitis ulcerosa, Morbus Crohn (Krankheiten des Verdauungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.07.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.10.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.11.2014
- **Beschlussfassung:** Anfang Januar 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 Verfo als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-07-15-D-122)

- [Modul 1 \(604,3 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-561/2014-07-10_Modul1_Vedolizumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-561/2014-07-10_Modul1_Vedolizumab.pdf)
- [Modul 2 \(631,5 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-562/2014-07-10_Modul2_Vedolizumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-562/2014-07-10_Modul2_Vedolizumab.pdf)
- [Modul 3A \(2,2 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-563/2014-07-10_Modul3A_Vedolizumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-563/2014-07-10_Modul3A_Vedolizumab.pdf)
- [Modul 3B \(2,2 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-564/2014-07-10_Modul3B_Vedolizumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-564/2014-07-10_Modul3B_Vedolizumab.pdf)
- [Modul 4A \(4,2 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-565/2014-07-10_Modul4A_Vedolizumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-565/2014-07-10_Modul4A_Vedolizumab.pdf)

- [Modul 4B \(4.4 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-566/2014-07-10_Modul4B_Vedolizumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-566/2014-07-10_Modul4B_Vedolizumab.pdf)
- [Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO \(206.0 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-568/Unterlage%20nach%205.%20Kapitel%20C2%A7%2017%20Abs.%201%20VerfO%20G-BA.pdf)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-568/Unterlage%20nach%205.%20Kapitel%20C2%A7%2017%20Abs.%201%20VerfO%20G-BA.pdf>)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(1.4 MB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-125/Informationen%20zur%20zVT_Vedolizumab_Colitis-ulcerosa_Morbus-Crohn.pdf) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-125/Informationen%20zur%20zVT_Vedolizumab_Colitis-ulcerosa_Morbus-Crohn.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Vedolizumab (Entyvio® 300 mg)

Colitis ulcerosa

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

Morbus Crohn

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Colitis ulcerosa

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vedolizumab für die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis Ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder einen Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α) Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt, ist:

1. Bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt

- Ein TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab, oder Infliximab)

Hinweis: Bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, wird eine patientenindividuelle suffiziente Therapie vorausgesetzt.

2. Bei Patienten, die auf einen TNF- α Inhibitor(1) unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen

- Ein TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder, Infliximab)

(Erläuterung: Bei Versagen der Therapie mit einem TNF- α Inhibitor ist ein Wechsel auf einen anderen TNF- α Inhibitor oder eine Dosisanpassung vorstellbar.)

Der deutsche oder der zentrale europäische Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu beachten.

Morbus Crohn

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vedolizumab für die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder einen Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α) Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt, ist:

1. Bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt

- Ein TNF- α Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab)

Hinweis: Bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, wird eine patientenindividuelle suffiziente Therapie vorausgesetzt.

2. Bei Patienten, die auf einen TNF- α Inhibitor(1) unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen

- Ein TNF- α Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab)

(Erläuterung: Bei Versagen der Therapie mit einem TNF- α Inhibitor ist ein Wechsel auf einen anderen TNF- α Inhibitor oder eine Dosisanpassung vorstellbar.)

Der deutsche oder der zentrale europäische Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu beachten.

Stand der Information: Februar 2014

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.10.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(713.9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-567/2014-10-13_A14-23_Vedolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-567/2014-10-13_A14-23_Vedolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.11.2014
- Mündliche Anhörung: 25.11.2014

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Vedolizumab - 2014-07-15-D-122*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

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 Ärztesgesellschaften 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 **05.11.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>)) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Vedolizumab - 2014-07-15-D-122* zu richten. 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 beigefügt 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 wird am 25.11.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.11.2014 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Januar 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25.11.2014 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 18.11.2014

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**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Takeda GmbH	05.11.2014
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	04.11.2014
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	04.11.2014
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	04.11.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	05.11.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Takeda GmbH	Fr. Dr. Lena Kuphal
Takeda GmbH	Fr. Silvia Nicht
Takeda GmbH	Hr. Dr. Boris Ratsch
Takeda GmbH	Fr. Dr. med. Gundula Schneidewind
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Fr. Dr. Heike Fröhlich
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Herr Rath
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	Fr. Prof. Dr. med. Britta Siegmund
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	Hr. Prof. Dr. med. Axel Dignaß
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Hr. Volker Bahr
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Fr. Katharina Broeske
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Hr. Dr. Andrej Rasch

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Takeda GmbH						
Fr. Dr. Kuphal	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Fr. Nicht	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Ratsch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Schneidewind	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Fröhlich	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Rath	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin						
Hr. Prof. Dr. Dignaß	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Fr. Prof. Dr. Siegmund	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Hr. Bahr	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.						
Fr. Broeske	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Takeda GmbH

Datum	05. November 2014
Stellungnahme zu	Vedolizumab/Entyvio®
Stellungnahme von	Takeda GmbH Byk-Gulden-Str. 2 78467 Konstanz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung(en)
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
HAHA	Humane Anti-Human-Antikörper
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intent-to-treat
JTK	Jahrestherapiekosten
KI	Konfidenzintervall
OR	Odds Ratio
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
Q8W	Alle 8 Wochen
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Takeda nimmt mit Bedauern zur Kenntnis, dass das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seiner Nutzenbewertung des eingereichten Vedolizumab-Dossiers nicht über die rein methodische Bewertung der identifizierten Studien hinausgeht und dadurch die dargestellten klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab gänzlich unberücksichtigt lässt. Dieses Vorgehen versteht Takeda als das Anlegen eines Maßstabs, der nur die gewünschte bestmögliche Evidenz als einzige Basis der Nutzenbewertung zulässt, und jegliche weitere Evidenz, die ebenso wertvolle Aussagen zu Wirksamkeit und Sicherheit dieser neuen Therapieoption für betroffene Patienten enthält, für irrelevant erklärt. Dies bedauert Takeda sehr und möchte im Rahmen dieser Stellungnahme erneut hervorheben, wie aus der verfügbaren Evidenz zu Vedolizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dem Tumornekrosefaktor-α-(TNF-α)-Inhibitor Adalimumab, die Bewertung des Zusatznutzens möglich und der Beantwortung der vorliegenden Fragestellung dienlich ist. Die vorgelegten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zu Vedolizumab wurden bereits im Zeitraum von 2006 bis 2008 mit den Zulassungsbehörden FDA (Food and Drug Administration) und EMA (European Medicines Agency) abgestimmt. Zum Zeitpunkt der Konzeption der GEMINI-Studien I und II war die Vorgabe der EMA hinsichtlich der Vergleichstherapie in dieser Therapielinie der Behandlung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, eine Add-On-Studie gegenüber Placebo durchzuführen (CHMP, 2006a; CHMP, 2006b; CHMP, 2007; CHMP, 2008a), mit separatem klinischen Versuch für die Bewertung der Induktion und Erhaltung. Zum Zeitpunkt der Studienplanung galt der TNF-α-Inhibitor Infliximab noch nicht als Therapiestandard und Adalimumab wurde sogar erst 2007 und nur für die Behandlung von schwerem aktivem Morbus Crohn zugelassen - alle weitere Indikationserweiterungen auf dem Gebiet der chronisch-entzündlichen Darmer-	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
krankungen (CED) erfolgten ab 2012. Demzufolge wurde der Einsatz dieser Wirkstoffe als aktive Kontrolle in den Scientific Advice Meetings nicht kritisch diskutiert. Vielmehr waren die Größe der Sicherheitsdatenbank – vor dem Hintergrund der aufgetretenen Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) unter dem kurz zuvor zugelassenen Natalizumab - und die Regelung der zugelassenen Begleitmedikation wesentliche Kriterien für die Akzeptanz des gewählten Studiendesigns (EMeA, 2006; FDA, 2008a; FDA, 2008b). Das Konzept der Add-On-Studie mit großzügig zugelassener Begleitmedikation führte auch bei den TNF-α-Inhibitoren zur Zulassung. Für Patienten mit vorherigem Versagen auf TNF-α-Inhibitoren liegen keine klinischen Daten für die TNF-α-Inhibitoren vor, so dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Infliximab und Adalimumab in dieser Patientengruppe nicht untersucht ist. Insbesondere Patienten mit Primärversagen auf TNF-α-Inhibitoren gelten jedoch als schwer behandelbar und randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit TNF-α-Inhibitoren in dieser Population fehlen bisher (Yanai und Hanauer, 2011). In die Studien mit Vedolizumab wurden hingegen in beiden Indikationen und in substantieller Anzahl Patienten auch mit primärem Therapieversagen auf TNF-α-Inhibitoren eingeschlossen, in der Indikation Morbus Crohn sogar Patienten, die auf zwei oder drei TNF-α-Inhibitoren versagt hatten. Für den indirekten Vergleich in der Indikation Colitis ulcerosa wurde durch die Auswertung der Adalimumab-Daten zu Patienten mit vorheriger Anti-TNF-α-Exposition eine bestmögliche Annäherung der Studienpopulationen erzielt, was zur Auswahl von Adalimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) führte und als versorgungsrelevantes Vorgehen zu betrachten ist. Es ist anzumerken, dass die FDA im Rahmen der Scientific Advice Meetings 2008 tatsächlich die Möglichkeit einer klinischen Studie mit TNF-α-Inhibitoren als aktive Kontrolle für solche Patienten benannt hat, für die eine begründete Aussicht auf einen Therapieerfolg unter dieser Therapie bestanden hätte, jedoch unter der Maßgabe, die begleitende Einnahme von Immunsuppressiva auszuschließen und	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
auch die Gabe dieser vor Therapiebeginn zu minimieren. Das Ziel der FDA war es, dadurch eine Studienpopulation zu definieren, für die das Risiko insbesondere hinsichtlich PML „akzeptabler“ sei. (FDA, 2008b) Jedoch hätte diese Forderung dazu geführt, dass die eingeschlossene Studienpopulation in den GEMINI-Studien nicht die für Biologika-Patienten in der EU übliche Vorbehandlung vorausgesetzt hätte und dass nur eine leichter erkrankte Studienpopulation, z.B. ähnlich den Studien mit TNF-α-Inhibitoren, untersucht worden wäre. Zudem wäre mit einem solchen Studiendesign nicht den damals gültigen Anforderungen der EMA hinsichtlich der Begleitmedikation nachgekommen worden (EMeA, 2006). Die schwerer therapierbaren Patienten, die bereits auf TNF-α-Inhibitoren versagt hatten, wären nicht erfasst worden. Die ethische Beurteilung dieses Designs für Patienten mit primärem Therapieversagen oder mehrfachem Therapieversagen auf TNF-α-Inhibitoren soll an dieser Stelle nicht vertieft werden. Vor dem Hintergrund dieser regulatorischen Anforderungen wurde ein Studiendesign konzipiert, das den Anforderungen beider Zulassungsbehörden gerecht wurde und auch zur positiven Zulassungsentscheidung führte: Ein sequenzielles Studiendesign mit jeweils einer Induktions- und einer Erhaltungsstudie. Durch die in der Induktion eingesetzte open-label-Kohorte wurde eine ausreichend große Patientenzahl für eine randomisierte Erhaltungstherapie erreicht. Die Patienten, die zu Woche 6 nicht ansprachen, erhielten zudem die Möglichkeit, Vedolizumab open-label weiterhin einzunehmen und somit im weiteren Verlauf noch einen Therapieerfolg zu entwickeln - immer mit der Möglichkeit, bei einer Zustandsverschlechterung Rescue Maßnahmen zu erhalten und die Studie zu beenden, analog zu den Adalimumab-Studien ULTRA 2 und M10-447 (Sandborn et al., 2012; Suzuki et al., 2014). Die Größe der Sicherheitspopulation war ein wesentlicher Studienaspekt, um ein PML-Risiko identifizieren zu können, sofern ein solches unter Vedolizumab bestanden hätte. Die FDA forderte für die Beurteilung der Sicherheit unter Vedolizumab mindestens 3.000 Patienten mit Vedolizumab-Exposition, um dieses Risiko beurteilen zu kön-	Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen, setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten Therapie voraus. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nen (FDA, 2008a). Durch die umfassende Definition der Safety Population in den GEMINI Studien über alle Studienphasen und alle Studienarme hinweg, inklusive der Kombination von randomisierten und open-label Patienten, wurde dieser Anforderung seitens des pharmazeutischen Unternehmens nachgekommen. Der Einschluss von open-label Patienten war der Abwägung von Nutzen und Schaden im Rahmen der Zulassungsentscheidung nicht abträglich. Laut Good Clinical Practice sind alle unerwünschten Ereignisse (UE) zunächst unabhängig von einer Kausalitätsbewertung zu erfassen und erst anschließend der Zusammenhang mit der Studienmedikation zu bewerten (Bundesministerium der Justiz, 2004). Deshalb gibt es nach Auffassung von Takeda keine plausible Begründung für die Annahme, dass eine open-label-Kohorte für die Bewertung der Sicherheit ungeeignet wäre. Vielmehr ist die Beurteilung der Sicherheit von Entyvio® im Sinne eines Kontinuums über die Induktion und Erhaltung sinnvoll, da – wie auch vom IQWiG in seiner Bewertung angemerkt wurde - Entyvio® zur kontinuierlichen Therapie von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn zugelassen ist. Außerdem ist die Gegenüberstellung eines größeren Zeitraums, in dem UE aufgetreten sein können (Woche 0-66), und eines geringeren Zeitraums für die Beurteilung der Wirksamkeit (Woche 6-52) prinzipiell als konservativ zu bewerten. Die im Dossier vorgelegten Sicherheitsdaten ermöglichen genau diese Gegenüberstellung. Nach Auffassung von Takeda ist anhand dieser Definition der Safety Population die Einstufung der beiden Studien GEMINI I und II als RCT gerechtfertigt, da jeweils randomisierte Vergleiche durchgeführt wurden – dies wurde durch die Zulassungsbehörden weder bei Vorlage der Studienprotokolle noch bei der eigenen wissenschaftlichen Bewertung der Studienergebnisse in Frage gestellt. Auch in Bezug auf den indirekten Vergleich in Colitis ulcerosa ist die Betrachtung der gesamten Studienpopulation (N=895 Patienten, Woche 0-66) zur Beurteilung der Sicherheit unter Vedolizumab als mindestens vergleichbar zu den Populationen der Adalimumab-Studien (ULTRA 2 und M10-447 jeweils Woche 0-52 ohne Re-Randomisierung) und aufgrund des längeren Erfassungszeitraums von Woche 0-66 tendenziell zuungunsten Vedolizumab zu verstehen. Die Tatsache, dass der indirekte Ver-	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gleich trotz eines längeren Zeitraums, in dem Ereignisse auftreten konnten, einen geringeren Schaden und somit ein Zusatznutzen gegenüber Adalimumab mit dem Ausmaß beträchtlich offenbart, spricht für das überzeugende und möglicherweise sogar unterschätzte Sicherheitsprofil dieser Therapie. Das neuartige Wirkprinzip des ersten in Deutschland für die Behandlung der CED zugelassenen Integrin-Antagonisten Vedolizumab (Entyvio®) zeichnet sich durch den darmselektiven Eingriff in lokale Entzündungsprozesse aus. Durch die hochselektiv auf das Gastrointestinalum gerichtete Immunsuppression ermöglicht Vedolizumab in Patienten mit CED ein verbessertes Nebenwirkungsprofil. <u>Colitis ulcerosa</u> In dem Dossier zur Nutzenbewertung von Vedolizumab wurden die Studienergebnisse der GEMINI I Studie (C13006) separat für Patienten mit unzureichendem Ansprechen, Wirkverlust oder Unverträglichkeiten auf konventionelle Therapie (Anti-TNF-α-naive Patienten) und solche Patienten, die auf TNF-α-Inhibitoren unzureichend angesprochen haben, Wirkverlust erlitten oder Unverträglichkeiten entwickelten (Anti-TNF-α-Versager) dargestellt. Vedolizumab zeigte in beiden Patientenpopulationen eine signifikante klinische Wirksamkeit im Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunkte rektale Blutung, Stuhlfrequenz und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie bezüglich der klinischen Remission, Glukokortikoid-freier Remission und Mukosaheilung anhand der für klinische Studien in der Indikation Colitis ulcerosa üblichen, historisch gewachsenen Endpunktdefinitionen mittels Mayo Score. Die Rate der unerwünschten Ereignisse lag im Bereich dessen, was bei Patienten ohne Vedolizumab beobachtet wurde. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass ca. 90 % aller eingeschlossenen Patienten Begleitmedikation einnahmen (Takeda GmbH, 2014a, Modul 4A, Tabelle 4-16), so dass auch die Patienten unter „Placebo“ ebenso wie die Patienten unter Vedolizumab eine patientenindividuelle Sockeltherapie ihrer Grunderkrankung bestehend aus	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für weitere Kommentierungen wird auf die Kommentare zu den spezifischen Aspekten verwiesen.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
Glukokortikoiden, Immunsuppressiva und/oder 5-Aminosalizylaten erhalten hatten. Über die Darstellungen im Dossier hinaus wurden weitere <i>post-hoc</i> angefertigte Analysen der Studiendaten der C13006 durchgeführt, die eine vom Mayo Score unabhängige Bewertung der klinischen Wirksamkeit in der Indikation Colitis ulcerosa zulassen. Zu diesem Zweck wurden die Anteile an Patienten sowohl zu Woche 6 (Induktion) als auch zu Woche 52 (Erhaltung) ermittelt, die hinsichtlich der Mayo Score-Einzelkomponenten rektale Blutung, Stuhlfrequenz, endoskopische Beurteilung der Darmschleimhaut und globaler Gesamteindruck den jeweils bestmöglichen Zustand aufwiesen (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2014a) Tabelle 1: C13006 – Anteil Patienten mit endoskopischem Mayo Subscore = 0 mit und ohne gleichzeitigem Erreichen einer klinischen Remission <table><tr><th>Endpunkt</th><th>Population Anti-TNF-α</th><th>Studienphase</th><th>Placebo* n/N (%)</th><th>VDZ ITT (Erhaltung: Q8W) n/N (%)</th><th>RR [95% -KI], p OR [95% -KI], p RD [95% -KI], p</th></tr><tr><td rowspan="2">Anteil Patienten mit endoskopischem Mayo Subscore 0 (normale Mukosa)</td><td>-Naive</td><td>Woche 6</td><td>2/71 (2,8)</td><td>8/128 (6,3)</td><td>2,2188 (0,4842; 10,1660), 0,3048 2,3000 (0,4749; 11,1388), 0,3007 0,0343 (-0,0226; 0,0912), 0,2371</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>Woche 6</td><td>3/63 (4,8)</td><td>3/82 (3,7)</td><td>0,7683 (0,1604; 3,6791), 0,7415 0,7595 (0,1480; 3,8963), 0,7416 -0,0110 (-0,0775; 0,0554), 0,7449</td></tr></table>	Endpunkt	Population Anti-TNF- α	Studienphase	Placebo* n/N (%)	VDZ ITT (Erhaltung: Q8W) n/N (%)	RR [95% -KI], p OR [95% -KI], p RD [95% -KI], p	Anteil Patienten mit endoskopischem Mayo Subscore 0 (normale Mukosa)	-Naive	Woche 6	2/71 (2,8)	8/128 (6,3)	2,2188 (0,4842; 10,1660), 0,3048 2,3000 (0,4749; 11,1388), 0,3007 0,0343 (-0,0226; 0,0912), 0,2371	-Versager	Woche 6	3/63 (4,8)	3/82 (3,7)	0,7683 (0,1604; 3,6791), 0,7415 0,7595 (0,1480; 3,8963), 0,7416 -0,0110 (-0,0775; 0,0554), 0,7449	
Endpunkt	Population Anti-TNF- α	Studienphase	Placebo* n/N (%)	VDZ ITT (Erhaltung: Q8W) n/N (%)	RR [95% -KI], p OR [95% -KI], p RD [95% -KI], p													
Anteil Patienten mit endoskopischem Mayo Subscore 0 (normale Mukosa)	-Naive	Woche 6	2/71 (2,8)	8/128 (6,3)	2,2188 (0,4842; 10,1660), 0,3048 2,3000 (0,4749; 11,1388), 0,3007 0,0343 (-0,0226; 0,0912), 0,2371													
	-Versager	Woche 6	3/63 (4,8)	3/82 (3,7)	0,7683 (0,1604; 3,6791), 0,7415 0,7595 (0,1480; 3,8963), 0,7416 -0,0110 (-0,0775; 0,0554), 0,7449													

* Anmerkung zur Bezeichnung „Placebo“: Es wurde bei ca. 90 % (C13006) bzw. 82 % (C13007) und 76 % (C13011) der eingeschlossenen Patienten eine patientenindividuelle Sozkeltherapie ihrer Grunderkrankung bestehend aus Glukokortikoiden, Immunsuppressiva und/oder 5-Aminosalizylaten verabreicht (siehe Vedolizumab Dossier Modul 4A S. 87, Tabelle 4-16, und Modul 4B S. 92), so dass auch die Patienten unter „Placebo“ nicht ohne Therapie blieben.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	-Naive	Woche 52	7/79 (8,9)	21/70 (30,0)	3,3857 (1,5326; 7,4794), 0,0026 4,4082 (1,7406; 11,1639), 0,0018 0,2114 (0,0871; 0,3357), 0,0009	
	-Versager	Woche 52	2/38 (5,3)	12/43 (27,9)	5,3023 (1,2664; 22,1996), 0,0224 6,9677 (1,4466; 33,5617), 0,0155 0,2264 (0,0747; 0,3781), 0,0034	
Anteil Patienten mit endoskopischem Mayo Subscore 0 (normale Mukosa) und in klinischer Remission	-Naive	Woche 6	2/71 (2,8)	7/128 (5,5)	1,9414 (0,4143; 9,0965), 0,3999 1,9959 (0,4033; 9,8761), 0,3970 0,0265 (-0,0286; 0,0816), 0,3453	
	-Versager	Woche 6	1/63 (1,6)	3/82 (3,7)	2,3049 (0,2456; 21,6337), 0,4648 2,3544 (0,2390; 23,1912), 0,4631 0,0207 (-0,0303; 0,0717), 0,4263	
	-Naive	Woche 52	7/79 (8,9)	20/70 (28,6)	3,2245 (1,4513; 7,1643), 0,0040 4,1143 (1,6180; 10,4621), 0,0030 0,1971 (0,0741; 0,3201), 0,0017	
	-Versager	Woche 52	2/38 (5,3)	12/43 (27,9)	5,3023 (1,2664; 22,1996), 0,0224 6,9677 (1,4466; 33,5617), 0,0155 0,2264 (0,0747; 0,3781), 0,0034	
Referenztabellen: T35.1.66.1-RM_SIGM_Wk6_Subgroup, T35.1.66.1M-RM_SIGM_Wk52_Subgroup T35.1.59.1-SIGM_Wk6_Subgroup, T35.1.59.1M-SIGM_Wk52_Subgroup						
Eine vollständig abgeheilte Darmschleimhaut wiesen zu Woche 52 30,0 % bzw.						

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
27,9 % der Intent-to-treat (ITT) Patienten unter Vedolizumab in 8-wöchentlicher Dosierung (Q8W) auf, gegenüber 8,9 % und 5,3 % unter Placebo*. Dieser Unterschied war jeweils statistisch signifikant.						
Tabelle 2: C13006 - Anteil Patienten mit Mayo Subscore Rektale Blutung = 0 und ≤ 1						
Endpunkt	Population Anti-TNF-α	Studien- phase	Placebo* n/N (%)	VDZ ITT (Erhaltung: Q8W) n/N (%)	RR [95% -KI], p OR [95% -KI], p RD [95% -KI], p	
Anteil der Patienten mit Mayo Subscore Rektale Blutung ≤ 1 (Blutstreifen bei weniger als 50% der Stühle)	-Naive	Woche 6	40/71 (56,3)	101/128 (78,9)	1,4006 (1,1201; 1,7514), 0,0031 2,8991 (1,5399; 5,4579), 0,0010 0,2257 (0,0904; 0,3610), 0,0011	
	-Versager	Woche 6	37/63 (58,7)	55/82 (67,1)	1,1421 (0,8836; 1,4761), 0,3103 1,4314 (0,7245; 2,8282), 0,3019 0,0834 (-0,0751), 0,2419), 0,3023	
	-Naive	Woche 52	25/79 (31,6)	46/70 (65,7)	2,0766 (1,4407; 2,9931), 0,0001 4,1400 (2,0882; 8,2077), 0,0000 0,3407 (0,1894; 0,4920), 0,0000	
	-Versager	Woche 52	9/38 (23,7)	20/43 (46,5)	1,9638 (1,0205; 3,7791), 0,0433 2,8019 (1,0746; 7,3055), 0,0351 0,2283 (0,0270; 0,4295), 0,0262	
Anteil der Patienten mit Mayo Subscore Rektale Blutung = 0 (kein Blut)	-Naive	Woche 6	20/71 (28,2)	63/128 (49,2)	1,7473 (1,1584; 2,6355), 0,0078 2,4715 (1,3263; 4,6058), 0,0044 0,2105 (0,0747; 0,3463), 0,0024	
	-Versager	Woche 6	19/63 (30,2)	32/82 (39,0)	1,2940 (0,8144; 2,0560), 0,2753 1,4821 (0,7379; 2,9768), 0,2688 0,0887 (-0,0662; 0,2435), 0,2619	

* Anmerkung zur Bezeichnung „Placebo“: Es wurde bei ca. 90 % (C13006) bzw. 82 % (C13007) und 76 % (C13011) der eingeschlossenen Patienten eine patientenindividuelle Sockeltherapie ihrer Grunderkrankung bestehend aus Glukokortikoiden, Immunsuppressiva und/oder 5-Aminosalizylaten verabreicht (siehe Vedolizumab Dossier Modul 4A S. 87, Tabelle 4-16, und Modul 4B S. 92), so dass auch die Patienten unter „Placebo“ nicht ohne Therapie blieben.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	-Naive	Woche 52	19/79 (24,1)	41/70 (58,6)	2,4353 (1,5706; 3,7761), 0,0001 4,4646 (2,2133; 9,0058), 0,0000 0,3452 (0,1962; 0,4942), 0,0000	
	-Versager	Woche 52	6/38 (15,8)	18/43 (41,9)	2,6512 (1,1742; 5,9858), 0,0190 3,8400 (1,3280; 11,1033), 0,0130 0,2607 (0,0731; 0,4483), 0,0064	
Referenztabellen: T35.1.61.1-RECB_Wk6_Subgroup, T35.1.61.1M-RECB_Wk52_Subgroup T35.1.60.1-RECB_Wk6_Subgroup, T35.1.60.1M-RECB_Wk52_Subgroup						
Unter Vedolizumab in 8-wöchentlicher Dosierung waren zu Woche 52 bei 58,6 % bzw. 41,9 % der der Patienten keine rektalen Blutungen mehr feststellbar, gegenüber 24,1 % und 15,8 % unter Placebo*. Dieser Unterschied war jeweils statistisch signifikant.						
Tabelle 3: C13006 - Anteil Patienten mit Mayo Subscore Stuhlfrequenz = 0 und ≤ 1						
Endpunkt	Population Anti-TNF-α	Studien- phase	Placebo [†] n/N (%)	VDZ ITT (Erhaltung: Q8W) n/N (%)	RR [95% -KI], p OR [95% -KI], p RD [95% -KI], p	

* Anmerkung zur Bezeichnung „Placebo“: Es wurde bei ca. 90 % (C13006) bzw. 82 % (C13007) und 76 % (C13011) der eingeschlossenen Patienten eine patientenindividuelle Sockeltherapie ihrer Grunderkrankung bestehend aus Glukokortikoiden, Immunsuppressiva und/oder 5-Aminosalizylaten verabreicht (siehe Vedolizumab Dossier Modul 4A S. 87, Tabelle 4-16, und Modul 4B S. 92), so dass auch die Patienten unter „Placebo“ nicht ohne Therapie blieben.

† Anmerkung zur Bezeichnung „Placebo“: Es wurde bei ca. 90 % (C13006) bzw. 82 % (C13007) und 76 % (C13011) der eingeschlossenen Patienten eine patientenindividuelle Sockeltherapie ihrer Grunderkrankung bestehend aus Glukokortikoiden, Immunsuppressiva und/oder 5-Aminosalizylaten verabreicht (siehe Vedolizumab Dossier Modul 4A S. 87, Tabelle 4-16, und Modul 4B S. 92), so dass auch die Patienten unter „Placebo“ nicht ohne Therapie blieben.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anteil der Patienten mit Mayo Subscore Stuhlfrequenz ≤ 1 (bis zu 1-2 Stühle mehr als normal)	-Naive	Woche 6	16/71 (22,5)	68/128 (53,1)	2,3574 (1,4868; 3,7378), 0,0003 3,8958 (2,0215; 7,5082), 0,0000 0,3059 (0,1758; 0,4360), 0,0000	
	-Versager	Woche 6	24/63 (38,1)	29/82 (35,4)	0,9284 (0,6040; 1,4268), 0,7346 0,8892 (0,4501; 1,7565), 0,7352 -0,0273 (-0,1857; 0,1311), 0,7356	
	-Naive	Woche 52	25/79 (31,6)	43/70 (61,4)	1,9411 (1,3362; 2,8201), 0,0005 3,4400 (1,7505; 6,7602), 0,0003 0,2978 (0,1445; 0,4512), 0,0001	
	-Versager	Woche 52	9/38 (23,7)	20/43 (46,5)	1,9638 (1,0205; 3,7791), 0,0433 2,8019 (1,0746; 7,3055), 0,0351 0,2283 (0,0270; 0,4295), 0,0262	
Anteil der Patienten mit Mayo Subscore Stuhlfrequenz = 0 (normale Stuhlfrequenz)	-Naive	Woche 6	7/71 (9,9)	30/128 (23,4)	2,3772 (1,1008; 5,1336), 0,0275 2,7988 (1,1598; 6,7540), 0,0220 0,1358 (0,0348; 0,2367), 0,0084	
	-Versager	Woche 6	7/63 (11,1)	9/82 (11,0)	0,9878 (0,3891; 2,5075), 0,9794 0,9863 (0,3461; 2,8109), 0,9794 -0,0014 (-0,1043; 0,1016), 0,9794	
	-Naive	Woche 52	16/79 (20,3)	26/70 (37,1)	1,8339 (1,0760; 3,1258), 0,0258 2,3267 (1,1188; 4,8387), 0,0238 0,1689 (0,0251; 0,3127), 0,0213	
	-Versager	Woche 52	5/38 (13,2)	17/43 (39,5)	3,0047 (1,2258; 7,3649), 0,0162 4,3154 (1,4055; 13,2497), 0,0106 0,2638 (0,0824; 0,4452), 0,0044	
Referenztabellen: T35.1.63.1-STOOL_Wk6_Subgroup, T35.1.63.1M-STOOL_Wk52_Subgroup T35.1.62.1-STOOL_Wk6_Subgroup, T35.1.62.1M-STOOL_Wk52_Subgroup						

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
Eine normale Stuhlfrequenz wiesen zu Woche 52 37,1 % bzw. 39,5 % der Patienten unter Vedolizumab in 8-wöchentlicher Dosierung auf, gegenüber 20,3 % und 13,2 % unter Placebo*. Dieser Unterschied war jeweils statistisch signifikant. Tabelle 4: C13006 - Anteil Patienten mit Mayo Subscore Globalbeurteilung des Arztes = 0 und ≤ 1 <table> <tr> <th>Endpunkt</th><th>Population Anti-TNF-α</th><th>Studien- phase</th><th>Placebo* n/N (%)</th><th>VDZ ITT (Erhaltung: Q8W) n/N (%)</th><th>RR [95% -KI], p OR [95% -KI], p RD [95% -KI], p</th></tr> <tr> <td rowspan="4">Anteil der Patienten mit Mayo Subscore Globale Gesamteinschätzung des Arztes ≤ 1 (maximal milde Erkrankung)</td><td>-Naive</td><td>Woche 6</td><td>18/71 (25,4)</td><td>73/128 (57,0)</td><td>2,2496 (1,4685; 3,4462), 0,0002 3,9081 (2,0627; 7,4044), 0,0000 0,3168 (0,1841; 0,4494), 0,0000</td></tr> <tr> <td>-Versager</td><td>Woche 6</td><td>15/63 (23,8)</td><td>30/82 (36,6)</td><td>1,5366 (0,9084; 2,5993), 0,1092 1,8462 (0,8866; 3,8444), 0,1014 0,1278 (-0,0203; 0,2758), 0,0909</td></tr> <tr> <td>-Naive</td><td>Woche 52</td><td>23/79 (29,1)</td><td>45/70 (64,3)</td><td>2,2081 (1,5012; 3,2478), 0,0001 4,3826 (2,2005; 8,7284), 0,0000 0,3517 (0,2013; 0,5022), 0,0000</td></tr> <tr> <td>-Versager</td><td>Woche 52</td><td>8/38 (21,1)</td><td>19/43 (44,2)</td><td>2,0988 (1,0408; 4,2324), 0,0383 2,9688 (1,1085; 7,9508), 0,0304 0,2313 (0,0343; 0,4284), 0,0214</td></tr> <tr> <td>Anteil der Patienten mit Mayo Subscore Globale Gesamtein-</td><td>-Naive</td><td>Woche 6</td><td>2/71 (2,8)</td><td>15/128 (11,7)</td><td>4,1602 (0,9792; 17,6754), 0,0534 4,5796 (1,0163; 20,6375), 0,0476 0,0890 (0,0213; 0,1567), 0,0100</td></tr> </table>					Endpunkt	Population Anti-TNF-α	Studien- phase	Placebo* n/N (%)	VDZ ITT (Erhaltung: Q8W) n/N (%)	RR [95% -KI], p OR [95% -KI], p RD [95% -KI], p	Anteil der Patienten mit Mayo Subscore Globale Gesamteinschätzung des Arztes ≤ 1 (maximal milde Erkrankung)	-Naive	Woche 6	18/71 (25,4)	73/128 (57,0)	2,2496 (1,4685; 3,4462), 0,0002 3,9081 (2,0627; 7,4044), 0,0000 0,3168 (0,1841; 0,4494), 0,0000	-Versager	Woche 6	15/63 (23,8)	30/82 (36,6)	1,5366 (0,9084; 2,5993), 0,1092 1,8462 (0,8866; 3,8444), 0,1014 0,1278 (-0,0203; 0,2758), 0,0909	-Naive	Woche 52	23/79 (29,1)	45/70 (64,3)	2,2081 (1,5012; 3,2478), 0,0001 4,3826 (2,2005; 8,7284), 0,0000 0,3517 (0,2013; 0,5022), 0,0000	-Versager	Woche 52	8/38 (21,1)	19/43 (44,2)	2,0988 (1,0408; 4,2324), 0,0383 2,9688 (1,1085; 7,9508), 0,0304 0,2313 (0,0343; 0,4284), 0,0214	Anteil der Patienten mit Mayo Subscore Globale Gesamtein-	-Naive	Woche 6	2/71 (2,8)	15/128 (11,7)	4,1602 (0,9792; 17,6754), 0,0534 4,5796 (1,0163; 20,6375), 0,0476 0,0890 (0,0213; 0,1567), 0,0100	
Endpunkt	Population Anti-TNF-α	Studien- phase	Placebo* n/N (%)	VDZ ITT (Erhaltung: Q8W) n/N (%)	RR [95% -KI], p OR [95% -KI], p RD [95% -KI], p																																	
Anteil der Patienten mit Mayo Subscore Globale Gesamteinschätzung des Arztes ≤ 1 (maximal milde Erkrankung)	-Naive	Woche 6	18/71 (25,4)	73/128 (57,0)	2,2496 (1,4685; 3,4462), 0,0002 3,9081 (2,0627; 7,4044), 0,0000 0,3168 (0,1841; 0,4494), 0,0000																																	
	-Versager	Woche 6	15/63 (23,8)	30/82 (36,6)	1,5366 (0,9084; 2,5993), 0,1092 1,8462 (0,8866; 3,8444), 0,1014 0,1278 (-0,0203; 0,2758), 0,0909																																	
	-Naive	Woche 52	23/79 (29,1)	45/70 (64,3)	2,2081 (1,5012; 3,2478), 0,0001 4,3826 (2,2005; 8,7284), 0,0000 0,3517 (0,2013; 0,5022), 0,0000																																	
	-Versager	Woche 52	8/38 (21,1)	19/43 (44,2)	2,0988 (1,0408; 4,2324), 0,0383 2,9688 (1,1085; 7,9508), 0,0304 0,2313 (0,0343; 0,4284), 0,0214																																	
Anteil der Patienten mit Mayo Subscore Globale Gesamtein-	-Naive	Woche 6	2/71 (2,8)	15/128 (11,7)	4,1602 (0,9792; 17,6754), 0,0534 4,5796 (1,0163; 20,6375), 0,0476 0,0890 (0,0213; 0,1567), 0,0100																																	

* Anmerkung zur Bezeichnung „Placebo“: Es wurde bei ca. 90 % (C13006) bzw. 82 % (C13007) und 76 % (C13011) der eingeschlossenen Patienten eine patientenindividuelle So-ckeltherapie ihrer Grunderkrankung bestehend aus Glukokortikoiden, Immunsuppressiva und/oder 5-Aminosalizylaten verabreicht (siehe Vedolizumab Dossier Modul 4A S. 87, Tabelle 4-16, und Modul 4B S. 92), so dass auch die Patienten unter „Placebo“ nicht ohne Therapie blieben.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
schätzung des Arztes = 0 (normaler Zustand)	-Versager	Woche 6	1/63 (1,6)	9/82 (11,0)	6,9146 (0,8994; 53,1630), 0,0632 7,6438 (0,9421; 62,0183), 0,0569 0,0939 (0,0195; 0,1682), 0,0133	
	-Naive	Woche 52	10/79 (12,7)	29/70 (41,4)	3,2729 (1,7210; 6,2239), 0,0003 4,8805 (2,1580; 11,0377), 0,0001 0,2877 (0,1510; 0,4244), 0,0000	
	-Versager	Woche 52	3/38 (7,9)	12/43 (27,9)	3,5349 (1,0781; 11,5906), 0,0372 4,5161 (1,1657; 17,4967), 0,0291 0,2001 (0,0410; 0,3593), 0,0137	
Referenztabelle: T35.1.65.1-PHYG_Wk6_Subgroup, T35.1.65.1M-PHYG_Wk52_Subgroup T35.1.64.1-PHYG_Wk6_Subgroup, T35.1.64.1M-PHYG_Wk52_Subgroup						
Ein normaler - im Sinne von krankheitsfreier - globaler Gesamteindruck wurde zu Woche 52 41,4 % bzw. 27,9 % der Patienten unter Vedolizumab in 8-wöchentlicher Dosierung vom jeweiligen behandelnden Prüfarzt attestiert, gegenüber 12,7 % und 7,9 % unter Placebo*. Dieser Unterschied war jeweils statistisch signifikant. Diese hervorragenden Wirksamkeitsdaten zu Vedolizumab konnten nicht in einen indirekten Vergleich mit der zVT übertragen werden, da diese Daten weder für Adalimumab noch für Infliximab und für keine der betrachteten Populationen veröffentlicht sind.						Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für weitere Kommentierungen wird auf die Kommentare zu den spezifischen Aspekten verwiesen.

Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für weitere Kommentierungen wird auf die Kommentare zu den spezifischen Aspekten verwiesen.

* Anmerkung zur Bezeichnung „Placebo“: Es wurde bei ca. 90 % (C13006) bzw. 82 % (C13007) und 76 % (C13011) der eingeschlossenen Patienten eine patientenindividuelle Sockeltherapie ihrer Grunderkrankung bestehend aus Glukokortikoiden, Immunsuppressiva und/oder 5-Aminosalizylaten verabreicht (siehe Vedolizumab Dossier Modul 4A S. 87, Tabelle 4-16, und Modul 4B S. 92), so dass auch die Patienten unter „Placebo“ nicht ohne Therapie blieben.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit Verweis auf das Vedolizumab-Nutzendossier (Takeda GmbH, 2014a, Modul 4A) stellt sich der Zusatznutzen von Vedolizumab in der Indikation Colitis ulcerosa wie folgt dar: <u>Anti-TNF-α-naive Patienten (N=528/895 Patienten der Studie C13006, 59 %):</u> Der adjustierte indirekte Vergleich wurde über den Brückenkomparator Placebo* nach der Methode nach Bucher durchgeführt, die auch in den Allgemeinen Methoden 4.1 des IQWiG als angemessene Methode für die Durchführung eines indirekten Vergleichs aufgeführt ist (IQWiG, 2013). Takeda stimmt dem IQWiG dahingehend zu, dass ein indirekter Vergleich prinzipiell mit einer geringeren Ergebnissicherheit behaftet ist. Diesem Umstand könnte man mit größeren Patientenzahlen in den betrachteten Populationen entgegenwirken (was retrospektiv unmöglich ist). In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde die Studienpopulation jedoch durch die Unterscheidung nach vorherigem Anti-TNF-α-Versagen sogar <i>post-hoc</i> gemäß der Anforderung des G-BA reduziert, was die statistische Auswertung zunächst prinzipiell erschwert. Dies gilt gleichermaßen für den in der Indikation Colitis ulcerosa durchgeführten indirekten Vergleich wie für den in Morbus Crohn nicht durchgeführten indirekten Vergleich. In Colitis ulcerosa lagen jedoch hinreichend große Effektunterschiede in den eingeschlossenen Studien vor, so dass trotz statistischer Unschärfe eine Unterscheidung der beiden Therapieoptionen gelang und zur Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens aufgrund eines geringeren Schadens führte: Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nach Bucher lassen bezüglich der Wirksamkeits-Endpunkte das Fazit zu, dass die Wirksamkeit der beiden Wirkstoffe	<u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Colitis ulcerosa</u> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vedolizumab in der Indikation Colitis ulcerosa wie folgt bewertet: a) Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. b) Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung:

* Anmerkung zur Bezeichnung „Placebo“: Es wurde bei ca. 90 % (C13006) bzw. 82 % (C13007) und 76 % (C13011) der eingeschlossenen Patienten eine patientenindividuelle Sozietherapie ihrer Grunderkrankung bestehend aus Glukokortikoiden, Immunsuppressiva und/oder 5-Aminosalizylaten verabreicht (siehe Vedolizumab Dossier Modul 4A S. 87, Tabelle 4-16, und Modul 4B S. 92), so dass auch die Patienten unter „Placebo“ nicht ohne Therapie blieben.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vedolizumab und Adalimumab vergleichbar ist. Die für Vedolizumab vorliegenden GEMINI I Daten zur vollständigen Abheilung der krankheitsspezifischen Symptomatik bestätigen die sehr gute Wirksamkeit von Vedolizumab in Colitis ulcerosa. Mangels vergleichbarer Adalimumab-Daten ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich: • 30,0 % der Patienten erreichten unter Vedolizumab zu Woche 52 eine vollständige Abheilung der Mukosa (Endoskopie: normaler Befund) (siehe Tabelle 1) • 49,2 % der Patienten wiesen unter Vedolizumab zu Woche 52 keine rektalen Blutabgänge mehr auf (Mayo Subscore Rektale Blutung = 0, Tabelle 2). • Bei 23,4 % der Patienten normalisierte sich die Stuhlfrequenz zu Woche 52 vollständig (Mayo Subscore Stuhlfrequenz = 0, Tabelle 3). • 41,4 % der Patienten wurde vom behandelnden Prüfarzt ein normaler Gesundheitszustand zu Woche 52 attestiert (Mayo Subscore Physicians Global Assessment = 0, Tabelle 4). Darüber hinaus äußerte sich die Wirksamkeit von Vedolizumab in der Indikation Colitis ulcerosa anhand der folgenden patientenrelevanten Parameter: • Nach Ansprechen auf die Vedolizumab-Therapie befanden sich in Woche 52 noch 45,8 % der Patienten in klinischer Remission (Takeda GmbH, 2014a, Modul 4A). • 35,9 % der Patienten, die zu Studienbeginn Glukokortikoide eingenommen hatten, waren in Woche 52 in klinischer Remission und mindestens 90 Ta-	Es liegen für beide Patientengruppen keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher für Vedolizumab gegenüber Adalimumab durchgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert für Vedolizumab eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (Induktion und der Remissionserhalt: GEMINI I [C13006]), bei denen mindestens eine herkömmliche Therapie, einschließlich Kortikosteroide, Immunmodulatoren und/oder der TNFα-Antagonist Infliximab versagt haben. Als Begleitmedikation waren stabile Dosen oraler Aminosalizylate, Kortikosteroide und/oder immunmodulatorischer Arzneimittel erlaubt. Die GEMINI I Studie wird vom pharmazeutischen Unternehmer zum Nachweis des Zusatznutzens sowohl für die Patientengruppe a) als auch b) herangezogen. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt drei placebokontrollierte Adalimumab-Studien bei der Durchführung des indirekten Vergleichs (Induktion: ULTRA 1; Induktion und Remissionserhalt: ULTRA 2, M10-447) für die Patientengruppe a). Für die Patientengruppe b) wird die ULTRA 2 Studie in den indirekten Vergleich eingeschlossen. Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist für Aussagen zum Zusatznutzen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ge Glukokortikoid-frei (Takeda GmbH, 2014a, Modul 4A). • Unter Vedolizumab wurde gegenüber Placebo* ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt: Die Veränderung auf dem generischen Instrument Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) sowie auf dem CED-spezifischen Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) ab Studienbeginn war unter Vedolizumab bereits nach 6 Wochen signifikant besser verglichen mit Placebo*. Dieser Vorteil war auch in Woche 52 noch signifikant (Takeda GmbH, 2014a, Modul 4A). Die Sicherheitsauswertung der GEMINI I Studie ergab für die Anti-TNF-α-naiven Patienten, dass das Risiko unerwünschter Ereignisse (UE) unter Vedolizumab-Behandlung gegenüber Patienten ohne Vedolizumab nicht erhöht war. Dies trifft zu für alle betrachteten Sicherheits-Endpunkte: Gesamtrate UE, Gesamtrate schwerer UE, Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE), Therapieabbrüche aufgrund UE, UE mit tödlichem Ausgang, Infektionen und die Bildung neutralisierender humaner Antihuman-Antikörper (HAHA). Im indirekten Vergleich zu Adalimumab zeigte sich unter Vedolizumab zum Studienende nach einem Jahr ein gegenüber Adalimumab um 85 % verringertes Risiko, die Therapie aufgrund UE abzubrechen. Auch das Risiko, überhaupt ein UE in dieser Zeit zu entwickeln, war unter Vedolizumab signifikant um 21 % verringert. Dies stellt eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen dar, die sich gemäß Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Anti-TNF-α-naiven Patienten mit Colitis ulcerosa in der	nicht geeignet. Die Studiendesigns der vom pharmazeutischen Unternehmer im adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien und die daraus resultierenden Populationen sind nicht ausreichend ähnlich. Die Gesamtbehandlungsdauer der Studie C13006 betrug 52 Wochen und setzte sich aus einer Induktionsphase (Woche 0 bis 6) und einer Erhaltungsphase (Woche 6 bis 52) zusammen. In der Induktionsphase wurden zwei Kohorten untersucht. Die 1. Kohorte (n=374) stellt eine verblindete RCT dar, in der die Patienten in einem Verhältnis von 3 (Vedolizumab): 2 (Placebo) auf zwei Studienarme randomisiert wurden. Bei der 2. Kohorte (n=521) handelt es sich um einen weiteren offenen Studienarm, in dem die Patienten Vedolizumab erhielten. In die Erhaltungsphase wurden nur Patienten eingeschlossen, die in der Induktionsphase Vedolizumab erhielten (Vedolizumab-Arm der 1. Kohorte und 2. Kohorte) und ein definiertes Therapieansprechen zeigten („Responder“). Diese Patienten wurden erneut randomisiert und erhielten in einem Verhältnis von 1:1:1 Placebo, Vedolizumab aller 8 Wochen, Vedolizumab aller 4 Wochen. Diese Patienten wurden im indirekten Vergleich den Patienten der Adalimumab-Studien gegenübergestellt. Ein wesentlicher Unterschied der Adalimumab-Studien (ULTRA 2, M10-447)

* Anmerkung zur Bezeichnung „Placebo“: Es wurde bei ca. 90 % (C13006) bzw. 82 % (C13007) und 76 % (C13011) der eingeschlossenen Patienten eine patientenindividuelle Sozkeltherapie ihrer Grunderkrankung bestehend aus Glukokortikoiden, Immunsuppressiva und/oder 5-Aminosalizylaten verabreicht (siehe Vedolizumab Dossier Modul 4A S. 87, Tabelle 4-16, und Modul 4B S. 92), so dass auch die Patienten unter „Placebo“ nicht ohne Therapie blieben.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zielpopulation von Vedolizumab übersetzt. <u>Anti-TNF-α-Versager: (N=367/895 Patienten der Studie C13006, 41 %):</u> Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Vedolizumab und Adalimumab bezüglich der Wirksamkeits-Endpunkte legen ebenso wie bei den Anti-TNF-α-naiven Patienten das Fazit nahe, dass die Wirksamkeit der beiden Wirkstoffe Vedolizumab und Adalimumab vergleichbar ist. Der zuvor gezeigte geringere Schaden unter Vedolizumab ließ sich mangels veröffentlichter Sicherheitsdaten zu Adalimumab bei dieser Population der Anti-TNF-α-Versager nicht ermitteln. Die Studienpopulation der Anti-TNF-α-Versager (N=367) der pivotalen Studie GEMINI I (C13006) bestand zu 48 % aus Patienten, die zuvor nie ausreichend auf einen TNF-α-Inhibitor angesprochen hatten (primäres Therapieversagen, N=176/367), zu 38 % aus Patienten, bei denen nach initialem Ansprechen ein Wirkverlust eintrat (sekundäres Therapieversagen, N=141/367) und zu 14 % aus Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber einem TNF-α-Inhibitor entwickelt hatten (N=50/367) (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2014b). Dem gegenüber steht die Adalimumab-Studie ULTRA 2, die als einzige der eingeschlossenen RCT zu Adalimumab eine Vorbehandlung mit einem TNF-α-Inhibitor zuließ, jedoch nicht das Kriterium des vorherigen Versagens auf eine solche Therapie für den Einschluss voraussetzte; Patienten mit primärem Therapieversagen waren sogar von der Studienteilnahme ausgeschlossen (Takeda GmbH, 2014a, Modul 4A). Unter Vedolizumab wurde mit dem indirekten Vergleich hiermit in der Population der Anti-TNF-α-Versager eine vergleichbare Wirksamkeit demonstriert, wie sie unter Adalimumab bei mit TNF-α-Inhibitoren lediglich vorbehandelten Patienten erreicht wurde. Der Zusatznutzen von Vedolizumab besteht also in der gezeigten Wirksamkeit bei Patienten, bei denen das Wirkprinzip der Antagonisierung von TNF-α sich bereits als nicht erfolgreich erwiesen hat, und die erneute Anwendung	zur C13006 besteht darin, dass nach der Induktionsphase keine Randomisierung der Patienten – die ein Therapieansprechen auf Adalimumab zeigten - für die Erhaltungsphase stattfand. Die Auswertung in den Studien ULTRA 2 und M10-447 umfasst somit die Induktions- und Erhaltungsphase (Woche 0 bis 52) sowie Daten aller Patienten (Responder und Patienten, die in der Induktionsphase nicht auf Adalimumab angesprochen hatten („Non-Responder“)). Die Population des Placebo-Arms der Adalimumab-Studien, der als Brückenkompator dient, besteht ebenfalls aus Patienten, die ein Therapieansprechen zeigten sowie Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprachen (Responder und Non-Responder unter Placebo) und entspricht damit nicht der Population des Placebo-Arms der Vedolizumab-Studie. Dieser besteht ausschließlich aus Respondern (Vedolizumab-Responder aus der Induktionsphase), sodass die Population des gemeinsamen Brückenkompators nicht vergleichbar ist. Der pharmazeutische Unternehmer verweist darauf, dass zum Teil auch Daten getrennt für Patienten vorliegen, die in der Induktionsphase ein Ansprechen auf Adalimumab („Responder“) zeigten. Daten für „Responder“ in den Adalimumab-Studien liegen allerdings nicht für den Placebo-Arm vor. Sofern nur aus einem Studienarm einer RCT eine bestimmte Population herangezogen wird (hier: Responder unter Adalimumab), wird die Randomisierung gebrochen. Zudem besteht weiterhin ein Unterschied in der Population des gemeinsamen Brückenkompators (Placebo). Aus den unterschiedlichen Studiendesigns resultieren unterschiedliche Populationen für die Erhaltungsphase. Eine aus-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dieses Wirkprinzips mittels Umstellung auf einen anderen TNF-α-Inhibitor oder Dosisescalation allenfalls einen vorübergehenden Therapieerfolg erwarten lässt. Erst kürzlich wurde mittels aktueller Erhebungen bestätigt, dass nach Versagen eines ersten TNF-α-Inhibitors der Therapieerfolg eines zweiten Vertreters derselben Wirkstoffklasse geringer ist und/oder nicht lange andauert. Eine aktuelle Untersuchung von Baert et al. (2014) bestätigte, dass ein langandauerndes Ansprechen auf Anti-TNF-α-Therapie nur bei vorherigem Ansprechen auf Infliximab neben höheren Adalimumab-Serumkonzentrationen zu erwarten ist. Auch die aktuelle Veröffentlichung von klinischen Daten aus einer Schweizer Kohorte bestätigt, dass in der Indikation Colitis ulcerosa die mediane Behandlungsdauer unter einem ersten TNF-α-Inhibitor 14 Monate, nach Umstellung auf einen zweiten TNF-α-Inhibitor jedoch nur noch 4 Monate beträgt (Hiroz et al., 2014). Für diese Patienten bestehen keine weiteren medikamentösen Therapieoptionen, als die Behandlung mit TNF-α-Inhibitoren oder nicht zugelassenen Immunsuppressiva patientenindividuell zu optimieren bis ein chirurgischer Eingriff indiziert ist (Dignass et al., 2011). Die im Dossier anhand der üblichen Endpunktdefinitionen mittels Mayo Score gezeigten Wirksamkeitsdaten in diesen schwer therapierbaren Anti-TNF-α-Versagern wird durch die <i>post-hoc</i> angefertigten Analysen zur vollständigen Darm-bezogenen Genesung untermauert: • 27,9 % der Patienten erreichten unter Vedolizumab eine vollständige Abheilung der Mukosa (Endoskopie: normaler Befund, Tabelle 1) • 41,9 % der Patienten wiesen unter Vedolizumab keine rektalen Blutabgänge mehr auf (Mayo Subscore Rektale Blutung = 0, Tabelle 2). • Bei 39,5 % der Patienten normalisierte sich die Stuhlfrequenz vollständig (Mayo Subscore Stuhlfrequenz = 0, Tabelle 3). • 27,9 % der Patienten wurde vom behandelnden Prüfarzt ein normaler Ge-	reichende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Populationen ist allerdings eine Grundvoraussetzung für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs. Insgesamt sind die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien zu Vedolizumab vs. Placebo und Adalimumab vs. Placebo aufgrund ihrer Studiendesigns und den daraus resultierenden unterschiedlichen Populationen nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber Adalimumab für die <u>Patientengruppe a)</u> mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der Rate unerwünschter Ereignisse sowie der Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen im indirekten Vergleich. Neben der Tatsache, dass die Studien zum adjustierten indirekten Vergleich nicht ausreichend ähnlich sind, hat der pharmazeutische Unternehmer auch keine adäquate Analyse zu unerwünschten Ereignissen vorgelegt. In die Auswertung der unerwünschten Ereignisse zur Studie C13006 sind auch solche Patienten eingegangen, die nicht an der RCT zur Erhaltungsphase teilgenommen haben, d. h. dass in der Induktionsphase auch die nicht randomisierten Patienten aus dem offenen Vedolizumab-Arm (Kohorte 2) berücksichtigt wurden und in der Erhaltungsphase die mit Vedolizumab behandelten Patienten unabhängig von ihrem Dosisregime (Vedolizumab alle 4 Wochen [offen oder randomisiert] bzw. alle 8 Wochen) gemeinsam ausgewertet und den Patienten mit einer Placebobehandlung (Patienten mit Placebo über Induktions- und Erhaltungsphase sowie Vedolizumab-Responder der Indukti-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gesundheitszustand attestiert (Mayo Subscore Physicians Global Assessment = 0, Tabelle 4). Mit Verweis auf die im Nutzendossier enthaltenen Studiendaten konnten unter Vedolizumab die folgenden klinischen Parameter signifikant positiv beeinflusst werden: - Nach Ansprechen auf die Vedolizumab-Therapie befanden sich in Woche 52 noch 37,2 % der Patienten in klinischer Remission. Unter den Patienten mit vorherigem primärem Therapieversagen auf Anti-TNF-α-Therapie betrug der Anteil in klinischer Remission ebenso 38 %, gegenüber 0 % unter Placebo* (Takeda GmbH, 2014a, Modul 4A). 23,1 % der Patienten, die zu Studienbeginn Glukokortikoide eingenommen hatten, waren in Woche 52 in klinischer Remission und mindestens 90 Tage Glukokortikoid-frei (Takeda GmbH, 2014a, Modul 4A). - Nach Ansprechen auf die Vedolizumab-Therapie wurde in Woche 52 bei 41,9 % der Patienten eine Abheilung der Mukosa festgestellt. Unter den Patienten mit primärem Therapieversagen auf Anti-TNF-α-Therapie betrug dieser Anteil sogar 44 %, gegenüber 0 % unter Placebo* (Takeda GmbH, 2014a, Modul 4A). - Unter Vedolizumab wurde gegenüber Placebo* ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt: Die Veränderung auf dem generischen Instrument SF-36 sowie auf dem CED-spezifischen IBDQ ab Studienbeginn war unter Vedolizumab bereits nach 6 Wochen signifikant besser verglichen mit Placebo*. Dieser Vorteil war	onsphase, die in der Erhaltungsphase Placebo bekamen) gegenüber gestellt wurden. Durch dieses Vorgehen wird die Randomisierung gebrochen. Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zu den Sicherheits- sowie auch zu Wirksamkeitsendpunkten beinhalten keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe a) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt. Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber Adalimumab für die <u>Patientengruppe b)</u> mit einer vergleichbaren Wirksamkeit im indirekten Vergleich und einem mit Placebo vergleichbaren Sicherheitsprofil für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der placebokontrollierten Studie C13006. Die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien zu Vedolizumab vs. Placebo und Adalimumab vs. Place-

* Anmerkung zur Bezeichnung „Placebo“: Es wurde bei ca. 90 % (C13006) bzw. 82 % (C13007) und 76 % (C13011) der eingeschlossenen Patienten eine patientenindividuelle Sockeltherapie ihrer Grunderkrankung bestehend aus Glukokortikoiden, Immunsuppressiva und/oder 5-Aminosalizylaten verabreicht (siehe Vedolizumab Dossier Modul 4A S. 87, Tabelle 4-16, und Modul 4B S. 92), so dass auch die Patienten unter „Placebo“ nicht ohne Therapie blieben.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
auch in Woche 52 noch signifikant (Takeda GmbH, 2014a, Modul 4A). Mit der gezeigten Wirksamkeit adressiert Vedolizumab den bestehenden hohen therapeutischen Bedarf in der Population der TNF-α-Versager. Aufgrund der unzureichenden Datenlage zur zVT in dieser Patientenpopulation ist der Zusatznutzen von Vedolizumab nicht quantifizierbar. <u>Morbus Crohn</u> Der Nachweis des Zusatznutzens in der Zielpopulation von Vedolizumab in der Indikation Morbus Crohn ist nach Auffassung von Takeda anhand eines indirekten Vergleichs zu Adalimumab nicht möglich, nicht aus dem Grunde einer Nichtdurchführbarkeit, sondern da ein indirekter Vergleich für die Beantwortung der Fragestellung als nicht zielführend angesehen wird. Dies soll im Folgenden nochmals kurz erläutert werden um den ggf. beim IQWiG aufgetretenen Missverständnissen zu begegnen: Takeda möchte an dieser Stelle klarstellen, dass ein indirekter Vergleich natürlich prinzipiell immer berechenbar, also auch durchführbar, ist. Es stellt sich jedoch im Anschluss an die praktische Durchführung einer solchen Berechnung stets die Frage, inwiefern die Berechnung eines indirekten Vergleichs geeignet ist, die Fragestellung zu beantworten, hier: daraus Aussagen zur Unterscheidung der verglichenen Therapieoptionen abzuleiten. Ebenso wie bei Colitis ulcerosa sieht sich Takeda mit dem Umstand konfrontiert, dass ein indirekter Vergleich prinzipiell mit einer geringeren Ergebnissicherheit behaftet ist. Diesem Umstand könnte man höchstens mit größeren Patientenzahlen in den betrachteten Populationen entgegen kommen (was retrospektiv unmöglich ist). In der vorliegenden Nutzenbewer-	bo sind aufgrund ihrer Studiendesigns und den daraus resultierenden unterschiedlichen Populationen nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Daher sind Aussagen zum Zusatznutzen auf dieser Datengrundlage nicht möglich. Die placebokontrollierte Studie C13006 ist für eine vergleichende Betrachtung des Nebenwirkungsprofils von Adalimumab und Vedolizumab nicht geeignet. Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zu den Sicherheits- sowie auch zu Wirksamkeitsendpunkten beinhalten keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe b) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt. Für eine vergleichende Aussage zum Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber den TNF-alpha-Antagonisten sind aussagekräftige Daten erforderlich. Eine direkt vergleichende Studie liegt nicht vor. Die in den Placebostudien mit Vedolizumab beobachteten Effektstärken sind bei der Gruppe der „TNF-alpha Versager“ geringer ausgeprägt als bei „Patienten mit Versagen der konventionellen Therapie“*. Darüber hinaus sind die vorliegenden eher kurzfristigen Studiendaten zu Vedolizumab insbesondere auch zur Einschätzung potentieller

* Assessment report Entyvio®; EMA/CHMP/676643/2013 (Seite 127)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tung wurde die Studienpopulation durch die Unterscheidung nach vorherigem Anti-TNF-α-Versagen <i>post-hoc</i> gemäß der Anforderung des G-BA reduziert, was die statistische Auswertung prinzipiell erschwert. Dies gilt gleichermaßen für den in der Indikation Colitis ulcerosa durchgeführten indirekten Vergleich. In Colitis ulcerosa lagen hinreichend große Effektunterschiede in den eingeschlossenen Studien vor, so dass trotz statistischer Unschärfe eine Unterscheidung der beiden Therapieoptionen gelang und zur Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens aufgrund eines geringeren Schadens führte. Für die Zielpopulation in Morbus Crohn kommt jedoch hinzu, dass hier - im Vergleich zu Colitis ulcerosa - geringere Effektstärken in den eingeschlossenen klinischen Studien sowohl bei Vedolizumab als auch bei Adalimumab beobachtet wurden. Gepaart mit (bzw. möglicherweise auch bedingt durch) teilweise auffallend hohe Placebo*-Raten, für die die im Dossier angeführte systematische Untersuchung von Meissner und Linde eine plausible Erklärung bietet, würde ein indirekter Vergleich in dermaßen unscharfen Ergebnissen resultieren, dass eine Differenzierung der beiden Therapien in den betrachteten Patientengruppen mit Morbus Crohn in der Berechnung der vorliegenden Daten nicht angemessen abgebildet wird. Das Ziel der Nutzenbewertung sollte jedoch sein, vorhandene Unterschiede in den verglichenen Behandlungen zu offenbaren. Dieser Zusatznutzen besteht nach Auffassung von Takeda darin, dass Vedolizumab für Patienten eine klinische Wirksamkeit zeigt, wo TNF-α-Inhibitoren nur noch eingesetzt werden und Optimierungsversuche mit diesen Wirkstoffen nur noch unternommen werden, um die Patienten so lange wie möglich zu versorgen bzw. die Zeit bis zu einem ggf. erforderlich werdenden chirurgischen Eingriff zu überbrücken. Klinische Evidenz liegt für den Einsatz von TNF-α-Inhibitoren in dieser weit fortge-	Langzeitriskien des Wirkstoffs Vedolizumab, auch im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, noch nicht aussagekräftig. <u>Morbus Crohn</u> Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird insbesondere auf die Kommentierung der spezifischen Aspekte verwiesen. <u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Morbus Crohn</u> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vedolizumab in der Indikation Morbus Crohn wie folgt bewertet: c) Für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

* Anmerkung zur Bezeichnung „Placebo“: Es wurde bei ca. 90 % (C13006) bzw. 82 % (C13007) und 76 % (C13011) der eingeschlossenen Patienten eine patientenindividuelle Sozietherapie ihrer Grunderkrankung bestehend aus Glukokortikoiden, Immunsuppressiva und/oder 5-Aminosalicylaten verabreicht (siehe Vedolizumab Dossier Modul 4A S. 87, Tabelle 4-16, und Modul 4B S. 92), so dass auch die Patienten unter „Placebo“ nicht ohne Therapie blieben.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
schrrittenen Therapiesituation nicht vor. Aus diesem Grund bekräftigt Takeda an dieser Stelle den Zusatznutzen von Vedolizumab in der Patientenpopulation der Anti-TNF-α-Versager, der sich aus den Zulassungsstudien GEMINI II (N=645/1115 Patienten der C13007, 58 %) und GEMINI III (N=311/416 Patienten der C13011, 75 %) aufgrund der Zusammensetzung dieser Population und den gezeigten Wirksamkeitsdaten ableiten lässt (Takeda GmbH, 2014a, Modul 4B). Wie schon in GEMINI I wurden auch hier Patienten untersucht, die auf TNF-α-Inhibitoren nicht bzw. nicht ausreichend angesprochen haben (primäres Therapieversagen) oder bei denen ein Wirkverlust (sekundäres Therapieversagen) oder eine Unverträglichkeit eintrat. Tatsächlich bestanden die Teilpopulationen der Anti-TNF-α-Versager der Studien GEMINI II und III sogar zu einem Großteil aus Patienten, die entweder Primärversager waren (50 % der Anti-TNF-α-Versager der Studie C13007 und 43 % der Anti-TNF-α-Versager der Studie C13011) und/oder - im Vergleich zu GEMINI I, wo nur eine Vortherapie mit Infliximab erlaubt gewesen war - aus Patienten, die vor Studieneinschluss bereits zwei oder mehr verschiedene TNF-α-Inhibitoren angewendet hatten (C13007: 49 % der Anti-TNF-α-Versager mit 2 und 12 % mit 3 vorherigen Anti-TNF-α-Therapien, C13011: 55 % der Anti-TNF-α-Versager mit 2 und 11 % mit 3 vorherigen Anti-TNF-α-Therapien) (Takeda GmbH, 2014a, Modul 4B). Diese Patienten befinden sich in einer sehr prekären Therapiesituation, denn die Aussicht auf einen nachhaltigen medikamentösen Therapieerfolg ist gering und auch die Option eines chirurgischen Eingriffs bringt diverse Einschränkungen und ggf. auch Komplikationen mit sich, weshalb dies als <i>ultimo ratio</i> zumeist so lange herausgezögert wird wie möglich. Die erst kürzlich aktualisierte Leitlinie zur Behandlung des Morbus Crohn bestätigt diese Einschätzung insofern, als dass bei nachlassender Wirksamkeit der TNF-α-Inhibitoren eine Optimierung der bestehenden Therapie bzw. bei Nichtansprechen die Umstellung auf ein anderes Präparat empfohlen wird,	d) Für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung: Es liegen für beide Patientengruppen keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V auch keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Für die <u>Patientengruppe c)</u> wird die Anerkennung eines Zusatznutzens von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beansprucht. Es liegen insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe c) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wobei das Ansprechen auf einen zweiten TNF-α-Inhibitor geringer zu sein scheint [Empfehlung 3-15 aus Preiß et al. (2014), (Hiroz et al., 2014)]. In dieser Therapiesituation einen Wirkstoff mit einem alternativen Wirkprinzip einzusetzen, ist wissenschaftlich plausibel, da damit ein größerer Nutzen für den Patienten zu erwarten ist als durch die Gabe eines anderen oder gar des gleichen TNF-α-Inhibitors. Die eingeschlossenen Anti-TNF-α-Versager der Studien GEMINI II und III repräsentieren genau diese schwer therapierbaren Patienten. Die im Dossier dargelegten Daten bestätigen, dass die Behandlung mit Vedolizumab einen Zusatznutzen auch in Morbus Crohn erwarten lässt. An dieser Stelle sei ebenfalls darauf hingewiesen, dass ca. 82 % der in die Studie C13007 und 76 % der in die Studie C13011 eingeschlossenen Patienten mindestens eine Begleitmedikation einnahmen (Takeda GmbH, 2014a, Modul 4B, Seite 92), so dass auch die Patienten unter „Placebo“ ebenso wie die Patienten unter Vedolizumab eine patientenindividuelle Sockeltherapie ihrer Grunderkrankung bestehend aus Glukokortikoiden, Immunsuppressiva und/oder 5-Aminosalizylaten erhalten hatten. • Unter Vedolizumab wurden bei diesen Patienten Remissionsraten in Woche 52 von 28 % (C13007) erreicht, wobei unter den Patienten mit vorherigem primärem Anti-TNF-α-Therapieversagen sogar 35 % eine klinische Remission zu Woche 52 erreichten, unter den Patienten mit Versagen auf ≥ 2 TNF-α-Inhibitoren waren es 20 % (Takeda GmbH, 2014a, Modul 4B). • Von den Patienten, die zu Studienbeginn auf Glukokortikoide angewiesen waren, erreichten 24,4 % eine klinische Remission zu Woche 52 und konnten ihre Glukokortikoide vollständig ausschleichen, wobei alle diese Patienten zu Woche 52 mindestens 180 Tage Glukokortikoid-frei waren.	Für die <u>Patientengruppe d)</u> begründet der pharmazeutische Unternehmer den Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Ergebnisse zweier randomisierter, doppelblinder, placebokontrollierter Studien (Induktion und Remissionserhalt: GEMINI II [C13007]; Induktion: GEMINI III [C13011]). Die placebokontrollierten Studien sind für eine vergleichende Betrachtung der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils von Vedolizumab und den TNF-alpha-Antagonisten nicht geeignet. Die in den Placebostudien mit Vedolizumab beobachteten Effektstärken sind überwiegend gering ausgeprägt. Eine direkt vergleichende Studie liegt nicht vor. Auch eine geringere Wirksamkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann aufgrund der vorgelegten Studiendaten nicht ausgeschlossen werden*. Darüber hinaus sind die vorliegenden eher kurzfristigen Studiendaten zu Vedolizumab insbesondere auch zur Einschätzung potentieller Langzeitriskien des Wirkstoffs Vedolizumab, auch im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, noch nicht aussagekräftig. Daher sind Aussagen zum Zusatznutzen auf dieser Datengrundlage nicht möglich. Die in den Placebostudien mit Vedolizumab beobachteten Effektstärken sind überwiegend gering ausgeprägt. Auch eine geringere Wirksamkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann aufgrund der vorgelegten Studiendaten nicht ausgeschlossen werden

* Assessment report Entyvio®; EMA/CHMP/676643/2013 (Seite 127, 128)

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Den kombinierten Endpunkt der Glukokortikoid-freien klinischen Remission erreichte kein einziger der Patienten im Placebo-Arm (Takeda GmbH, 2014a, Modul 4B). • Die Stuhlfrequenz wurde bei diesen Patienten unter Vedolizumab bis Woche 52 gegenüber Placebo* signifikant reduziert (Takeda GmbH, 2014a, Modul 4B). • Unter Vedolizumab wurde gegenüber Placebo* ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt: Die Veränderung auf dem CED-spezifischen Messinstrument IBDQ ab Studienbeginn sowie des Summenscores körperliche Gesundheit des generischen Instruments SF-36, der maßgeblich durch den Parameter Schmerz gesteuert wird, waren unter Vedolizumab zu Woche 52 signifikant besser verglichen mit Placebo* (Takeda GmbH, 2014a, Modul 4B). • Das relative Risiko für UE, schwere UE, schwerwiegende UE und einen Therapieabbruch aufgrund UE war unter Vedolizumab nicht signifikant erhöht gegenüber der Patientengruppe ohne Vedolizumab (Takeda GmbH, 2014a, Modul 4B). Dieser Zusatznutzen wird bereits durch die Zulassung bestätigt, da Vedolizumab auf Basis der in den Zulassungsstudien belegten Vorteile auch bei Patienten wirkt, bei denen eine Therapie mit TNF-α-Inhibitoren bereits versagt hat, und daher gerade auch für diese prekäre Therapiesituation als neues Wirkprinzip zugelassen worden ist. Daten für diese Population der Anti-TNF-α-Versager, liegen weder für Infliximab noch für Adalimumab vor. Dies darf nicht zulasten von Vedo-	Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zu den Sicherheitsendpunkten beinhalten keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe d) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

* Anmerkung zur Bezeichnung „Placebo“: Es wurde bei ca. 90 % (C13006) bzw. 82 % (C13007) und 76 % (C13011) der eingeschlossenen Patienten eine patientenindividuelle So-
ckeltherapie ihrer Grunderkrankung bestehend aus Glukokortikoiden, Immunsuppressiva und/oder 5-Aminosalizylaten verabreicht (siehe Vedolizumab Dossier Modul 4A S. 87,
Tabelle 4-16, und Modul 4B S. 92), so dass auch die Patienten unter „Placebo“ nicht ohne Therapie blieben.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
lizumab ausgelegt werden. Der Zusatznutzen von Vedolizumab in dieser Population ist somit gemäß AM-NutzenV als nicht quantifizierbar einzustufen.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In Zusammenfassung der speziellen Aspekte der vorliegenden Stellungnahme erachtet Takeda folgende Änderungen als notwendig: 1. Colitis ulcerosa: Der im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich in der Indikation Colitis ulcerosa bildet den Zusatznutzen von Vedolizumab im Sinne eines geringeren Schadens ab: Vedolizumab bietet Anti-TNF-α-naiven Patienten mit Colitis ulcerosa einen Zusatznutzen aufgrund des geringeren Risikos für unerwünschte Ereignisse (Ausmaß des Zusatznutzens: gering) und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (Ausmaß des Zusatznutzens: beträchtlich). 2. Colitis ulcerosa: Die Studie C13006 ist mit ihrem mit den Zulassungsbehörden abgestimmten Studiendesign einschließlich der Definition der Auswertungspopulationen für die Nutzenbewertung von Vedolizumab geeignet. Die Definition der Safety Population in den Zulassungsstudie C13006 (GEMINI I) ermöglicht die umfassende Bewertung des Sicherheitsrisikos unter Vedolizumab und ist als Datengrundlage für den durchgeführten indirekten Vergleich zu berücksichtigen. In Bezug auf den indirekten Vergleich in Colitis ulcerosa ist die Betrachtung der gesamten Studienpopulation (N=895 Patienten, Woche 0-66) zur Beurteilung der Sicherheit unter Vedolizumab als mindestens vergleichbar zu den Populationen der Adalimumab-Studien (ULTRA 2 und M10-447 jeweils Woche 0-52 ohne Re-Randomisierung) und aufgrund des längeren Erfassungszeitraums von Woche 0-66 tendenziell zuungunsten Vedolizumab zu verstehen. Die Tatsache, dass der indirekte	Es wird auf die Kommentierung der spezifischen Aspekte auf den nächsten Seiten verwiesen.

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)
	Vergleich dennoch einen geringeren Schaden und somit ein Zusatznutzen gegenüber Adalimumab mit dem Ausmaß beträchtlich offenbart, zeigt den Zusatznutzen von Vedolizumab aufgrund des geringeren Schadens. 3. Morbus Crohn: Die Studie C13007 ist mit ihrem mit den Zulassungsbehörden abgestimmten Studiendesign einschließlich der Definition der Auswertungspopulationen für die Nutzenbewertung von Vedolizumab geeignet. Die Definition der Safety Population in der Zulassungsstudie C13007 (GEMINI II) ermöglicht in Zusammenschau mit den Sicherheitsdaten aus der Induktionsstudie C13011 (GEMINI III) die umfassende Bewertung des Sicherheitsrisikos unter Vedolizumab, womit eine breite Datengrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens in der Morbus Crohn-Population der Anti-TNF-α-Versager vorliegt. 4. Beide Indikationen: Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind gemäß der zVT-Festlegung des G-BA um die dosisintensivierten Schemata zu ergänzen. 5. Beide Indikationen: Der G-BA hat im Beratungsgespräch auf einer getrennten Darstellung der Induktions- und Erhaltungsphasen bestanden. Reine Induktionsstudien und –auswertungen dürfen daher nicht mit Verweis auf eine Mindeststudiendauer von einem Jahr ausgeschlossen werden, sondern sind im Rahmen der Bewertung zu berücksichtigen.	

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. I.11, Z. 5ff	I. <u>Indikationsgebiet Colitis ulcerosa</u> 1. Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Studien als Grundlage für den indirekten Vergleich nach Bucher Anmerkung IQWiG: <i>Aus den unterschiedlichen Studiendesigns resultieren auch unterschiedliche Populationen für die Erhaltungsphase. Eine ausreichende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Populationen ist allerdings eine Grundvoraussetzung für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs [16].</i> <i>Auch der pU sieht das Problem, dass in der Erhaltungsphase die Populationen der Vedolizumab-Studie ausschließlich aus Respondern und in den Adalimumab-Studien sowohl aus Respondern als auch aus Non-Respondern bestehen. Er versucht diesem Problem zu begegnen und verweist darauf, dass zum Teil auch Daten getrennt für Patienten vorliegen, die in der Induktionsphase ein Ansprechen auf Adalimumab zeigten und er diese Daten bevorzugt für den adjustierten indirekten Vergleich nutzen will.</i> <i>Allerdings kann das Problem der unterschiedlichen Populationen dadurch nicht behoben werden. Entsprechende Ergebnisse (Responder auf der Adalimumab-Seite) liegen jeweils nur für Patienten im Adalimumab-Arm vor. Die Population des Placebo-Arms der Adalimumab-Studien, der als Brückenkompator dient, besteht trotzdem aus Respondern und Non-Respondern und entspricht damit weiterhin nicht der Population des Placebo-Arms der Vedolizumab-Studie. Dieser besteht ausschließlich aus Respondern, sodass die Population des gemeinsamen Brückenkompators nicht vergleichbar ist. Zudem wird dadurch, dass nur aus</i>	<u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Colitis ulcerosa</u> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vedolizumab in der Indikation Colitis ulcerosa wie folgt bewertet: a) Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. b) Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung: Es liegen für beide Patientengruppen keine direkt verglei-

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)
	<i>einem Studienarm einer RCT eine bestimmte Population herangezogen wird (hier: Responder unter Adalimumab), die Randomisierung gebrochen. Zusammenfassend führt die Beschränkung auf Responder daher zum Randomisierungsbruch bei den Studien mit Adalimumab, ohne dass die ausreichende Ähnlichkeit der Populationen gewährleistet wäre.</i> <u>Stellungnahme Takeda:</u> Takeda stimmt dem IQWiG zu, dass es Unterschiede zwischen den Studien mit Adalimumab und Vedolizumab bezüglich des Studiendesigns und damit einhergehend der Studienpopulationen in der Indikation Colitis ulcerosa gibt. Diese Unterschiede beruhen im Wesentlichen darauf, dass bei den Adalimumab-Studien keine Re-Randomisierung der Responder aus der Induktionsphase stattgefunden hat. Daher befanden sich in der Erhaltungsphase der Studien in beiden Armen sowohl Responder als auch Non-Responder, weshalb die Populationen mit denen in der Studie C13006 nicht mehr übereinstimmen. Um diesem Unterschied zu begegnen hat Takeda, soweit verfügbar, für Adalimumab nur die Daten der Responder indirekt mit den Vedolizumab-Daten verglichen. Takeda hat sich trotz des vom IQWiG angeführten Randomisierungsbruchs für dieses Vorgehen entschieden, da so eine Annäherung der Vergleichbarkeit der Verum-Arme für beide Wirkstoffe gewährleistet werden konnte und somit die vorhandene klinische Evidenz zu beiden Wirkstoffen bestmöglich im Sinne der Nutzenbewertung von Vedolizumab genutzt wurde. Für die Placebo-Arme war das nicht möglich, jedoch ist dies nach Auffassung von Takeda als konservativ zu sehen, da es eine Verzerrung zugunsten Adalimumab hervorruft: Werden nämlich die Non-Responder im Placebo-Arm mit berücksichtigt, werden	chenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher für Vedolizumab gegenüber Adalimumab durchgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert für Vedolizumab eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (Induktion und der Remissionserhalt: GEMINI I [C13006]), bei denen mindestens eine herkömmliche Therapie, einschließlich Kortikosteroide, Immunmodulatoren und/oder der TNFα-Antagonist Infliximab versagt haben. Als Begleitmedikation waren stabile Dosen oraler Aminosäurelyzylate, Kortikosteroide und/oder immunmodulatorischer Arzneimittel erlaubt. Die GEMINI I Studie wird vom pharmazeutischen Unternehmer zum Nachweis des Zusatznutzens sowohl für die Patientengruppe a) als auch b) herangezogen. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt drei placebokontrollierte Adalimumab-Studien bei der Durchführung des indirekten Vergleichs (Induktion: ULTRA 1; Induktion und Remissionserhalt: ULTRA 2, M10-447) für die Patientengruppe a). Für die Patientengruppe b) wird die ULTRA 2 Studie in den indirekten Vergleich eingeschlossen. Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet. Die Studiendesigns der vom pharmazeutischen Unterneh-

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Wirksamkeitsendpunkte im Placebo-Arm seltener erreicht und der Unterschied ist für die Wirksamkeitsendpunkte zwischen dem Verum-Arm und dem Placebo-Arm größer, als wenn nur die Responder berücksichtigt würden. Hinsichtlich der Sicherheitsauswertung führt die Definition der Safety Population in der Vedolizumab-Studie dazu, dass alle von Woche 0-66 unter Vedolizumab aufgetretenen UE den Ereignissen in mindestens vergleichbaren Auswertungspopulationen unter Adalimumab (Woche 0-52) gegenübergestellt werden, was demzufolge zur größtmöglichen UE-Rate unter Vedolizumab führt und ebenso als konservative Auswertung der Sicherheit zu verstehen ist. Die Tatsache, dass der indirekte Vergleich dennoch einen geringeren Schaden unter Vedolizumab und somit einen Zusatznutzen gegenüber Adalimumab mit dem Ausmaß beträchtlich offenbart, spricht für das überzeugende und möglicherweise sogar unterschätzte Sicherheitsprofil von Vedolizumab. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich in der Indikation Colitis ulcerosa ist geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens, der sich für Vedolizumab im Sinne eines geringeren Schadens abbildet: Vedolizumab bietet Anti-TNF-α-naiven Patienten mit Colitis ulcerosa einen Zusatznutzen aufgrund des geringeren Risikos für unerwünschte Ereignisse (Ausmaß des Zusatznutzens: gering) und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (Ausmaß des Zusatznutzens: beträchtlich).	mer im adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien und die daraus resultierenden Populationen sind nicht ausreichend ähnlich. Die Gesamtbehandlungsdauer der Studie C13006 betrug 52 Wochen und setzte sich aus einer Induktionsphase (Woche 0 bis 6) und einer Erhaltungsphase (Woche 6 bis 52) zusammen. In der Induktionsphase wurden zwei Kohorten untersucht. Die 1. Kohorte (n=374) stellt eine verblindete RCT dar, in der die Patienten in einem Verhältnis von 3 (Vedolizumab): 2 (Placebo) auf zwei Studienarme randomisiert wurden. Bei der 2. Kohorte (n=521) handelt es sich um einen weiteren offenen Studienarm, in dem die Patienten Vedolizumab erhielten. In die Erhaltungsphase wurden nur Patienten eingeschlossen, die in der Induktionsphase Vedolizumab erhielten (Vedolizumab-Arm der 1. Kohorte und 2. Kohorte) und ein definiertes Therapieansprechen zeigten („Responder“). Diese Patienten wurden erneut randomisiert und erhielten in einem Verhältnis von 1:1:1 Placebo, Vedolizumab aller 8 Wochen, Vedolizumab aller 4 Wochen. Diese Patienten wurden im indirekten Vergleich den Patienten der Adalimumab-Studien gegenübergestellt. Ein wesentlicher Unterschied der Adalimumab-Studien (ULTRA 2, M10-447) zur C13006 besteht darin, dass nach der Induktionsphase keine Randomisierung der Patienten – die ein

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. I.21, Z. 7ff	2. Ergänzende Darstellung der Sicherheitsendpunkte Anmerkung IQWiG: <i>Es ist zudem nicht nachvollziehbar, dass der pU für die unerwünschten Ereignisse die außerhalb der Zulassung behandelten Patienten in der Auswertung berücksichtigt (Vedolizumab alle 4 Wochen [siehe Studienarme 2 und 5 in Abbildung 3], Abschnitt I 2.3). Er begründet dies zwar damit, dass die Betrachtung der kombinierten Arme für „Sicherheitsendpunkte“ aufgrund der höheren Wirkstoffexposition als konservativ anzusehen sei (Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1). Seine Begründung ist allerdings unzureichend, da er für seine Annahme keine Daten vorlegt und bei anderen Endpunkten diese Patienten explizit aus der Analyse ausschließt. Allerdings ist durch die Art der Auswertung des pU die durch die Randomisierung erreichte Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen ohnehin aus mehreren Gründen nicht mehr gegeben. Daher ist davon auszugehen, dass systematische Unterschiede bezüglich bekannter und unbekannter Faktoren die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen maßgeblich verzerren. Für die adäquate Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches ist es notwendig, dass auf beiden Seiten des adjustierten indirekten Vergleichs Ergebnisse aus RCTs einfließen und die Randomisierung der betrachteten Studien aufrechterhalten bleibt [19].</i> <u>Stellungnahme Takeda:</u>	Therapieansprechen auf Adalimumab zeigten - für die Erhaltungsphase stattfand. Die Auswertung in den Studien ULTRA 2 und M10-447 umfasst somit die Induktions- und Erhaltungsphase (Woche 0 bis 52) sowie Daten aller Patienten (Responder und Patienten, die in der Induktionsphase nicht auf Adalimumab angesprochen hatten („Non-Responder“)). Die Population des Placebo-Arms der Adalimumab-Studien, der als Brückenkomparator dient, besteht ebenfalls aus Patienten, die ein Therapieansprechen zeigten sowie Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprachen (Responder und Non-Responder unter Placebo) und entspricht damit nicht der Population des Placebo-Arms der Vedolizumab-Studie. Dieser besteht ausschließlich aus Respondern (Vedolizumab-Responder aus der Induktionsphase), sodass die Population des gemeinsamen Brückenkomparators nicht vergleichbar ist. Der pharmazeutische Unternehmer verweist darauf, dass zum Teil auch Daten getrennt für Patienten vorliegen, die in der Induktionsphase ein Ansprechen auf Adalimumab („Responder“) zeigten. Daten für „Responder“ in den Adalimumab-Studien liegen allerdings nicht für den Placebo-Arm vor. Sofern nur aus einem Studienarm einer RCT eine bestimmte Population herangezogen wird (hier: Responder unter Adalimumab), wird die Randomisierung gebrochen. Zudem besteht weiterhin ein Unterschied in der Population des gemeinsamen Brückenkomparators (Placebo). Aus den unterschiedlichen Studiendesigns resultieren un-

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)
	Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgte entsprechend dem Protokoll der Studie C13006, das mit der EMA und der FDA abgestimmt war. Wie bereits im allgemeinen Teil dieser Stellungnahme ausgeführt, wurde durch die Kombination der randomisierten und der open-label Patienten eine Größe der Sicherheitspopulation erreicht, die die Entdeckung eines PML-Falles, insofern unter Vedolizumab ein Risiko hierfür bestünde, offenbaren würde. Die FDA forderte für die Beurteilung der Sicherheit unter Vedolizumab mindestens 3.000 Patienten mit Vedolizumab-Exposition, um dieses Risiko beurteilen zu können. Durch die umfassende Definition der Safety Population in den GEMINI Studien über alle Studienphasen und alle Studienarme hinweg wurde dieser Anforderung nachgekommen. Dass hierin auch open-label Patienten ausgewertet wurden, wurde in der Abwägung von Nutzen und Schaden im Rahmen der Zulassungsentscheidung akzeptiert. Laut Good Clinical Practice sind alle unerwünschten Ereignisse (UE) zunächst unabhängig von einer Kausalitätsbewertung zu erfassen und erst anschließend der Zusammenhang mit der Studienmedikation zu bewerten (Bundesministerium der Justiz, 2004), weshalb es nach Auffassung von Takeda keine plausible Begründung für die Annahme gibt, dass eine open-label-Kohorte für die Bewertung der Sicherheit ungeeignet wäre. Außerdem ist die Gegenüberstellung eines größeren Zeitraums, in dem UE aufgetreten sein können (Woche 0-66), und eines geringeren Zeitraums für die Beurteilung der Wirksamkeit (Woche 6-52) prinzipiell als konservativ zu bewerten. Diese Gegenüberstellung der Sicherheitsdaten wird im Dossier vorgenommen. Nach Auffassung von Takeda ist auch mit dieser Definition der Safety Population die Einstufung der beiden Studien GEMINI I und II als RCT gerechtfertigt, da jeweils randomisierte Vergleiche durchgeführt wurden – dies wurde durch die Zulassungsbehörden weder bei Vorlage der Studienprotokolle noch bei der eigenen wissenschaftlichen Bewer-	terschiedliche Populationen für die Erhaltungsphase. Eine ausreichende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Populationen ist allerdings eine Grundvoraussetzung für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs. Insgesamt sind die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien zu Vedolizumab vs. Placebo und Adalimumab vs. Placebo aufgrund ihrer Studiendesigns und den daraus resultierenden unterschiedlichen Populationen nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber Adalimumab für die <u>Patientengruppe a)</u> mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der Rate unerwünschter Ereignisse sowie der Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen im indirekten Vergleich. Neben der Tatsache, dass die Studien zum adjustierten indirekten Vergleich nicht ausreichend ähnlich sind, hat der pharmazeutische Unternehmer auch keine adäquate Analyse zu unerwünschten Ereignissen vorgelegt. In die Auswertung der unerwünschten Ereignisse zur Studie C13006 sind auch solche Patienten eingegangen, die nicht an der RCT zur Erhaltungsphase teilgenommen haben, d. h. dass in der Induktionsphase auch die nicht randomisierten Patienten aus dem offenen Vedolizumab-Arm (Kohorte 2) berücksichtigt wurden und in der Erhaltungsphase die mit

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tung der Studienergebnisse in Frage gestellt. Zur transparenten Darstellung der in den einzelnen Studienarmen der GEMINI I aufgetretenen unerwünschten Ereignisse werden diese hiermit nachgereicht: In der Induktionsphase unterschieden sich die beiden Vedolizumab-Arme nur dadurch, dass der Non-ITT-Arm unverblindet war. In diesem waren tendenziell höhere Raten an unerwünschten Ereignissen beobachtet worden [Tabelle 5, (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2014c)]. In der Gesamtstudienphase gingen unter Verum Patienten mit einer höheren Wirkstoffexposition und ebenfalls zum Teil unverblindet in die Analyse ein. Die Raten unerwünschter Ereignisse in diesen nicht zulassungskonform behandelten Patienten sind mit denen des zulassungsgemäßen Q8W-Arms vergleichbar [Tabelle 6, (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2014c)]. Tabelle 5: Vergleichende Darstellung der Raten für die Sicherheitsendpunkte in der Induktionsphase (Woche 0-6), aufgetrennt nach Studienarmen, Studie C13006	Vedolizumab behandelten Patienten unabhängig von ihrem Dosisregime (Vedolizumab alle 4 Wochen [offen oder randomisiert] bzw. alle 8 Wochen) gemeinsam ausgewertet und den Patienten mit einer Placebobehandlung (Patienten mit Placebo über Induktions- und Erhaltungsphase sowie Vedolizumab-Responder der Induktionsphase, die in der Erhaltungsphase Placebo bekamen) gegenüber gestellt wurden. Durch dieses Vorgehen wird die Randomisierung gebrochen. Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zu den Sicherheits- sowie auch zu Wirksamkeitsendpunkten beinhalten keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe a) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt. Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber Adalimumab für die <u>Patientengruppe b)</u> mit einer vergleichbaren Wirksamkeit im indirekten Vergleich und einem mit Placebo vergleichbaren Sicherheitsprofil für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der placebokontrollierten Studie.

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)																																																												
	<table><tr><th>Endpunkt</th><th>Population Anti-TNF-α</th><th>Placebo* n/N (%)</th><th>VDZ ITT n/N (%)</th><th>VDZ NonITT n/N (%)</th></tr><tr><td rowspan="2">Gesamtrate UE</td><td>-Naive</td><td>29/76 (38,2)</td><td>43/130 (33,1)</td><td>106/258 (41,1)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>39/63 (61,9)</td><td>41/82 (50,0)</td><td>123/222 (55,4)</td></tr><tr><td rowspan="2">Infektionen</td><td>-Naive</td><td>8/76 (10,5)</td><td>19/130 (14,6)</td><td>24/258 (9,3)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>13/63 (20,6)</td><td>11/82 (13,4)</td><td>40/222 (18,0)</td></tr><tr><td rowspan="2">Schwerwiegende UE</td><td>-Naive</td><td>8/76 (10,5)</td><td>0/130 (0,0)</td><td>11/258 (4,3)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>3/63 (4,8)</td><td>4/82 (4,9)</td><td>8/222 (3,6)</td></tr><tr><td rowspan="2">Schwere UE</td><td>-Naive</td><td>3/76 (3,9)</td><td>0/130 (0,0)</td><td>10/258 (3,9)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>4/63 (6,3)</td><td>4/82 (4,9)</td><td>8/222 (3,6)</td></tr><tr><td rowspan="2">UE mit Abbruch</td><td>-Naive</td><td>3/76 (3,9)</td><td>0/130 (0,0)</td><td>5/258 (1,9)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>2/63 (3,2)</td><td>0/82 (0,0)</td><td>3/222 (1,4)</td></tr><tr><td rowspan="2">HAHA</td><td>-Naive</td><td>2/76 (2,6)</td><td>1/130 (0,8)</td><td>9/258 (3,5)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>1/63 (1,6)</td><td>5/82 (6,1)</td><td>4/222 (1,8)</td></tr><tr><td colspan="5">HAHA: Humane Anti-Human-Antikörper; ITT: Intent-to-treat Population, TNF-α: Tumornekrosefaktor-α; UE: Unerwünschte Ereignisse; VDZ: Vedolizumab</td></tr></table> Tabelle 6: Vergleichende Darstellung der Raten für die Sicherheitsendpunkte über die Gesamtstudiendauer (Woche 0-66), aufgetrennt nach Studienarmen, Studie C13006	Endpunkt	Population Anti-TNF-α	Placebo* n/N (%)	VDZ ITT n/N (%)	VDZ NonITT n/N (%)	Gesamtrate UE	-Naive	29/76 (38,2)	43/130 (33,1)	106/258 (41,1)	-Versager	39/63 (61,9)	41/82 (50,0)	123/222 (55,4)	Infektionen	-Naive	8/76 (10,5)	19/130 (14,6)	24/258 (9,3)	-Versager	13/63 (20,6)	11/82 (13,4)	40/222 (18,0)	Schwerwiegende UE	-Naive	8/76 (10,5)	0/130 (0,0)	11/258 (4,3)	-Versager	3/63 (4,8)	4/82 (4,9)	8/222 (3,6)	Schwere UE	-Naive	3/76 (3,9)	0/130 (0,0)	10/258 (3,9)	-Versager	4/63 (6,3)	4/82 (4,9)	8/222 (3,6)	UE mit Abbruch	-Naive	3/76 (3,9)	0/130 (0,0)	5/258 (1,9)	-Versager	2/63 (3,2)	0/82 (0,0)	3/222 (1,4)	HAHA	-Naive	2/76 (2,6)	1/130 (0,8)	9/258 (3,5)	-Versager	1/63 (1,6)	5/82 (6,1)	4/222 (1,8)	HAHA: Humane Anti-Human-Antikörper; ITT: Intent-to-treat Population, TNF-α: Tumornekrosefaktor-α; UE: Unerwünschte Ereignisse; VDZ: Vedolizumab					trolierten Studie C13006. Die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien zu Vedolizumab vs. Placebo und Adalimumab vs. Placebo sind aufgrund ihrer Studiendesigns und den daraus resultierenden unterschiedlichen Populationen nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Daher sind Aussagen zum Zusatznutzen auf dieser Datengrundlage nicht möglich. Die placebokontrollierte Studie C13006 ist für eine vergleichende Betrachtung des Nebenwirkungsprofils von Adalimumab und Vedolizumab nicht geeignet. Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zu den Sicherheits- sowie auch zu Wirksamkeitsendpunkten beinhalten keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe b) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt. Für eine vergleichende Aussage zum Zusatznutzen von
Endpunkt	Population Anti-TNF-α	Placebo* n/N (%)	VDZ ITT n/N (%)	VDZ NonITT n/N (%)																																																														
Gesamtrate UE	-Naive	29/76 (38,2)	43/130 (33,1)	106/258 (41,1)																																																														
	-Versager	39/63 (61,9)	41/82 (50,0)	123/222 (55,4)																																																														
Infektionen	-Naive	8/76 (10,5)	19/130 (14,6)	24/258 (9,3)																																																														
	-Versager	13/63 (20,6)	11/82 (13,4)	40/222 (18,0)																																																														
Schwerwiegende UE	-Naive	8/76 (10,5)	0/130 (0,0)	11/258 (4,3)																																																														
	-Versager	3/63 (4,8)	4/82 (4,9)	8/222 (3,6)																																																														
Schwere UE	-Naive	3/76 (3,9)	0/130 (0,0)	10/258 (3,9)																																																														
	-Versager	4/63 (6,3)	4/82 (4,9)	8/222 (3,6)																																																														
UE mit Abbruch	-Naive	3/76 (3,9)	0/130 (0,0)	5/258 (1,9)																																																														
	-Versager	2/63 (3,2)	0/82 (0,0)	3/222 (1,4)																																																														
HAHA	-Naive	2/76 (2,6)	1/130 (0,8)	9/258 (3,5)																																																														
	-Versager	1/63 (1,6)	5/82 (6,1)	4/222 (1,8)																																																														
HAHA: Humane Anti-Human-Antikörper; ITT: Intent-to-treat Population, TNF-α: Tumornekrosefaktor-α; UE: Unerwünschte Ereignisse; VDZ: Vedolizumab																																																																		

* Anmerkung zur Bezeichnung „Placebo“: Es wurde bei ca. 90 % (C13006) bzw. 82 % (C13007) und 76 % (C13011) der eingeschlossenen Patienten eine patientenindividuelle So-ckeltherapie ihrer Grunderkrankung bestehend aus Glukokortikoiden, Immunsuppressiva und/oder 5-Aminosalizylaten verabreicht (siehe Vedolizumab Dossier Modul 4A S. 87, Tabelle 4-16, und Modul 4B S. 92), so dass auch die Patienten unter „Placebo“ nicht ohne Therapie blieben.

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)																																																																										
	<table><tr><th>Endpunkt</th><th>Population Anti-TNF-α</th><th>VDZQ8 ITT n/N (%)</th><th>VDZQ4 ITT n/N (%)</th><th>VDZQ4 NonITT n/N (%)</th></tr><tr><td rowspan="2">Gesamtrate UE</td><td>-Naive</td><td>53/72 (73,6)</td><td>55/73 (75,3)</td><td>120/164 (73,2)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>42/43 (97,7)</td><td>34/40 (85,0)</td><td>157/183 (85,8)</td></tr><tr><td rowspan="2">Infektionen</td><td>-Naive</td><td>31/72 (43,1)</td><td>30/73 (41,1)</td><td>55/164 (33,5)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>28/43 (65,1)</td><td>20/40 (50,0)</td><td>81/183 (44,3)</td></tr><tr><td rowspan="2">Schwerwiegende UE</td><td>-Naive</td><td>6/72 (8,3)</td><td>4/73 (5,5)</td><td>18/164 (11,0)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>4/43 (9,3)</td><td>5/40 (12,5)</td><td>35/183 (19,1)</td></tr><tr><td rowspan="2">Schwere UE</td><td>-Naive</td><td>5/72 (6,9)</td><td>6/73 (8,2)</td><td>12/164 (7,3)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>2/43 (4,7)</td><td>3/40 (7,5)</td><td>33/183 (18,0)</td></tr><tr><td rowspan="2">UE mit Abbruch</td><td>-Naive</td><td>3/72 (4,2)</td><td>1/73 (1,4)</td><td>12/164 (7,3)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>4/43 (9,3)</td><td>3/40 (7,5)</td><td>10/183 (5,5)</td></tr><tr><td rowspan="2">HAHA</td><td>-Naive</td><td>2/72 (2,8)</td><td>2/73 (2,7)</td><td>5/164 (3,0)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>1/43 (2,3)</td><td>1/40 (2,5)</td><td>13/183 (7,1)</td></tr><tr><td colspan="5"></td></tr><tr><th>Endpunkt</th><th>Population Anti-TNF-α</th><th colspan="2">Placebo[†] ITT n/N (%)</th><th>Placebo* NonITT n/N (%)</th></tr><tr><td rowspan="2">Gesamtrate UE</td><td>-Naive</td><td colspan="2">64/79 (81,0)</td><td>57/76 (75,0)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td colspan="2">34/38 (89,5)</td><td>53/63 (84,1)</td></tr></table>	Endpunkt	Population Anti-TNF-α	VDZQ8 ITT n/N (%)	VDZQ4 ITT n/N (%)	VDZQ4 NonITT n/N (%)	Gesamtrate UE	-Naive	53/72 (73,6)	55/73 (75,3)	120/164 (73,2)	-Versager	42/43 (97,7)	34/40 (85,0)	157/183 (85,8)	Infektionen	-Naive	31/72 (43,1)	30/73 (41,1)	55/164 (33,5)	-Versager	28/43 (65,1)	20/40 (50,0)	81/183 (44,3)	Schwerwiegende UE	-Naive	6/72 (8,3)	4/73 (5,5)	18/164 (11,0)	-Versager	4/43 (9,3)	5/40 (12,5)	35/183 (19,1)	Schwere UE	-Naive	5/72 (6,9)	6/73 (8,2)	12/164 (7,3)	-Versager	2/43 (4,7)	3/40 (7,5)	33/183 (18,0)	UE mit Abbruch	-Naive	3/72 (4,2)	1/73 (1,4)	12/164 (7,3)	-Versager	4/43 (9,3)	3/40 (7,5)	10/183 (5,5)	HAHA	-Naive	2/72 (2,8)	2/73 (2,7)	5/164 (3,0)	-Versager	1/43 (2,3)	1/40 (2,5)	13/183 (7,1)						Endpunkt	Population Anti-TNF-α	Placebo [†] ITT n/N (%)		Placebo* NonITT n/N (%)	Gesamtrate UE	-Naive	64/79 (81,0)		57/76 (75,0)	-Versager	34/38 (89,5)		53/63 (84,1)	Vedolizumab gegenüber den TNF-alpha-Antagonisten sind aussagekräftige Daten erforderlich. Eine direkt vergleichende Studie liegt nicht vor. Die in den Placebostudien mit Vedolizumab beobachteten Effektstärken sind bei der Gruppe der „TNF-alpha Versager“ geringer ausgeprägt als bei „Patienten mit Versagen der konventionellen Therapie“*. Darüber hinaus sind die vorliegenden eher kurzfristigen Studiendaten zu Vedolizumab insbesondere auch zur Einschätzung potentieller Langzeitriskiken des Wirkstoffs Vedolizumab, auch im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, noch nicht aussagekräftig.
Endpunkt	Population Anti-TNF-α	VDZQ8 ITT n/N (%)	VDZQ4 ITT n/N (%)	VDZQ4 NonITT n/N (%)																																																																												
Gesamtrate UE	-Naive	53/72 (73,6)	55/73 (75,3)	120/164 (73,2)																																																																												
	-Versager	42/43 (97,7)	34/40 (85,0)	157/183 (85,8)																																																																												
Infektionen	-Naive	31/72 (43,1)	30/73 (41,1)	55/164 (33,5)																																																																												
	-Versager	28/43 (65,1)	20/40 (50,0)	81/183 (44,3)																																																																												
Schwerwiegende UE	-Naive	6/72 (8,3)	4/73 (5,5)	18/164 (11,0)																																																																												
	-Versager	4/43 (9,3)	5/40 (12,5)	35/183 (19,1)																																																																												
Schwere UE	-Naive	5/72 (6,9)	6/73 (8,2)	12/164 (7,3)																																																																												
	-Versager	2/43 (4,7)	3/40 (7,5)	33/183 (18,0)																																																																												
UE mit Abbruch	-Naive	3/72 (4,2)	1/73 (1,4)	12/164 (7,3)																																																																												
	-Versager	4/43 (9,3)	3/40 (7,5)	10/183 (5,5)																																																																												
HAHA	-Naive	2/72 (2,8)	2/73 (2,7)	5/164 (3,0)																																																																												
	-Versager	1/43 (2,3)	1/40 (2,5)	13/183 (7,1)																																																																												
Endpunkt	Population Anti-TNF-α	Placebo [†] ITT n/N (%)		Placebo* NonITT n/N (%)																																																																												
Gesamtrate UE	-Naive	64/79 (81,0)		57/76 (75,0)																																																																												
	-Versager	34/38 (89,5)		53/63 (84,1)																																																																												

[‡] Anmerkung zur Bezeichnung „Placebo“: Es wurde bei ca. 90 % (C13006) bzw. 82 % (C13007) und 76 % (C13011) der eingeschlossenen Patienten eine patientenindividuelle So-ckeltherapie ihrer Grunderkrankung bestehend aus Glukokortikoiden, Immunsuppressiva und/oder 5-Aminosalizylaten verabreicht (siehe Vedolizumab Dossier Modul 4A S. 87, Tabelle 4-16, und Modul 4B S. 92), so dass auch die Patienten unter „Placebo“ nicht ohne Therapie blieben.

* Assessment report Entyvio®; EMA/CHMP/676643/2013 (Seite 127)

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)																																			
	<table><tr><td rowspan="2">Infektionen</td><td>-Naive</td><td>31/79 (39,2)</td><td>20/76 (26,3)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>16/38 (42,1)</td><td>24/63 (38,1)</td></tr><tr><td rowspan="2">Schwerwiegende UE</td><td>-Naive</td><td>14/79 (17,7)</td><td>12/76 (15,8)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>5/38 (13,2)</td><td>7/63 (11,1)</td></tr><tr><td rowspan="2">Schwere UE</td><td>-Naive</td><td>8/79 (10,1)</td><td>8/76 (10,5)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>5/38 (13,2)</td><td>9/63 (14,3)</td></tr><tr><td rowspan="2">UE mit Abbruch</td><td>-Naive</td><td>9/79 (11,4)</td><td>12/76 (15,8)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>6/38 (15,8)</td><td>5/63 (7,9)</td></tr><tr><td rowspan="2">HAHA</td><td>-Naive</td><td>13/79 (16,5)</td><td>3/76 (3,9)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>8/38 (21,1)</td><td>2/63 (3,2)</td></tr></table> HAHA: Humane Anti-Human-Antikörper; ITT: Intent-to-treat Population, TNF-α: Tumornekrosefaktor-α; UE: Unerwünschte Ereignisse; VDZ: Vedolizumab				Infektionen	-Naive	31/79 (39,2)	20/76 (26,3)	-Versager	16/38 (42,1)	24/63 (38,1)	Schwerwiegende UE	-Naive	14/79 (17,7)	12/76 (15,8)	-Versager	5/38 (13,2)	7/63 (11,1)	Schwere UE	-Naive	8/79 (10,1)	8/76 (10,5)	-Versager	5/38 (13,2)	9/63 (14,3)	UE mit Abbruch	-Naive	9/79 (11,4)	12/76 (15,8)	-Versager	6/38 (15,8)	5/63 (7,9)	HAHA	-Naive	13/79 (16,5)	3/76 (3,9)	-Versager	8/38 (21,1)	2/63 (3,2)	
Infektionen	-Naive	31/79 (39,2)	20/76 (26,3)																																					
	-Versager	16/38 (42,1)	24/63 (38,1)																																					
Schwerwiegende UE	-Naive	14/79 (17,7)	12/76 (15,8)																																					
	-Versager	5/38 (13,2)	7/63 (11,1)																																					
Schwere UE	-Naive	8/79 (10,1)	8/76 (10,5)																																					
	-Versager	5/38 (13,2)	9/63 (14,3)																																					
UE mit Abbruch	-Naive	9/79 (11,4)	12/76 (15,8)																																					
	-Versager	6/38 (15,8)	5/63 (7,9)																																					
HAHA	-Naive	13/79 (16,5)	3/76 (3,9)																																					
	-Versager	8/38 (21,1)	2/63 (3,2)																																					
<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Studie C13006 ist mit ihrem mit den Zulassungsbehörden abgestimmten Studiendesign einschließlich der Definition der Auswertungspopulationen für die Nutzenbewertung von Vedolizumab als geeignet zu bewerten. Die Definition der Safety Population in den Zulassungsstudie C13006 (GEMINI I) ermöglicht die umfassende Bewertung des Sicherheitsrisikos unter Vedolizumab und ist als Datengrundlage für den durchgeführten indirekten Vergleich geeignet. In Bezug auf den indirekten Vergleich in Colitis ulcerosa ist die Betrachtung der gesamten Studienpopulation (N=895 Patienten, Woche 0-66) zur Beurteilung der Sicherheit unter Vedolizumab als mindestens ver-																																								

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)
	gleichbar zu den Populationen der Adalimumab-Studien (ULTRA 2 und M10-447 jeweils Woche 0-52 ohne Re-Randomisierung) und aufgrund des längeren Erfassungszeitraums von Woche 0-66 tendenziell zuungunsten Vedolizumab zu verstehen. Die Tatsache, dass der indirekte Vergleich dennoch einen geringeren Schaden und somit ein Zusatznutzen gegenüber Adalimumab mit dem Ausmaß beträchtlich offenbart, zeigt den Zusatznutzen von Vedolizumab aufgrund des geringeren Schadens.	
Bezug auf S. I.21, Z. 7ff	II. Morbus Crohn 1. Ergänzende Darstellung der Sicherheitsendpunkte Da für die Studie C13007 (GEMINI II) in der Indikation Morbus Crohn die Auswertung der Sicherheitsendpunkte analog zu der Auswertung bei Colitis ulcerosa erfolgte, stellt Takeda im Folgenden auch für die Morbus Crohn-Studien C13007 und C13011 die Sicherheitsendpunkte getrennt nach Behandlungsarm dar [Tabelle 7, Tabelle 8, (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2014d; Millennium Pharmaceuticals Inc., 2014e; Millennium Pharmaceuticals Inc., 2014f)]. Wie im Abschnitt zu Colitis ulcerosa erläutert, erfolgte die Auswertung der Sicherheitsendpunkte in der Studie C13007 (GEMINI II) entsprechend dem mit den Zulassungsbehörden EMA und FDA abgestimmten Studienprotokoll. Aus denselben Gründen, die bereits für die Studie C13006 angeführt wurden, ist nicht davon auszugehen, dass es dadurch zu Verzerrungen zugunsten von Vedolizumab kommt. Vielmehr wurde durch die Kombination der randomisierten und der open-label Patienten eine Größe der Sicherheitspopulation erreicht, die die Entdeckung auch	<u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Morbus Crohn</u> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vedolizumab in der Indikation Morbus Crohn wie folgt bewertet: c) Für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. d) Für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzu-

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)																																																													
	seltener unerwünschter Ereignisse ermöglicht. Die Raten unerwünschter Ereignisse in diesen nicht zulassungskonform behandelten Patienten sind mit denen des zulassungsgemäßen Arms mit 8-wöchentlicher Gabe vergleichbar. Tabelle 7: Vergleichende Darstellung der Raten für die Sicherheitsendpunkte in der Induktionsphase (C13007: Woche 0-6, C13011: Woche 0-22), aufgetrennt nach Studienarmen, Studien C13007 und C13011 <table><tr><th>Studie</th><th>Endpunkt</th><th>Population Anti-TNF-α</th><th>Placebo* n/N (%)</th><th>VDZ ITT n/N (%)</th><th>VDZ NonITT n/N (%)</th></tr><tr><td rowspan="12">13007</td><td rowspan="2">Gesamtrate UE</td><td>-Naive</td><td>40/76 (52,6)</td><td>48/109 (44,0)</td><td>101/241 (41,9)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>46/70 (65,7)</td><td>73/105 (69,5)</td><td>302/470 (64,3)</td></tr><tr><td rowspan="2">Infektionen</td><td>-Naive</td><td>11/76 (14,5)</td><td>16/109 (14,7)</td><td>29/241 (12,0)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>14/70 (20,0)</td><td>19/105 (18,1)</td><td>89/470 (18,9)</td></tr><tr><td rowspan="2">Schwerwiegende UE</td><td>-Naive</td><td>3/76 (3,9)</td><td>6/109 (5,5)</td><td>12/241 (5,0)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>6/70 (8,6)</td><td>11/105 (10,5)</td><td>38/470 (8,1)</td></tr><tr><td rowspan="2">Schwere UE</td><td>-Naive</td><td>3/76 (3,9)</td><td>4/109 (3,7)</td><td>7/241 (2,9)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>6/70 (8,6)</td><td>15/105 (14,3)</td><td>47/470 (10,0)</td></tr><tr><td rowspan="2">UE mit Abbruch</td><td>-Naive</td><td>1/76 (1,3)</td><td>3/109 (2,8)</td><td>5/241 (2,1)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>8/70 (11,4)</td><td>5/105 (4,8)</td><td>18/470 (3,8)</td></tr><tr><td rowspan="2">HAHA</td><td>-Naive</td><td>2/76 (2,6)</td><td>3/109 (2,8)</td><td>3/241 (1,2)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>0/70 (0,0)</td><td>0/105 (0,0)</td><td>13/470 (2,8)</td></tr></table>	Studie	Endpunkt	Population Anti-TNF-α	Placebo* n/N (%)	VDZ ITT n/N (%)	VDZ NonITT n/N (%)	13007	Gesamtrate UE	-Naive	40/76 (52,6)	48/109 (44,0)	101/241 (41,9)	-Versager	46/70 (65,7)	73/105 (69,5)	302/470 (64,3)	Infektionen	-Naive	11/76 (14,5)	16/109 (14,7)	29/241 (12,0)	-Versager	14/70 (20,0)	19/105 (18,1)	89/470 (18,9)	Schwerwiegende UE	-Naive	3/76 (3,9)	6/109 (5,5)	12/241 (5,0)	-Versager	6/70 (8,6)	11/105 (10,5)	38/470 (8,1)	Schwere UE	-Naive	3/76 (3,9)	4/109 (3,7)	7/241 (2,9)	-Versager	6/70 (8,6)	15/105 (14,3)	47/470 (10,0)	UE mit Abbruch	-Naive	1/76 (1,3)	3/109 (2,8)	5/241 (2,1)	-Versager	8/70 (11,4)	5/105 (4,8)	18/470 (3,8)	HAHA	-Naive	2/76 (2,6)	3/109 (2,8)	3/241 (1,2)	-Versager	0/70 (0,0)	0/105 (0,0)	13/470 (2,8)	reichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung: Es liegen für beide Patientengruppen keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V auch keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Für die <u>Patientengruppe c)</u> wird die Anerkennung eines Zusatznutzens von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beansprucht. Es liegen insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patienten-
Studie	Endpunkt	Population Anti-TNF-α	Placebo* n/N (%)	VDZ ITT n/N (%)	VDZ NonITT n/N (%)																																																										
13007	Gesamtrate UE	-Naive	40/76 (52,6)	48/109 (44,0)	101/241 (41,9)																																																										
		-Versager	46/70 (65,7)	73/105 (69,5)	302/470 (64,3)																																																										
	Infektionen	-Naive	11/76 (14,5)	16/109 (14,7)	29/241 (12,0)																																																										
		-Versager	14/70 (20,0)	19/105 (18,1)	89/470 (18,9)																																																										
	Schwerwiegende UE	-Naive	3/76 (3,9)	6/109 (5,5)	12/241 (5,0)																																																										
		-Versager	6/70 (8,6)	11/105 (10,5)	38/470 (8,1)																																																										
	Schwere UE	-Naive	3/76 (3,9)	4/109 (3,7)	7/241 (2,9)																																																										
		-Versager	6/70 (8,6)	15/105 (14,3)	47/470 (10,0)																																																										
	UE mit Abbruch	-Naive	1/76 (1,3)	3/109 (2,8)	5/241 (2,1)																																																										
		-Versager	8/70 (11,4)	5/105 (4,8)	18/470 (3,8)																																																										
	HAHA	-Naive	2/76 (2,6)	3/109 (2,8)	3/241 (1,2)																																																										
		-Versager	0/70 (0,0)	0/105 (0,0)	13/470 (2,8)																																																										

* Anmerkung zur Bezeichnung „Placebo“: Es wurde bei ca. 90 % (C13006) bzw. 82 % (C13007) und 76 % (C13011) der eingeschlossenen Patienten eine patientenindividuelle Sockeltherapie ihrer Grunderkrankung bestehend aus Glukokortikoiden, Immunsuppressiva und/oder 5-Aminosalizylaten verabreicht (siehe Vedolizumab Dossier Modul 4A S. 87, Tabelle 4-16, und Modul 4B S. 92), so dass auch die Patienten unter „Placebo“ nicht ohne Therapie blieben.

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)																																																					
	<table><tr><th>Studie</th><th>Endpunkt</th><th>Population Anti-TNF-α</th><th>Placebo* n/N (%)</th><th>VDZ n/N (%)</th></tr><tr><td rowspan="12">13011</td><td rowspan="2">Gesamtrate UE</td><td>-Naive</td><td>22/50 (44,0)</td><td>24/51 (47,1)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>102/157 (65,0)</td><td>94/158 (59,5)</td></tr><tr><td rowspan="2">Infektionen</td><td>-Naive</td><td>7/50 (14,0)</td><td>8/51 (15,7)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>29/157 (18,5)</td><td>31/158 (19,6)</td></tr><tr><td rowspan="2">Schwerwiegende UE</td><td>-Naive</td><td>2/50 (4,0)</td><td>6/51 (11,8)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>14/157 (8,9)</td><td>8/158 (5,1)</td></tr><tr><td rowspan="2">Schwere UE</td><td>-Naive</td><td>1/50 (2,0)</td><td>5/51 (9,8)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>10/157 (6,4)</td><td>10/158 (6,3)</td></tr><tr><td rowspan="2">UE mit Abbruch</td><td>-Naive</td><td>2/50 (4,0)</td><td>2/51 (3,9)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>6/157 (3,8)</td><td>2/158 (1,3)</td></tr><tr><td rowspan="2">HAHA</td><td>-Naive</td><td>0/50 (0,0)</td><td>1/51 (2,0)</td></tr><tr><td>-Versager</td><td>3/157 (1,9)</td><td>2/158 (1,3)</td></tr><tr><td colspan="5">HAHA: Humane Anti-Human-Antikörper; ITT: Intent-to-treat Population, TNF-α: Tumornekrosefaktor-α; UE: Unerwünschte Ereignisse; VDZ: Vedolizumab</td></tr></table> Tabelle 8: Vergleichende Darstellung der Raten für die Sicherheitsendpunkte über die Gesamtstudiendauer (Woche 0-66), aufgetrennt nach Studienarmen, Studie C13007	Studie	Endpunkt	Population Anti-TNF-α	Placebo* n/N (%)	VDZ n/N (%)	13011	Gesamtrate UE	-Naive	22/50 (44,0)	24/51 (47,1)	-Versager	102/157 (65,0)	94/158 (59,5)	Infektionen	-Naive	7/50 (14,0)	8/51 (15,7)	-Versager	29/157 (18,5)	31/158 (19,6)	Schwerwiegende UE	-Naive	2/50 (4,0)	6/51 (11,8)	-Versager	14/157 (8,9)	8/158 (5,1)	Schwere UE	-Naive	1/50 (2,0)	5/51 (9,8)	-Versager	10/157 (6,4)	10/158 (6,3)	UE mit Abbruch	-Naive	2/50 (4,0)	2/51 (3,9)	-Versager	6/157 (3,8)	2/158 (1,3)	HAHA	-Naive	0/50 (0,0)	1/51 (2,0)	-Versager	3/157 (1,9)	2/158 (1,3)	HAHA: Humane Anti-Human-Antikörper; ITT: Intent-to-treat Population, TNF-α: Tumornekrosefaktor-α; UE: Unerwünschte Ereignisse; VDZ: Vedolizumab					tengruppe c) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt. Für die <u>Patientengruppe d)</u> begründet der pharmazeutische Unternehmer den Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Ergebnisse zweier randomisierter, doppelblinder, placebo-kontrollierter Studien (Induktion und Remissionserhalt: GEMINI II [C13007]; Induktion: GEMINI III [C13011]). Die placebokontrollierten Studien sind für eine vergleichende Betrachtung der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils von Vedolizumab und den TNF-alpha-Antagonisten nicht geeignet. Die in den Placebostudien mit Vedolizumab beobachteten Effektstärken sind überwiegend gering ausgeprägt. Eine direkt vergleichende Studie liegt nicht vor. Auch eine geringere Wirksamkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann aufgrund der vorgelegten Studiendaten nicht ausgeschlossen werden[‡]. Darüber hinaus sind die vorliegenden eher kurzfristigen Studiendaten zu Vedolizumab insbesondere auch zur Einschätzung potentieller Langzeitriskien des Wirkstoffs Vedolizumab, auch
Studie	Endpunkt	Population Anti-TNF-α	Placebo* n/N (%)	VDZ n/N (%)																																																			
13011	Gesamtrate UE	-Naive	22/50 (44,0)	24/51 (47,1)																																																			
		-Versager	102/157 (65,0)	94/158 (59,5)																																																			
	Infektionen	-Naive	7/50 (14,0)	8/51 (15,7)																																																			
		-Versager	29/157 (18,5)	31/158 (19,6)																																																			
	Schwerwiegende UE	-Naive	2/50 (4,0)	6/51 (11,8)																																																			
		-Versager	14/157 (8,9)	8/158 (5,1)																																																			
	Schwere UE	-Naive	1/50 (2,0)	5/51 (9,8)																																																			
		-Versager	10/157 (6,4)	10/158 (6,3)																																																			
	UE mit Abbruch	-Naive	2/50 (4,0)	2/51 (3,9)																																																			
		-Versager	6/157 (3,8)	2/158 (1,3)																																																			
	HAHA	-Naive	0/50 (0,0)	1/51 (2,0)																																																			
		-Versager	3/157 (1,9)	2/158 (1,3)																																																			
HAHA: Humane Anti-Human-Antikörper; ITT: Intent-to-treat Population, TNF-α: Tumornekrosefaktor-α; UE: Unerwünschte Ereignisse; VDZ: Vedolizumab																																																							

* Anmerkung zur Bezeichnung „Placebo“: Es wurde bei ca. 90 % (C13006) bzw. 82 % (C13007) und 76 % (C13011) der eingeschlossenen Patienten eine patientenindividuelle So- ckeltherapie ihrer Grunderkrankung bestehend aus Glukokortikoiden, Immunsuppressiva und/oder 5-Aminosalizylaten verabreicht (siehe Vedolizumab Dossier Modul 4A S. 87, Tabelle 4-16, und Modul 4B S. 92), so dass auch die Patienten unter „Placebo“ nicht ohne Therapie blieben.

[‡] Assessment report Entyvio®; EMA/CHMP/676643/2013 (Seite 127, 128)

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)
	Endpunkt	Population Anti-TNF-α	VDZQ8 ITT n/N (%)	VDZQ4 ITT n/N (%)	VDZQ4 Non-ITT n/N (%)	im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, noch nicht aussagekräftig. Daher sind Aussagen zum Zusatznutzen auf dieser Daten- grundlage nicht möglich. Die in den Placebostudien mit Vedolizumab beobachteten Effektstärken sind überwiegend gering ausgeprägt. Auch eine geringere Wirksamkeit ge- genüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann auf- grund der vorgelegten Studiendaten nicht ausgeschlossen werden Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertun- gen zu den Sicherheitsendpunkten beinhalten keinen Ver- gleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe d) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizum- ab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.
	Gesamtrate UE	-Naive	52/66 (78,8)	56/71 (78,9)	115/142 (81,0)	
		-Versager	78/82 (95,1)	70/77 (90,9)	300/338 (88,8)	
	Infektionen	-Naive	25/66 (37,9)	32/71 (45,1)	46/142 (32,4)	
		-Versager	43/82 (52,4)	38/77 (49,4)	159/338 (47,0)	
	Schwerwiegende UE	-Naive	11/66 (16,7)	17/71 (23,9)	38/142 (26,8)	
		-Versager	14/82 (17,1)	7/77 (9,1)	98/338 (29,0)	
	Schwere UE	-Naive	5/66 (7,6)	9/71 (12,7)	27/142 (19,0)	
		-Versager	9/82 (11,0)	8/77 (10,4)	88/338 (26,0)	
	UE mit Abbruch	-Naive	4/66 (6,1)	7/71 (9,9)	21/142 (14,8)	
		-Versager	7/82 (8,5)	2/77 (2,6)	44/338 (13,0)	
	HAHA	-Naive	2/66 (3,0)	0/71 (0,0)	3/142 (2,1)	
		-Versager	3/82 (3,7)	0/77 (0,0)	25/338 (7,4)	
	Endpunkt	Population Anti-TNF-α	Placebo* ITT n/N (%)		Placebo* Non-ITT n/N (%)	
	Gesamtrate UE	-Naive	54/71 (76,1)		58/76 (76,3)	
		-Versager	70/78 (89,7)		58/70 (82,9)	
	Infektionen	-Naive	22/71 (31,0)		27/76 (35,5)	

* Anmerkung zur Bezeichnung „Placebo“: Es wurde bei ca. 90 % (C13006) bzw. 82 % (C13007) und 76 % (C13011) der eingeschlossenen Patienten eine patientenindividuelle Sozkeltherapie ihrer Grunderkrankung bestehend aus Glukokortikoiden, Immunsuppressiva und/oder 5-Aminosalizylaten verabreicht (siehe Vedolizumab Dossier Modul 4A S. 87, Tabelle 4-16, und Modul 4B S. 92), so dass auch die Patienten unter „Placebo“ nicht ohne Therapie blieben.

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)
		-Versager	41/78 (52,6)	30/70 (42,9)	
Schwerwiegende UE	-Naive	11/71 (15,5)	6/76 (7,9)		
	-Versager	12/78 (15,4)	16/70 (22,9)		
Schwere UE	-Naive	9/71 (12,7)	7/76 (9,2)		
	-Versager	15/78 (19,2)	19/70 (27,1)		
UE mit Abbruch	-Naive	8/71 (11,3)	3/76 (3,9)		
	-Versager	6/78 (7,7)	10/70 (14,3)		
HAHA	-Naive	11/71 (15,5)	2/76 (2,6)		
	-Versager	10/78 (12,8)	0/70 (0,0)		
HAHA: Humane Anti-Human-Antikörper; ITT: Intent-to-treat Population, TNF-α: Tumornekrosefaktor-α; UE: Unerwünschte Ereignisse; VDZ: Vedolizumab					
<u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die Studie C13007 ist mit ihrem mit den Zulassungsbehörden abgestimmten Studiendesign einschließlich der Definition der Auswertungspopulationen für die Nutzenbewertung von Vedolizumab als geeignet zu bewerten. Die Definition der Safety Population in der Zulassungsstudie C13007 (GEMINI II) ermöglicht in Zusammenschau mit den Sicherheitsdaten aus der Induktionsstudie C13011 (GEMINI III) die umfassende Bewertung des Sicherheitsrisikos unter Vedolizumab, womit eine breite Datengrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens in der Morbus Crohn-Population der Anti-TNF-α-Versager vorliegt.					

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. I.16, Zeilen 1-12 (Colitis ulcerosa) S. II.9 Zeilen 1-12 (Morbus Crohn)	III. <u>Weitere Anmerkungen mit Bezug auf beide Indikationen</u> 1. Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientenpopulation der Anti-TNF-α-Versager, beide Indikationen Anmerkung IQWiG: <i>Es ist zu beachten, dass bei Versagen der Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor ein Wechsel auf einen anderen TNF-α-Inhibitor oder eine Dosisanpassung möglich ist. Gemäß Zulassung soll eine Behandlung mit dem jeweiligen TNF-α-Inhibitor nach einer bestimmten Art von Therapieversagen nicht fortgesetzt bzw. sorgfältig überdacht werden [1,2].</i> <i>Der pU wählt für beide Teilpopulationen Adalimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Aus den oben genannten Gründen deckt diese Auswahl für Patienten mit anti-TNF-α-Versagen die relevanten Konstellationen nicht vollständig ab (Patienten, die mit Adalimumab vorbehandelt waren und gemäß Zulassung nicht mehr mit Adalimumab behandelt werden sollen).</i> <i>Die vorliegende Nutzenbewertung wird für anti-TNF-α-naive Patienten gegenüber Adalimumab durchgeführt, für Patienten mit anti-TNF-α-Versagen gegenüber Adalimumab oder Infliximab.</i> <u>Stellungnahme Takeda:</u> Für Adalimumab-vorbehandelte Patienten liegen keine klinischen Daten für eine nachfolgende Infliximab-Therapie vor, so dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Infliximab in dieser Patientengruppe nicht untersucht ist. Demzufolge gibt es keine Datenbasis, gegenüber der ein Vergleich mit den entsprechenden Patienten aus den Vedolizumab-Studien mög-	Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen. 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.

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)
	lich gewesen wäre. Insbesondere Patienten mit Primärversagen auf TNF-α-Inhibitoren gelten als schwer behandelbar, und randomisierte kontrollierte klinische Studien mit TNF-α-Inhibitoren in dieser Population fehlen bisher (Yanai und Hanauer, 2011). In die Studien mit Vedolizumab wurden hingegen in beiden Indikationen Patienten auch mit primärem Therapieversagen auf TNF-α-Inhibitoren eingeschlossen. Wie bereits der G-BA während des Beratungsgesprächs angemerkt hat, liegen für Anti-TNF-α-Versager aktuell keine einheitlichen Behandlungsempfehlungen vor, und insbesondere Patienten, die bereits auf mehrere Anti-TNF-α-Behandlungen versagt haben oder ein primäres Therapieversagen zeigten, befinden sich in einer schwierigen Therapiesituation. Speziell für diese Patientengruppe stellt Entyvio® derzeit die einzige zugelassene medikamentöse Therapieoption dar, um in klinische Remission zu gelangen und damit die <i>ultima ratio</i> der Therapie – die operative Darmresektion mit ihren zahlreichen Risiken und Komplikationen – möglichst zu vermeiden. Die Ausführung des IQWiG zum Absetzen einer Behandlung mit TNF-α-Inhibitoren bei Therapieversagen untermauert den hohen therapeutischen Bedarf an neuen Präparaten in den Populationen der Anti-TNF-α-Versager beider zugelassener Anwendungsgebiete von Entyvio® und impliziert damit einen Zusatznutzen von Vedolizumab. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.27 Z. 10 – S. I.28 Z. 18 (Colitis ulcerosa) S. II.20 Z. 5 – S. II.21 Z. 3 (Morbus Crohn)	2. <u>Kostenberechnungen</u> Anmerkung IQWiG: <i>Vedolizumab, Adalimumab und Infliximab sind kontinuierlich zu verabreichen. Für Vedolizumab und Infliximab gibt der pU an, dass im ersten Jahr 8 Infusionen und in Folgejahren 6 Infusionen notwendig sind. Letzteres lässt sich nicht nachvollziehen, da bei einer Verabreichung im 8-Wochen-Rhythmus von 6,5 Infusionen in den Folgejahren auszugehen ist [2,15]. [...]</i> <i>Des Weiteren stellt der pU eine Patientengruppe dar, die nach nachlassendem Ansprechen ein kürzeres Behandlungsintervall benötigt. Dies wird nicht berücksichtigt, da es sich um eine spezielle Patientengruppe handelt. [...]</i> <i>Infliximab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht (5 mg/kg). Der pU rechnet beispielhaft mit Werten wie 60 kg und 130 kg. Das Institut schlägt dagegen vor, mit dem Durchschnittsgewicht von 75,6 kg aus dem Mikrozensus 2009 zu rechnen und den Verwurf zu betrachten [26]. [...]</i> <i>Die Angaben des pU zu den Kosten von Vedolizumab und Adalimumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2014 wieder. Die Kosten von Infliximab weichen allerdings von der Lauer-Taxe ab (4409,45 € nach pU versus 4357,67 € nach Lauer-Taxe für Kosten nach Abzug der Rabatte). [...]</i> <i>Der pU gibt gemäß Fachinformationen an, dass zusätzlich Kosten für eine intravenöse Infusion bei Vedolizumab und Infliximab anfallen. Jedoch beziffert er nicht die Höhe dieser Kosten. Das Institut veranschlagt zusätzlich Kosten in Höhe von 50,85 € (Zusatzpauschalen für Beobach-</i>	Für die Jahrestherapiekosten wird auf den Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss verwiesen. Generell bleiben initiale Induktionsschemata, für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 75,6 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Darmerkrankungen über dem Durchschnittswert von 75,6 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

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. I.32 Tabelle 7 (Colitis ulcerosa), s.a. S. II.25	tung und Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden, EBM-Ziffer 01510) für Vedolizumab und Infliximab bei den ersten beiden Infusionen im ersten Jahr. Für Vedolizumab beziffert das Institut ab der dritten Infusion im ersten Jahr Kosten in Höhe von 5,77 € (Infusion, EBM-Ziffer 02100). Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient <table><tr><th>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th><th>Bezeichnung der Patientengruppe</th><th>Jahrestherapie- kosten pro Patient in €</th><th>Kommentar</th></tr><tr><td>Vedolizumab</td><td>erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf</td><td>28 428,26^a</td><td>Das Institut beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Vedolizumab auf 32 625,76 € im ersten Jahr und auf 26 435,18 € in Folgejahren.</td></tr><tr><td>Adalimumab</td><td>konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonisten unzureichend angesprochen haben,</td><td>21 364,52^a</td><td>Das Institut beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Adalimumab auf 25 492,70 € im ersten Jahr und auf 21 380,97 € in Folgejahren.</td></tr><tr><td>Infliximab</td><td>nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen</td><td>18 519,71^{a,b}</td><td>Das Institut beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Infliximab auf 28 295,89 €^c im ersten Jahr und auf 22 990,41 €^c in Folgejahren.</td></tr></table> a: Angaben des pU bezogen auf Folgejahre b: bei einem angenommenen Körpergewicht von 60 kg c: bei einem angenommenen Körpergewicht von 75,6 kg GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer Stellungnahme Takeda:	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €	Kommentar	Vedolizumab	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf	28 428,26 ^a	Das Institut beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Vedolizumab auf 32 625,76 € im ersten Jahr und auf 26 435,18 € in Folgejahren.	Adalimumab	konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonisten unzureichend angesprochen haben,	21 364,52 ^a	Das Institut beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Adalimumab auf 25 492,70 € im ersten Jahr und auf 21 380,97 € in Folgejahren.	Infliximab	nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen	18 519,71 ^{a,b}	Das Institut beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Infliximab auf 28 295,89 € ^c im ersten Jahr und auf 22 990,41 € ^c in Folgejahren.	
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €	Kommentar															
Vedolizumab	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf	28 428,26 ^a	Das Institut beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Vedolizumab auf 32 625,76 € im ersten Jahr und auf 26 435,18 € in Folgejahren.															
Adalimumab	konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonisten unzureichend angesprochen haben,	21 364,52 ^a	Das Institut beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Adalimumab auf 25 492,70 € im ersten Jahr und auf 21 380,97 € in Folgejahren.															
Infliximab	nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen	18 519,71 ^{a,b}	Das Institut beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Infliximab auf 28 295,89 € ^c im ersten Jahr und auf 22 990,41 € ^c in Folgejahren.															

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)
Tabelle 6 (Morbus Crohn)	Takeda schließt sich dem IQWiG an, dass die Anzahl der Infusionen für die Folgejahre mit jeweils 6,5 berechnet werden sollten, da aufgrund der 8-wöchentlichen Applikation alternierend Folgejahre mit 6 als auch mit 7 Infusionen anfallen. Nach Auffassung von Takeda bildet das Vorgehen des IQWiG, nur die Normaldosierung für die Kostenberechnung zugrunde zu legen und die jeweilige Form der Dosisescalation unberücksichtigt zu lassen, die als zVT benannten Therapieoptionen nur unvollständig ab. Der G-BA bestätigte im Beratungsgespräch ausdrücklich, dass eine zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit Anti-TNF-α-Versagen auch darin bestehen kann, eine Dosisintensivierung des Wirkstoffs vorzunehmen, unter dessen Behandlung der Therapieerfolg nicht ausreichend war. Das IQWiG folgt dieser Festlegung bei der Diskussion der zVT und benennt seinerseits ebenfalls die Dosiserhöhung als optionale zVT. Es ist daher für Takeda nicht nachzuvollziehen, warum sich dies nicht auch in den IQWiG-eigenen Kostenberechnungen wiederfindet. In diesem Punkt weicht das IQWiG somit von der Vorgabe des G-BA hinsichtlich der zVT ab. Die Begründung, die der G-BA für Bestimmung der zVT-im Beratungsgespräch vom 12. Februar 2014 angeführt hat, lässt den Rückschluss zu, dass der Vedolizumab-Gabe in 8-wöchentlicher Dosierung sowohl bei Colitis ulcerosa als auch zur Behandlung des Morbus Crohn eine dosiseskalierte Gabe mit Adalimumab oder Infliximab als zVT gegenüberzustellen sei (G-BA, 2014). Demzufolge darf die Kostenberechnung der zVT die dosisintensivierten Schemata nach Auffassung von Takeda nicht ausklammern. Da die Behandlungskosten für Infliximab entsprechend des Körpergewichts berechnet werden müssen, ist das ausgewählte Gewicht insofern maßgeblich für den zugrunde gelegten Verbrauch, als dass neue Vials (á	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	100 mg Infliximab) angebrochen werden müssen. Bei Betrachtung der Normdosierung von 5 mg/kg Infliximab fallen bei Patienten bis 60 kg je Infusion ein Verbrauch von 3 Vials an, bei einem Körpergewicht von 61 - 80 kg fallen jeweils 4 Vials an und bei einem Körpergewicht von 81 - 100 kg fallen jeweils 5 Vials mit den entsprechenden Arzneimittelkosten an. Es ist daher nach Auffassung von Takeda für dieses Dosierungsschema nicht maßgeblich, ob als Berechnungsgrundlage das Durchschnittsgewicht von 75,6 kg aus dem Mikrozensus 2009 zugrunde gelegt wird oder das im Dossier dargestellte mittlere Körpergewicht eines CED-Patienten von 76,06 kg (Colitis ulcerosa) bzw. 73,83 kg (Morbus Crohn), da jeweils 4 Vials à 100 mg angebrochen werden müssen. Dasselbe gilt analog für den Fall, dass eine Dosisescalation der Infliximab-Therapie auf 10 mg/kg Körpergewicht erforderlich wird: Sowohl bei dem vom IQWiG verwendeten Durchschnittsgewicht von 75,6 kg als auch bei den vom pU benannten Durchschnittswerten müssen 8 Vials à 100 mg Infliximab angebrochen werden, woraus sich die mittleren Kosten für die beiden Dosierungsschemata errechnen lassen. Vor diesem Hintergrund schließt sich Takeda dem IQWiG insofern an, als dass für die Berechnung der Infliximab-Kosten ein Körpergewicht von 75,6 kg zugrunde gelegt wird. Die durch das IQWiG geforderte Berücksichtigung der zusätzlich anfallenden Kosten (Infusionskosten) ist im Grundsatz für Takeda nachvollziehbar, jedoch vom IQWiG unvollständig dargestellt. So ist laut Fachinformation von Infliximab (Remicade®) bei jeder Infusion eine Infusionsdauer von 2 Stunden vorgesehen, zuzüglich 1-2 Stunden Nachbeobachtungszeit. Während bei „sorgfältig ausgewählten Patienten“ die Dauer der eigentlichen Infusion auf mindestens 1 Stunde verkürzt werden darf, trifft dies auf die Nachbeobachtungsperiode nicht zu, so dass für Infliximab für jede Infusion die Zusatzpauschale für die Beobachtung und Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden, EBM-Ziffer 01510, über 50,85 € an-	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zusetzen ist (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2014; MSD, 2014). Vedolizumab ist gemäß der Fachinformation über einen Zeitraum von 30 Minuten zu infundieren, und nur für die ersten beiden Infusionen wird eine Nachbeobachtungsperiode von jeweils 2 Stunden empfohlen. Die benannte Zusatzpauschale über 50,85 € fällt demnach bei Behandlung mit Vedolizumab nur für die ersten beiden Anwendungen an, da für alle weiteren Infusionen eine Nachbeobachtung von nur etwa 1 Stunde empfohlen wird und diese Zusatzpauschale hier daher nicht zur Anwendung kommt. Wie bereits korrekt vom IQWiG angemerkt wurde, fällt für alle nachfolgenden Vedolizumab-Infusionen jeweils die Zusatzpauschale für Infusionen mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten, EBM-Ziffer 02100, über 5,77 € an (Takeda, 2014). Bei der Beschreibung der Kostenherleitung geht das IQWiG nicht darauf ein, dass die zusätzlichen Kosten für die Infusion und Nachbeobachtung für Infliximab für jede Infusion anfallen, was nach Ansicht von Takeda ein unvollständiges Bild der erforderlichen Leistungen gibt. Da diese jedoch in den Berechnungen des IQWiG bereits berücksichtigt wurden, ergibt sich an dieser Stelle kein Änderungsbedarf. Für Adalimumab fallen keine zusätzlichen Kosten an, da es subkutan appliziert wird. Die für die Nachberechnung der Jahrestherapiekosten (JTK) zugrunde liegenden Arzneimittelpreise wurden aus der Lauer-Fischer-Taxe mit Stand 15.10.2014 entnommen, wobei keine Änderung gegenüber den Preisangaben aus dem Dossier zu verzeichnen war. Insofern widerspricht Takeda der Anmerkung des IQWiG, dass die Kosten für Infliximab nicht korrekt der Lauer-Fischer-Taxe entnommen worden waren. Unter Berücksichtigung der Infusionskosten entstehen für die Behandlung mit Vedolizumab im ersten Jahr (2 Infusionen à 300 mg jeweils zzgl. EBM-Ziffer 01510, über 50,85 € und 6 Infusionen à 300 mg jeweils zzgl.	

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)																														
	EBM-Ziffer 02100, über 5,77 €) Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 32.625,76 €. In den Folgejahren entstehen unter Behandlung mit Vedolizumab (6,5 Infusionen à 300 mg jeweils zzgl. EBM-Ziffer 02100, über 5,77 €) Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 26.435,18 €. Die Nachberechnung seitens Takeda bestätigt die IQWiG-eigenen Berechnungen sowohl für Vedolizumab als auch für die jeweilige Normdosierung der zVT Infliximab und Adalimumab. Letztere sind jedoch gemäß der zVT-Festlegung des G-BA entgegen der Berechnung des IQWiG um die dosisintensivierten Schemata zu ergänzen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Jahrestherapiekosten (JTK) für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind gemäß der zVT-Festlegung des G-BA um die dosisintensivierten Schemata zu ergänzen: Tabelle 9: Jahrestherapiekosten der vom G-BA als zVT bestimmten dosiseskalierten Behandlungsschemata <table><tr><th colspan="5">Jahrestherapiekosten der zVT im ersten Behandlungsjahr</th></tr><tr><th>Wirkstoff</th><th>Dosierungsschema</th><th>Behandlungen pro Jahr</th><th>Zusätzliche Kosten (Infusionskosten)</th><th>JTK je Patient</th></tr><tr><td>Infliximab*</td><td>10 mg/kg KG</td><td>8</td><td>8x 50,85 € EBM-Ziffer 01510</td><td>49.212,70 €</td></tr><tr><td>Adalimumab</td><td>Nach Induktion: Jede Woche</td><td>50</td><td>entfällt</td><td>44.406,63 €</td></tr></table> <table><tr><th colspan="5">Jahrestherapiekosten in den folgenden Behandlungsjahren</th></tr><tr><td>Infliximab*</td><td>10 mg/kg KG</td><td>6,5</td><td>6,5x 50,85 € EBM-Ziffer 01510</td><td>39.985,32 €</td></tr></table>	Jahrestherapiekosten der zVT im ersten Behandlungsjahr					Wirkstoff	Dosierungsschema	Behandlungen pro Jahr	Zusätzliche Kosten (Infusionskosten)	JTK je Patient	Infliximab*	10 mg/kg KG	8	8x 50,85 € EBM-Ziffer 01510	49.212,70 €	Adalimumab	Nach Induktion: Jede Woche	50	entfällt	44.406,63 €	Jahrestherapiekosten in den folgenden Behandlungsjahren					Infliximab*	10 mg/kg KG	6,5	6,5x 50,85 € EBM-Ziffer 01510	39.985,32 €	
Jahrestherapiekosten der zVT im ersten Behandlungsjahr																																
Wirkstoff	Dosierungsschema	Behandlungen pro Jahr	Zusätzliche Kosten (Infusionskosten)	JTK je Patient																												
Infliximab*	10 mg/kg KG	8	8x 50,85 € EBM-Ziffer 01510	49.212,70 €																												
Adalimumab	Nach Induktion: Jede Woche	50	entfällt	44.406,63 €																												
Jahrestherapiekosten in den folgenden Behandlungsjahren																																
Infliximab*	10 mg/kg KG	6,5	6,5x 50,85 € EBM-Ziffer 01510	39.985,32 €																												

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)
	Adalimumab	Nach Induktion: Jede Woche	52	entfällt	42.761,94 €	
	* Es wurde, dem IQWiG in seiner Bewertung folgend, ein mittleres Körpergewicht von 75,6 kg zugrunde gelegt. EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; JTK: Jahrestherapiekosten, KG: Körpergewicht					
S. I.26, Z.2-7 (Colitis ulcerosa) s.a. S. II.19, Z. 2-7 (Morbus Crohn)	3. Patientenzahlen Anmerkung IQWiG: <i>Ad 1) Aufgrund der wenigen verfügbaren Daten ist die Erhebung der Größe der Zielpopulation aus Sekundärdaten nachvollziehbar. Jedoch wird die Analyse weder ausführlich noch transparent im Dossier (Modul 3 A) beschrieben. So ist unklar, auf wie viele Versicherte sich die Analyse bezieht. Darüber hinaus wird nicht beschrieben, welche Falldefinition zugrunde liegt. Nichtsdestotrotz ist die Einschätzung der Anzahl der erwachsenen Patienten mit Colitis ulcerosa in Deutschland in der Größenordnung plausibel.</i> <u>Stellungnahme Takeda:</u> Das IQWiG kritisiert eine mangelnde Transparenz der für die Berechnung der Patientenzahlen herangezogenen Analyse der Krankenkassendaten der AOK. Die Methodik ist dem in Modul 5 enthaltenen Bericht, damals als unvollständige Entwurfsversion beigefügt, zu entnehmen. Die Anzahl der Versicherten ist der Tabelle 3-11 des Moduls 3A (Colitis ulcerosa) sowie der Tabelle 3-12 des Moduls 3B (Morbus Crohn) zu entnehmen (Takeda GmbH, 2014a). Es wurde jeweils der Versicherten-Volldatensatz der AOK Hessen, der 1,147 Mio. Versicherten umfasst,					Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die Angaben zur Anzahl der Patienten entsprechen den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3A und Modul 3B des Dossiers. Die Erhebung der Größe der Zielpopulation basiert auf Sekundärdaten (Daten der AOK Hessen, Daten der BARMER GEK). Die Ableitung der Patientenzahlen beinhaltet zwei Annahmen; eine Extrapolation der in den Sekundärdaten 2011 erhobenen Prävalenz an Morbus Crohn bzw. an Colitis ulcerosa erkrankten Patienten auf eine Prävalenzschätzung für 2014; Anteil an erwachsenen Patienten mit mittelschwerem/r bis schwerem/r aktiven/r Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Das vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Verhältnis von 20 % (Versagen einer Therapie

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)
	zugrunde gelegt. Da zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers nur eine vorläufige Version des Berichts vorlag, reicht Takeda im Rahmen der Stellungnahme den Abschlussbericht ergänzend mit ein (Hein et al., 2014). Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass mit dieser eigens von Takeda beauftragten Versorgungsforschungsanalyse die aktuellsten Daten zur Versorgungssituation in der Zielpopulation von Vedolizumab in beiden Indikationen erhoben wurden, und diese daher auch für die Bestimmung der Populationsgröße relevant sind. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine. Die im Dossier und in der Nutzenbewertung des IQWiG übereinstimmend aufgeführten Patientenzahlen bilden die Größe der Zielpopulation von Vedolizumab bestmöglich ab.	mit einem TNF-alpha-Antagonisten) und 80 % (Versagen einer konventionellen Therapie) wird nicht übernommen. In der für diese Annahme zugrunde gelegten Arbeit von Ben-Horin et al., 2014 variieren die angegebenen Größenordnungen stark. Die Herleitung der Angaben in der Publikation ist nicht transparent dargestellt. Eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kann daraus nicht abgeleitet werden. Aus der Vorgehensweise und den Annahmen des pharmazeutischen Unternehmers resultiert eine hohe Unsicherheit.
S. I.8, Z. 9-12, S. I.17, Z. 17-34 (Colitis ulcerosa), s.a. S. II.4, Z. 28-30, S.II.10, Z. 1-20	4. Berücksichtigung von Induktionsstudien in der Nutzenbewertung Anmerkung IQWiG: <i>Der pU führt Analysen separat für die Induktions- und Erhaltungsphase durch. Da für die Nutzenbewertung eine Mindeststudiendauer von insgesamt 1 Jahr als sinnvoll erachtet wird, sind die Auswertungen, die alleine auf der Induktionsphase beruhen für die Nutzenbewertung allerdings nicht relevant. [...]</i> <i>Den Verzicht auf eine Mindeststudiendauer begründet der pU damit, dass die Studiendauern abhängig davon variierten, ob es sich um eine Induktionsstudie oder Erhaltungsstudie handele.</i>	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

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)
(Morbus Crohn)	<i>Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Aus der Fachinformation zu Vedolizumab geht hervor, dass Vedolizumab für die Langzeittherapie der chronischen Erkrankung Colitis ulcerosa gedacht ist [15]. Zudem wird gemäß den Empfehlungen der europäischen Zulassungsbehörde zur Entwicklung neuer Arzneimittel für die Behandlung von Colitis ulcerosa für die in der Indikation eingesetzten Arzneimittel für die Induktionsphase eine Studiendauer von mindestens 8 Wochen (bzw. abhängig von den pharmakodynamischen Eigenschaften) und für die Erhaltungsphase eine Studiendauer von mindestens 12 Monaten empfohlen [17]. In Anlehnung an die Empfehlungen der europäischen Zulassungsbehörde wird für die vorliegende Nutzenbewertung eine Mindeststudiendauer von insgesamt 1 Jahr als sinnvoll erachtet.</i> <i>Eine alleinige Betrachtung der Induktionsphase wird nicht als sinnvoll erachtet, da ein kurzfristiges Ansprechen keine ausreichenden Informationen für eine angemessene Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet einer chronischen Erkrankung, wie der Colitis ulcerosa, liefert. Dass die Erhebung des kurzfristigen Ansprechens im Verlauf der Induktionsphase grundsätzlich sinnvoll ist, wird dadurch nicht infrage gestellt. Sie kann Informationen liefern, die ggf. für die Interpretation der Ergebnisse zur Erhaltungsphase wichtig sein können.</i> <u>Stellungnahme Takeda:</u> Takeda stimmt dem IQWiG nicht zu, dass Auswertungen, die alleine auf der Induktionsphase beruhen, für die Nutzenbewertung nicht relevant sind. Zudem ist die Anmerkung des IQWiG, dass die „Erhebung des kurzfristigen Ansprechens im Verlauf der Induktionsphase sinnvoll ist“ und für die Interpretation der Daten wichtige Ergebnisse liefern kann, in	

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)
	diesem Zusammenhang widersprüchlich. Die EMA empfiehlt in beiden Indikationsgebieten die Untersuchung von Induktions- und Erhaltungsphasen im Rahmen von klinischen Studien (CHMP, 2007; CHMP, 2008a; CHMP, 2008b). Der G-BA hat mit Bezug auf die Empfehlung der EMA und die bestehende Studienlage während des Beratungsgesprächs auf einer getrennten Darstellung der Induktions- und Erhaltungsphasen bestanden (G-BA, 2014). Dieser Empfehlung seitens des G-BA wurde im Dossier durch Takeda gefolgt und für alle Endpunkte sowohl Daten zu Woche 6 und zu Woche 52 (bzw. Woche 66 für die Sicherheit) separat präsentiert. Durch die Einschränkung der einzuschließenden Studien auf solche mit einer Studiendauer von mindestens einem Jahr würden zudem reine Induktionsstudien sowohl auf Seiten von Vedolizumab als auch auf Seiten von Adalimumab ausgeschlossen werden. Dies hätte für die vorliegende Nutzenbewertung zur Folge gehabt, dass die Morbus Crohn-Studie C13011 (GEMIMI III) keinen Eingang in die zu bewertenden Studiendaten zu Vedolizumab gefunden hätte, die jedoch als eine der drei Zulassungsstudien maßgebliche klinische Evidenz insbesondere zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit vorherigem Versagen auf TNF-α-Inhibitoren beinhaltet. Die Aussage des IQWiG, dass die Interpretation der Daten aus den Induktionsphasen sinnvoll ist und wichtige Ergebnisse liefern kann, wird demnach von Takeda befürwortet. Studien mit Induktions- und Erhaltungsphasen können durch die Daten aus reinen Induktionsstudien ergänzt werden, unter Umständen sind auch Meta-Analysen möglich, die die Evidenzsicherheit für die Induktionsphasen erhöhen können. Werden die Induktionsstudien von vornherein ausgeschlossen, geht wichtige Evidenz verloren.	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine Mindeststudiendauer bei der Informationsbeschaffung anzulegen, ist demnach nach Auffassung von Takeda nicht angemessen, da dadurch die verfügbare klinische Evidenz beschnitten wird. Die EMA-Empfehlung hinsichtlich einer mindestens 12-monatigen Studiendauer, die das IQWiG für seine Argumentation aufgreift, wird durch die Hinzunahme von Induktionsstudien zum betrachteten Studienpool nicht in Frage gestellt. In diesem Zusammenhang reicht Takeda die getrennte Darstellung der Studiendaten der Studien C13007 und C13011 (Morbus Crohn) nach, die vom G-BA im Nachgang zur Dossiereinreichung erbeten wurden. Diese Daten sind einschließlich der Meta-Analysen und Forest Plots im angehängten Dokument im Rahmen dieser Stellungnahme mitgeliefert (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2014e; Millennium Pharmaceuticals Inc., 2014f; Takeda GmbH, 2014b). Die meta-analytische Auswertung der Induktionsphase der beiden Morbus Crohn-Studien C13007 und C13011 ergab geringe Abweichungen gegenüber den im Dossier gezeigten gepoolten Induktionsdaten, die im Zusammenhang mit den Ergebnisdarstellungen separat diskutiert werden. In der Gesamtschau bildet die gepoolte Auswertung die klinischen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab in der Induktionsbehandlung weder systematisch zugunsten noch zuungunsten Vedolizumab ab. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>	Für die <u>Patientengruppe d)</u> begründet der pharmazeutische Unternehmer den Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Ergebnisse zweier randomisierter, doppelblinder, placebo-kontrollierter Studien (Induktion und Remissionserhalt: GEMINI II [C13007]; Induktion: GEMINI III [C13011]). Die placebokontrollierten Studien sind für eine vergleichende Betrachtung der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils von Vedolizumab und den TNF-alpha-Antagonisten nicht geeignet. Die in den Placebostudien mit Vedolizumab beobachteten Effektstärken sind überwiegend gering ausgeprägt. Eine direkt vergleichende Studie liegt nicht vor. Auch eine geringere Wirksamkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann aufgrund der vorgelegten Studiendaten nicht ausgeschlossen werden*. Darüber hinaus sind die vorliegenden eher kurzfristigen Studiendaten zu Vedolizumab insbesondere auch zur Einschätzung po-

* Assessment report Entyvio®; EMA/CHMP/676643/2013 (Seite 127, 128)

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)
	Die von Takeda durchgeführte Informationsbeschaffung ohne Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer ist angemessen und führt zum Einschluss aller verfügbaren klinischen Evidenz zu Vedolizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab. Mit diesem Vorgehen werden auch die Induktionsstudien C13011 (GEMINI III), die als eine der drei Zulassungsstudien zu Vedolizumab maßgebliche klinische Evidenz, insbesondere zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit vorherigem Versagen auf TNF-α-Inhibitoren umfasst, sowie die Adalimumab-Studie ULTRA 1 in die Nutzenbewertung eingeschlossen.	tentieller Langzeitriskanten des Wirkstoffs Vedolizumab, auch im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, noch nicht aussagekräftig. Daher sind Aussagen zum Zusatznutzen auf dieser Datengrundlage nicht möglich. Die in den Placebostudien mit Vedolizumab beobachteten Effektstärken sind überwiegend gering ausgeprägt. Auch eine geringere Wirksamkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann aufgrund der vorgelegten Studiendaten nicht ausgeschlossen werden Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zu den Sicherheitsendpunkten beinhalten keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe d) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Literaturverzeichnis

- [1] Baert, F., Vande Casteele, N., Tops, S., et al. 2014. Prior response to infliximab and early serum drug concentrations predict effects of adalimumab in ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*.
- [2] Bundesministerium der Justiz. 2004. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V). Ausfertigungsdatum 09.08.2004. Stand: Zuletzt geändert durch Art. 8 G v. 19.10.2012 | 2192. Verfügbar: https://www.medizin.uni-tuebingen.de/ethik_kommission/page/formulare/gcp_vo.pdf [Aufgerufen am 03.11.2014].
- [3] CHMP. 2006a. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of ulcerative colitis - Draft. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003215.pdf [Aufgerufen am 03.11.2014].
- [4] CHMP. 2006b. Concept paper on the revision of the CHMP points to consider on clinical investigation of medicinal products for the management of Crohn's disease. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003183.pdf [Aufgerufen am 03.11.2014].
- [5] CHMP. 2007. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's disease - Draft. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003214.pdf [Aufgerufen am 03.11.2014].
- [6] CHMP. 2008a. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of ulcerative colitis. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003266.pdf [Aufgerufen am 03.11.2014].
- [7] CHMP. 2008b. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's disease. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003265.pdf [Aufgerufen am 03.11.2014].
- [8] Dignass, A., Preiss, J. C., Aust, D. E., et al. 2011. Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 49, 1276-341.
- [9] EMeA 2006. Scientific Advice MLN0002.
- [10] FDA 2008a. Memorandum of meeting minutes of the meeting between representatives of Millennium Pharmaceuticals and the FDA on June 5, 2008 to discuss pivotal studies that support the proposed IBD program for MLN0002.
- [11] FDA 2008b. Meeting minutes of the teleconference on MLN0002 between representatives of Millennium Pharmaceuticals and the FDA on September 26, 2008 that addressed three outstanding action items from the Type B meeting held on June 5, 2008.
- [12] G-BA 2014. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderungen 2013-B-126; 2013-B-127. Vedolizumab zur Behandlung des Morbus Crohn; Vedolizumab zur Behandlung der Colitis Ulcerosa.

- [13] Hein, R., Köster, I., Küpper-Nybelen, J., et al. 2014. Abschlussbericht Takeda Pharma Vertrieb GmbH - Epidemiologie, Versorgung und Kostenschätzung für Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.
- [14] Hiroz, P., Vavricka, S. R., Fournier, N., et al. 2014. Analysis of TNF-antagonist switch over time and associated risk factors in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Scand J Gastroenterol*, 49, 1207-18.
- [15] IQWiG. 2013. Allgemeine Methoden Version 4.1 vom 28.11.2013. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf [Aufgerufen am 03.11.2014].
- [16] Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2014. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2014. Verfügbar: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2014.pdf [Aufgerufen am 04.11.2014].
- [17] Millennium Pharmaceuticals Inc. 2014a. Zusatzanalysen der Mayo-Subscores zur Studie C13006 - A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by Vedolizumab (MLN0002) in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis. .
- [18] Millennium Pharmaceuticals Inc. 2014b. Zusatzanalysen zur Studie C13006: Table 14.1.1.12AM Categorization of patients by worst prior treatment failure - Safety population.
- [19] Millennium Pharmaceuticals Inc. 2014c. Zusatzanalysen zur Studie C13006 - A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by Vedolizumab (MLN0002) in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis.
- [20] Millennium Pharmaceuticals Inc. 2014d. Zusatzanalysen zu den Studien C13007 - A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease und C13011 - A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction of Clinical Response and Remission by Vedolizumab in Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease.
- [21] Millennium Pharmaceuticals Inc. 2014e. Zusatzanalysen Induktion zur Studie C13007 - A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease.
- [22] Millennium Pharmaceuticals Inc. 2014f. Zusatzanalysen Induktion zur Studie C13011 - A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction of Clinical Response and Remission by Vedolizumab in Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease.
- [23] MSD. 2014. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittles) REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 03.11.2014].
- [24] Preiß, J. C., Bokemeyer, B., Buhr, H. J., et al. 2014. Aktualisierte S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des M. Crohn" 2014. AWMF Registriernummer: 021-004. Stand: 01/2014. Verfügbar: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-004I_S3_Morbus_Crohn_Diagnostik_Therapie_2014-09.pdf [Aufgerufen am 03.11.2014].

- [25] Sandborn, W. J., Van Assche, G., Reinisch, W., et al. 2012. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 142, 257-65.e3.
- [26] Suzuki, Y., Motoya, S., Hanai, H., et al. 2014. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *Journal of gastroenterology*, 49, 283-94.
- [27] Takeda. 2014. Fachinformation ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 03.11.2014].
- [28] Takeda GmbH. 2014a. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Vedolizumab (Entyvio®). Stand: 10.07.2014. Verfügbar: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/125/> [Aufgerufen am 03.11.2014].
- [29] Takeda GmbH 2014b. Getrennte Darstellung und Meta-Analysen der Induktionsdaten der Studien C13007 und C13011.
- [30] Yanai, H. & Hanauer, S. B. 2011. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *The American journal of gastroenterology*, 106, 685-98.

5.2 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	28. Oktober 2014
Stellungnahme zu	Vedolizumab/ Entyvio®
Stellungnahme von	<i>AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG</i> Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Inhalt der Stellungnahme:</u> 1. Vorbemerkung 2. Kommentare zu Aussagen in Bezug auf die Fachinformation von HUMIRA® a. Allgemeine Aussagen b. Aussagen zu Kontraindikationen c. Aussagen zur Häufigkeit von Nebenwirkungen 3. Kommentare zur Darstellung von Studien zu HUMIRA® a. Darstellung der Zulassungsstudie Ultra 1 b. Darstellung der Zulassungsstudie Ultra 2 4. Stellungnahme zu medizinischen Aussagen a. Wirkmechanismus b. Aussage zur geringeren Immunogenität c. Mortalität bei älteren Patienten d. Eingeschränkte Wirksamkeit e. Therapiedauer 5. Kommentare zur Methodik	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. <u>Vorbemerkung:</u> Die Behandlung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist vorrangig eine medikamentöse Therapie, die das Ziel verfolgt, die Entzündungsaktivität einzudämmen, eine nachhaltige Remission zu erreichen und damit die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Ein großer Teil der CED-Patienten ist zusätzlich mit verschiedenen körperlichen, psychischen und sozialen Problemen konfrontiert; oft ergeben sich zudem erhebliche Auswirkungen in den Bereichen Ausbildung, Beruf, Partnerschaft und Sexualität. Aus gesundheitsökonomischer Sicht ist außerdem die eingeschränkte Arbeitsfähigkeit der Patienten von Bedeutung. Die therapeutischen Behandlungsoptionen für Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen haben sich gewandelt, insbesondere durch die Biologika konnten die therapeutischen Möglichkeiten erweitert werden. Denn alle Biologika greifen gezielt in Entzündungsprozesse des Körpers ein. Zusammen mit der konventionellen Therapie, die sich auf Kortikosteroide und Immunsuppressiva stützt, wird es möglich, die Beschwerden der meisten Patienten auf ein Minimum zu senken und die Prognose zu verbessern. Trotz der therapeutischen Erfolge erreichen manche Patienten mit den verfügbaren Medikamenten keine Ruhephase ihrer Erkrankung bzw. die verfügbaren Therapien werden nicht vertragen. Diese Patienten haben weiterhin einen erheblichen Leidensdruck. Wir begrüßen deshalb ausdrücklich neue therapeutische Optionen für diese Indikationen. Unsere hier vorgenommenen Kommentare beziehen sich in erster Linie, neben formalen und methodischen Aspekten, auf die von Takeda ge-	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
troffenen Aussagen zur Wirksamkeit, dem Wirkmechanismus und Immunogenität, der Therapiedauer sowie vergleichenden Aussagen zur Sicherheit der Therapien. Hier ist uns zunächst die Feststellung wichtig, dass chronisch-entzündliche Darmerkrankungen nicht nur eine auf den Darm beschränkte Erkrankungen sind, sondern es sich um Systemerkrankungen handelt (intestinale und extraintestinale Manifestationen). Deshalb stellen wir die Relevanz der sog. „Darmspezifität“ von Vedolizumab zur Diskussion. Kritisch hinterfragen wir auch die im Dossier getätigte Aussage, TNF-α-Antagonisten stellten eine zeitlich begrenzte Therapieoption dar. Diese Aussage ist nicht evidenzbasiert und entspricht auch nicht den Empfehlungen der nationalen und internationalen Fachgesellschaften. Hier finden sich keine generellen Empfehlungen für eine Begrenzung der Therapiedauer. Diese sollte vielmehr unter Berücksichtigung individueller Risiken erfolgen. Patienten mit Risiken für Folgeschübe nach Beschwerdefreiheit frühzeitig zu identifizieren, ist Thema der andauernden wissenschaftlichen Debatte und aktueller Forschung; ebenso die Frage, unter welchen Voraussetzungen ein „Exit“, also ein Aussetzen einer Biologikatherapie, erfolgreich sein könnte. Schließlich stimmen wir mit dem IQWiG ausdrücklich dahingehend überein, dass ein indirekter Vergleich der RCTs von Adalimumab und Vedolizumab anhand der vorgelegten Daten nicht möglich und daher unzulässig ist. Dies betrifft insbesondere auch die Frage nach der möglichen Sicherheit beider Therapien.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. <u>Kommentare zu Aussagen in Bezug auf die Fachinformation von HUMIRA®</u> a. Allgemeine Aussagen 1. <u>Aussage Takeda im Modul 2, S. 17:</u> „Adalimumab und Infliximab sind weiterhin zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist (AbbVie, 2013; MSD, 2013b). Zusätzlich kann Infliximab zur Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung bei erwachsenen Patienten eingesetzt werden (MSD, 2013b). Bei Morbus Crohn empfiehlt die deutsche Leitlinie den Einsatz von TNF-α-Inhibitoren bei therapierefraktärem (auch steroidrefraktärem) Verlauf nach Ausschluss chirurgischer Optionen (Hoffmann et al., 2008).“ <u>Kommentar zur Aussage:</u> HUMIRA® ist nicht nur zugelassen für erwachsene Patienten, sondern auch indiziert zur Behandlung des schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie, einem Glukokortikoid und einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist (AbbVie 2014, Fachinformation September 2014)(1).	Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen. 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. Für die Jahrestherapiekosten wird auf den Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss verwiesen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. <u>Aussage Takeda Modul 4A, S. 188</u> „Da das mittlere Alter von 42,7 Jahren mit den ULTRA-Studien vergleichbar ist, ist von einer sehr geringen Anzahl an Patienten <18 Jahren auszugehen, und auch diese Patienten sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da Adalimumab in Deutschland auch für die pädiatrische Anwendung zugelassen ist (AbbVie, 2013).“ <u>Kommentar zur Aussage:</u> Adalimumab ist in der Indikation Morbus Crohn für Kinder und Jugendliche zugelassen, nicht für die Indikation Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen (AbbVie 2014, Fachinformation September 2014) (1). Die Sicherheit und Wirksamkeit von HUMIRA® bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa wird derzeit in klinischen Studien untersucht; Daten liegen dazu noch nicht vor.	Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
b. Aussagen zu Kontraindikationen 1. <u>Aussage Takeda Modul 3A, S. 46 und Modul 3B, S. 48:</u> „Zu den wichtigsten Kontraindikationen für eine Therapie mit TNF-α-Inhibitoren gehören die aktive Tuberkulose, Abszesse, schwere Infektionen, opportunistische Infektionen, eine aktive Hepatitis B, Infektionen mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV), Herzinsuffizienz New York Heart Association (NYHA)-Stadium III/IV, demyelinisierende Erkrankungen sowie Überempfindlichkeit gegenüber murinen Proteinen (Infliximab) (Seiderer-Nack, 2013).“ <u>Kommentar zur Aussage:</u> Demyelinisierende Erkrankungen sowie eine Infektion mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV) stellen gemäß aktueller Fachinformation	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
keine Kontraindikation einer HUMIRA®-Therapie dar, wenngleich sowohl Infektionen als auch Erkrankungen des zentralen Nervensystems einer besonders sorgfältigen Risiko-Nutzen-Abwägung und Überwachung bedürfen (AbbVie 2014, Fachinformation September 2014) (1).	
2. <u>Aussage Modul 3A, S. 86 und Modul 3B, S. 89:</u> „Für Adalimumab, Infliximab und Golimumab wird als weitere Kontraindikation mittelschwere bis schwere Herzinsuffizienz angegeben (NYHA III/IV, (AbbVie, 2013; MSD, 2013a; MSD, 2013b)), bei leichter Herzinsuffizienz (NYHA I/II) wird eine genaue Überwachung vorgeschrieben.“ <u>Kommentar zur Aussage:</u> HUMIRA® ist kontraindiziert bei mäßiger bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV) und sollte bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA Klasse I/II) mit Vorsicht eingesetzt werden. Eine genaue Überwachung ist gemäß der aktuellen Fachinformation zu HUMIRA® nicht gefordert (AbbVie 2014, Fachinformation September 2014)(1).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
c. Aussagen zur Häufigkeit von Nebenwirkungen 1. <u>Aussage Takeda Modul 3A, S. 47, Modul 3B, S. 49, Modul 4A, S. 30 und Modul 4B, S. 32:</u> „In der Fachinformation von Adalimumab werden als häufige Nebenwirkungen unter anderem systemische Infektionen (einschließlich Sepsis, Candidiasis und Influenza) und Hautkrebs genannt. Sehr häufig treten Infektionen des Respirationstraktes auf sowie Er-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
krankungen des Gastrointestinaltrakts, inklusive Blutungen (AbbVie, 2013).“ <u>Kommentar zur Aussage:</u> Die Auflistung an Nebenwirkungen basiert auf der Erfahrung aus klinischen Studien und auf der Erfahrung nach der Markteinführung und ist nach Organsystem und Häufigkeit dargestellt: sehr häufig $\geq 1/10$; häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$; gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ etc. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Laut aktueller Fachinformation sind häufige Nebenwirkungen systemische Infektionen und Hautkrebs, außer Melanom und einschließlich des Basalzell- und Plattenepithelkarzinoms. Melanome treten nur <u>gelegentlich</u> und nicht (wie angegeben) häufig auf. Die Angabe zur Häufigkeit von Blutungen des Gastrointestinaltrakts ist falsch angegeben. Diese treten <u>häufig</u> und nicht sehr häufig auf (AbbVie 2014, Fachinformation September 2014)(1).	
3. <u>Kommentar zur Darstellung von Studien zu HUMIRA®</u> a. Darstellung der Zulassungsstudie ULTRA 1 1. <u>Aussage Takeda, Modul 4A, Tabelle 4-63, S. 179</u>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ULTRA 1	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, placebokontrolliert	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa; Mayo Score ≥ 6 ; Endoskopie – Subscore ≥ 2	ADA 160/80: 160 mg s.c. zu Woche 0, 80 mg s.c. zu Woche 2, 40 mg s.c. zu Woche 4 und 6 (n=223) ADA 80/40: 80 mg s.c. und Placebo zu Woche 0, 40 mg s.c. und Placebo zu Woche 2, 40 mg s.c. zu Woche 4 und 6 (n=130)* Placebo (n= 223) (Originalprotokoll und Amendment 3)	Screening-Phase: bis zu drei Wochen Behandlung (Induktionsphase, verblindet und kontrolliert): bis Woche 8	94 Zentren in den USA, in Puerto Rico, Kanada, Ost- und Westeuropa August 2007 bis Februar 2010	Primärer Endpunkt: Anteil an Patienten mit Remission zu Woche 8 (definiert als Mayo-Gesamt-Score ≤ 2 mit keinem individuellen Subscore >1) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Klinische Remission, klinisches Ansprechen, unerwünschte Ereignisse
<u>Kommentar zur Aussage:</u> Die primären und sekundären Endpunkte sind in der Tabelle 4-63, S. 179 nicht richtig angegeben. Primärer Endpunkt ist die <u>klinische Remission</u> zur Woche 8 (Mayo Score ≤ 2 ohne individuellen Subscore >1). Sekundäre Endpunkte sind klinisches Ansprechen, Mukosaheilung, rektaler Blutung-Subscore ≤ 1, PGS (physician's global assessment) subscore ≤ 1 und Stuhlfrequenz-Subscore ≤ 1 zu Woche 8. (2)						
b. Darstellung der Zulassungsstudie ULTRA 2 1. <u>Aussage Takeda, Modul 4A, Tabelle 4-63, S. 179</u>						Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
ULTRA 2	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, placebokontrolliert	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa; Mayo Score ≥ 6 ; Endoskopie – Subscore ≥ 2	Adalimumab 160 mg s.c. zu Woche 0, 80 mg s.c. zu Woche 2, 40 mg s.c. alle zwei Wochen ab Woche 4 (n=258) Placebo (n=260)	Screening-Phase: bis zu drei Wochen Behandlung: bis Woche 52 (nach Woche 12 konnten die Patienten in die Open-Label-Phase eintreten und die Medikation wechseln) Follow-up (70 Tage) oder Anschlussstudie	103 Zentren in Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland und Israel November 2006 bis März 2010	
<u>Kommentar zur Aussage:</u>						

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die primären und sekundären Endpunkte sind in der Tabelle 4-63, S. 179 nicht richtig angegeben. Primärer Endpunkt ist die <u>klinische</u> Remission zur Woche 8 und 52. Sekundäre Endpunkte sind u.a. klinisches Ansprechen und Mukosaheilung. (3)	
4. <u>Stellungnahme zu medizinischen Aussagen</u> a. Wirkmechanismus 1. <u>Aussage im Dossier, Modul 1, S.7:</u> „Die bisher für CED zugelassenen Therapieoptionen wirken unspezifisch auf zugrundeliegende Entzündungsprozesse oder mittels einer systemischen Immunsuppression. VDZ wirkt hingegen zielgerichtet am Ort des Entzündungsprozesses, dem Darm, indem es hochspezifisch an das aus $\alpha 4$-Integrin und $\beta 7$-Integrin bestehende Heterodimer bindet und dadurch die über MAdCAM-1/$\alpha 4\beta 7$-vermittelte Adhäsion der Lymphozyten am Endothel unterbricht.“ <u>Kommentar zur Aussage:</u> Die Aussage, die bisher zugelassenen Therapieoptionen wirkten unspezifisch, ist nicht korrekt (siehe 1). Darüber hinaus wird dem heterogenen Krankheitsverlauf nicht ausreichend Rechnung getragen (siehe 2). 1) Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert. Adalimumab beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen findet man vorwiegend im Gastrointestinaltrakt, es können aber prinzipiell alle Organsysteme betroffen sein, so dass man es aufgrund des sehr heterogenen Phänotyps mit einer komplexen, systemischen Erkrankung mit Hauptmanifestation im Darm zu tun hat. (Baumgart DC Dtsch Arztebl Int 2009; 106(8): 123–33.) (4). 2) Systemische Therapien mit immunsuppressiv wirkenden Substanzen werden bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen entsprechend der Empfehlung nationaler (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) und internationaler Leitlinien (European Crohns and Colitis Organisation) routinemäßig und in fest etablierten Therapiealgorithmen eingesetzt (z.B. Glukokortikoide, Thiopurine, MTX, Calcineurin-Inhibitoren, TNFα-Antikörper). Die aktuellen nationalen Leitlinien der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (Morbus Crohn: Preiß J et al 2014, AWMF-Registriernummer: 021-004; Colitis ulcerosa: Dignass A et al Z Gastroenterol 2011; 49: 1276–1341, AWMF-Registriernummer: 021/009) (5, 6) empfehlen bei einer systemischen Krankheitsaktivität und Berücksichtigung der jeweiligen Vorbehandlung mit systemischen Steroiden u.a. den Einsatz von TNFα-Antikörpern (Infliximab, Adalimumab) unter Prüfung etwaiger chirurgischer Alternativen. Je nach klinischem Verlauf, dem individuellen Befallsmuster und dem variablen Ausmaß an extraintestinalen Manifestationen (EIM), sind eine komplexe Diagnostik und eine abgestufte und zielführende Therapie daher notwendig. Ein beträchtlicher Anteil an CED-Patienten leidet unter EIM und Komplikationen: in der Literatur wird eine Häufigkeit der EIM zwischen 6 und 47% beschrieben (Vavricka et al. Current Drug Tar-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gets, 2014, 15, 1064-1073) (7). Laut DGVS-Leitlinie (Preiß J et al 2014, AWMF-Registriernummer: 021-004) (5) „soll zunächst eine Therapieintensivierung der Grunderkrankung angestrebt werden.“ Neben dem häufigen Auftreten einer Anämie (Eisenmangelanämie, ICD 10:D50) stellt die Gelenkbeteiligung die häufigste EIM bei CED dar (Arthralgien, Arthritiden; ICD 10:M46).	
b. Aussage zur geringeren Immunogenität 1. <u>Aussage im Dossier, Modul 2, S. 19:</u> „Vedolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper. Durch die Humanisierung wird die Bildung von Anti-Vedolizumab-Antikörpern und damit die Neutralisation von Vedolizumab im Blut minimiert. In einer 18-monatigen Langzeit-Studie mit Vedolizumab zeigte sich eine geringe Immunogenität, die Rate an humanen Anti-human-Antikörpern (HAHA) lag bei nur 4 % (Parikh et al., 2013).“ <u>Kommentar zur Aussage:</u> Die Aussage zur geringeren Immunogenität von Vedolizumab ist nicht stimmig und kritisch anzumerken. Grundsätzlich gilt, dass alle zugelassenen Biologika als nicht körpereigene Proteine eine Immunantwort induzieren können. Anti-Wirkstoff-Antikörper lassen sich daher bei allen Biologika in einer unterschiedlichen Prozentzahl von Patienten nachweisen. Ein Vergleich der Raten an Anti-Wirkstoff-Antikörpern zwischen den verschiedenen Biologika ist nicht möglich, da Immunogenitäts-Analysen produktspezifisch sind, also die Tests für die jeweiligen Biologika nicht standardisiert sind und daher je nach Testverfahren unterschiedliche Ergebnisse liefern.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. <u>Aussage im Dossier, Modul 2, S. 19</u> „Trotz des humanen Ursprungs von Adalimumab entwickeln 44 % der Patienten Antikörper dagegen (Wang et al., 2013).“ <u>Kommentar</u> zur <u>Aussage:</u> Die unterschiedlichen Messverfahren zur Bestimmung von Antikörpern gegen einen Wirkstoff sind zu beachten und erlauben daher keine indirekten Vergleiche. Es ist festzustellen, dass die im Dossier genannten 44% der Patienten mit positivem Antikörpernachweis auf einer Messmethode (neues <u>HMSA-Assay</u>) basiert, die sich von gängigen Verfahren (<u>ELISA-Assay</u>) bezüglich Sensitivität und Spezifität unterscheidet. Bei Patienten mit Morbus Crohn wurden bei 7/269 Patienten (2,6 %) und bei Patienten mit Colitis ulcerosa bei 19/487 Patienten (3,9 %) Anti-Adalimumab-Antikörper identifiziert (AbbVie 2014, Fachinformation September 2014) (1).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
c. Mortalität bei älteren Patienten 1. <u>Aussage im Dossier, Modul 3B, S.50:</u> „Bei älteren Patienten ist die Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor mit einer signifikant gesteigerten Mortalitätsrate verknüpft (Cottone et al., 2011). Die Indikation zur Einleitung dieser Therapie muss deshalb bei dieser Patientengruppe, die zahlenmäßig immer stärker zunimmt, besonders sorgfältig gestellt werden.“ <u>Kommentar zur Aussage:</u> Die im Dossier zitierte Studie lässt den Schluss nicht zu, dass eine Therapie mit einem TNFα-Antikörper zu einer erhöhten Sterblichkeit bei älteren Patienten mit einer langjährigen Erkrankungshistorie führt.	Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Einsatz von Adalimumab in der jeweiligen Indikation sollte immer nach vorheriger sorgfältiger Nutzenabwägung und vor dem Hintergrund etwaiger Risiken erfolgen. Die Häufigkeit von schweren Infektionen war bei mit HUMIRA® behandelten Patienten über 65 Jahren höher (3,5 %) als bei solchen unter 65 Jahren (1,5 %). Bei der Behandlung älterer Patienten sollte generell auf das Risiko von Infektionen besonders geachtet werden. Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist nicht erforderlich. (AbbVie 2014, Fachinformation September 2014) (1). Die im Dossier zitierte Publikation von Cottone et al. (Clinical Gastroenterology and Hepatology 2011; 9:30–35) (8) bezieht sich auf eine Erhebung an 95 von 3079 (3%) CED-Patienten über 65 Jahren, die mit Biologika an italienischen tertiären Zentren behandelt wurden (78 erhielten Infliximab, 17 Adalimumab). Bei Initiierung der Biologika-Therapie erhielt die überwiegende Anzahl der Patienten eine begleitende Therapie mit Glukokortikoiden. Die Autoren selbst geben zu bedenken, dass es sich in der vorliegenden Patientenpopulation um schwer erkrankte Patienten handelt, die spät auf eine Biologika-Behandlung eingestellt wurden, nach vorheriger Behandlung mit Steroiden und Immunsuppressiva. Der Einsatz bei diesen älteren Patienten sei daher unter besonderer Berücksichtigung individueller Risiken (u.a. Komorbiditäten, vorherige langjährige Immunsuppression) abzuwägen und ein konsequentes Infektionsscreening nötig. Die Aussage, dass die Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor bei älteren Patienten mit einer signifikant gesteigerten Mortalitätsrate verknüpft ist, ist nicht nachvollziehbar.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
d. Eingeschränkte Wirksamkeit 1. <u>Aussage im Dossier, Modul 1, S.23:</u> „VDZ ist das erstmals explizit für die Behandlung nach Anti-TNF-α-Therapie zugelassene Biologikum in der Indikation MC. Die Population der Anti-TNF-α-Versager hat einen hohen therapeutischen Bedarf, da für die dem Anti-TNF-α-Versagen nachfolgenden Therapien bekannt ist, dass diese nur noch eingeschränkt wirksam sind. Zudem liegen weder klinische Daten zur Wirksamkeit anderer medikamentöser Therapien bei diesen Patienten, einschließlich der als zVT benannten Wirkstoffe, noch Leitlinienempfehlungen für deren Behandlung vor.“ <u>Kommentar zur Aussage:</u> Laut Expertenkonsens (Preiß J et al 2014, AWMF-Registriernummer: 021-004) (5) soll bei Versagen der immunsuppressiven Therapie bei aktiver Erkrankung die laufende Therapie zunächst optimiert werden (Dosis, Dosierungsintervalle). Bei den Anti-TNFα-Antikörpern kann die Dosiserhöhung zu einer erneuten Wirksamkeit führen. Bei einer Therapie mit Adalimumab (40 mg alle 2 Wochen) und einem Wirkungsverlust konnte durch die wöchentliche Gabe von 40 mg ein erneutes Ansprechen in etwa 75% erreicht werden (Sandborn WJ, Colombel JF, Schreiber S et al. Inflamm Bowel Dis 2011; 17: 141-151; Baert F et al Journal of Crohn's and Colitis 2013;7:154-160) (9, 10). Kann unter der Therapie mit einem Anti-TNFα-Antikörper kein Ansprechen erreicht werden, muss gemäß S-3 Leitlinie ein Präparatewechsel in Erwägung gezogen werden. (Preiß J et al 2014, AWMF-Registriernummer: 021-004) (5), wobei Patienten mit Versagen auf einen initial verabreichten TNFα-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Antikörper, von einem erneuten Therapieversuch mit einem zweiten oder dritten TNF-Antikörper durchaus profitieren (Brandse J et al Inflamm Bowel Dis 2014;20:251–258) (11).	
2. <u>Aussage im Dossier, Modul 4B, S.33:</u> „Bei der Umstellung auf einen weiteren TNF-α-Inhibitor lässt die Wirksamkeit nach. Eine klinische Studie hat bestätigt, dass die Therapie mit einem zweiten TNF-α-Inhibitor sehr viel weniger effektiv als mit dem ersten ist (Van Assche et al., 2012). Die Studie zeigte, dass es nach einer Umstellung von Infliximab zu Adalimumab zu einer schnellen Abnahme der Wirksamkeit des zweiten TNF-α-Inhibitors im Vergleich zur Dosisescalation des ersten TNF-α-Inhibitors kommt.“ <u>Kommentar zur Aussage:</u> Die zitierte Studie (Van Assche et al. Gut 2012;61:229-234) (12) untersuchte nicht die bedeutsame Fragestellung des Umstellens eines TNF-α-Inhibitors auf einen anderen im Falle eines Wirkverlustes. Vielmehr wurde gezeigt, dass ein „elektives Switching“ ohne medizinische Notwendigkeit von Infliximab auf Adalimumab bei der Behandlung von Morbus Crohn mit einer nachlassenden Wirksamkeit oder sogar mit einem Wirkverlust assoziiert ist. Van Assche kommt zu folgendem Schluss: „Elective Switching from infliximab to adalimumab is associated with loss of tolerance and loss of efficacy within 1 year. Adherence to the first anti-TNF agent is recommended. [...] The fact that four out of eight patients needed IFX dose intensification after returning to this treatment reinforces the concern on the long-term impact of elective switching“. In den nationalen Leitlinien der DGVS und den Leitlinien der Euro-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
pean Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) werden Empfehlungen für TNF-α-Antagonisten vielfach gleichermaßen ausgesprochen: „Loss of response to anti-TNF therapy should lead to reevaluation of disease activity, exclusion of complications and discussion of surgical options with the patient [EL5, RG D]. For active disease, reduction in interval between doses, or dose escalation are appropriate strategies before switching to another agent [EL5 RG D]. Switching is an effective strategy [EL1b, RG A], but reduces future therapeutic options. For intolerance, especially if severe, switching to an alternative anti-TNF agent is appropriate. Response to a third anti-TNF therapy occurs in some patients and may be an appropriate option [EL3 RG C], although surgical options should also be considered and discussed. Primary lack of response may be determined within 12 weeks and an alternative anti-TNF agent tried for active disease [EL3, RG C]“ (Dignass et al. 2010, ECCO statement 5J, p. 36) (13).	
3. <u>Aussage im Dossier Modul 3A, S.82:</u> „Für Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung und Behandlung mit Adalimumab wird in 36 % der Fälle eine Dosiserhöhung aufgrund unzureichender Wirkung beobachtet (Dillon et al., 2013).“ <u>Kommentar zur Aussage:</u> Die im Dossier getroffene Aussage, dass in 36% der Fälle eine Adalimumab-Dosiserhöhung aufgrund unzureichender Wirkung beobachtet werden könne, ist nicht ausreichend belegt. Die herangezogenen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gene Datengrundlage (Dillon et al 2013) stammt aus einer retrospektiven Erhebung an lediglich 118 Patienten. Darüber hinaus sind die Daten unvollständig wiedergegeben, da das Ergebnis nach Dosiserhöhung nicht genannt wird. In der Mehrzahl der Patienten führte die Dosisoptimierung zum Erhalt eines klinischen Ansprechens auf die Behandlung mit Adalimumab. Ferner handelt es sich um keine Vollpublikation, so dass die Datensicherheit der Ergebnisse angezweifelt werden muss. Patienten, bei denen ein Wirkverlust auftritt, können von einer Verkürzung des Dosierungsintervalls auf eine wöchentliche Gabe profitieren (AbbVie 2014, Fachinformation September 2014) (1). Dies wurde in den für die Zulassung relevanten kontrollierten, klinischen Studien untersucht, um den klinischen Nutzen der Intensivierung der Therapie vor dem Hintergrund etwaiger auftretender Nebenwirkungen ausreichend zu belegen.	
e. Therapiedauer 1. <u>Aussage im Dossier, Modul 3B, S.51:</u> Wegen der Möglichkeit des sekundären Therapieversagens wird eine Therapie mit TNF-α-Inhibitoren deshalb immer als eine temporäre Therapieoption gesehen, meist ist diese in der Praxis auf 3-5 Jahre begrenzt.“ <u>Kommentar zur Aussage:</u> Die Angaben im Dossier, TNF-α-Antagonisten stellen eine zeitlich	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
begrenzte Therapieoption sind kritisch anzumerken und nicht evidenzbasiert. Aufgrund der derzeit begrenzten Datenlage geben die aktuellen S-3-Leitlinien zur Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen keine generelle Empfehlung für eine Mindestdauer der langfristigen Therapie (Empfehlung 4-15, Preiß J et al 2014, AWMF-Registriernummer: 021-004)(5). Die Dauer der Therapie sollte demnach unter Berücksichtigung individueller Risiken erfolgen. Patienten mit Risiken für Folgeschübe nach Beschwerdefreiheit frühzeitig zu identifizieren, ist Thema der andauernden wissenschaftlichen Debatte. Grundsätzlich besteht die Erkrankung weiter und die Therapie sollte eher langfristiger fortgeführt werden (Preiß J et al 2014, AWMF-Registriernummer: 021-004)(5). Aus offenen Langzeit-Fortsetzungsstudien sind für die Behandlung des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa bei Erwachsenen Patientendaten für bis zu weitere 3 Jahre vorhanden (AbbVie 2014,Fachinformation September 2014) (1).	
5. <u>Kommentare zur Methodik</u> <u>1. Aussage im Dossier Modul 1 S. 13:</u> Der Zusatznutzen von VDZ vs. ADA bei Anti-TNF-α-naiven Patienten zeigte sich im indirekten Vergleich für die Induktions- und Erhaltungstherapie durch vergleichbare klinische Effektivität, bei geringem Schaden. • Unter VDZ ist die Rate der UE um 21 % vs. ADA reduziert (Ge-	<u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Colitis ulcerosa</u> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vedolizumab in der Indikation Colitis ulcerosa wie folgt bewertet: a) Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
samtstudiendauer). • Die Rate der SUE ist unter VDZ um 51 % (Induktion) bzw. 39 % (Gesamtstudiendauer) reduziert. • Die Therapieabbruchrate aufgrund UE ist unter VDZ gegenüber ADA um 72 % (Induktion) bzw. 85 % (Gesamtstudiendauer) reduziert. <u>Kommentar zur Aussage:</u> Obwohl der Nachweis eines Zusatznutzens durch methodisch hochwertig durchgeführte indirekte Vergleiche grundsätzlich möglich sein sollte, stimmen wir dem IQWiG in der Ablehnung des hier vorgelegten indirekten Vergleiches zu. Studiendesign und Studienpopulation sind nicht vergleichbar, daher ist ein indirekter Vergleich auf Basis der verwendeten Studien unzulässig und bedarf keines weiteren Kommentars. Da der Hersteller aber den Zusatznutzen bzgl. der Sicherheit einer Vedolizumab-Therapie im Gegensatz zu einer Adalimumab-Therapie betont, möchten wir dennoch anmerken, dass die hier genannten Ergebnisse überwiegend statistisch nicht signifikant waren und die im Dossier getätigten Aussagen auch aus diesem Grund nicht zulässig sind. Auf die fehlende Signifikanz wird später im Modul 4A, S. 212f. auch hingewiesen: 1. <i>Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)</i> Hinsichtlich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wies der indirekte Vergleich im Modul 4A unter Vedolizumab eine um <u>51 %</u> (Induktion, RR 0,49 [0,16; 1,46]) bzw. <u>39%</u> (Erhaltung, RR 0,61 [0,24; 1,55]) verringerte SUE-Rate gegenüber Ada-	b) Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. <u>Begründung:</u> Es liegen für beide Patientengruppen keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher für Vedolizumab gegenüber Adalimumab durchgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert für Vedolizumab eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (Induktion und der Remissionserhalt: GEMINI I [C13006]), bei denen mindestens eine herkömmliche Therapie, einschließlich Kortikosteroide, Immunmodulatoren und/oder der TNFα-Antagonist Infliximab versagt haben. Als Begleitmedikation waren stabile Dosen oraler Aminosalizylate, Kortikosteroide und/oder immunmodulatorischer Arzneimittel erlaubt. Die GEMINI I Studie wird vom pharmazeutischen Unternehmer zum Nachweis des Zusatznutzens sowohl für die Patientengruppe a) als auch b) herangezogen. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt drei placebokontrollierte Adalimumab-Studien bei der Durchführung des indirekten Vergleichs (Induktion: ULTRA 1; Induktion und Remissionserhalt: ULTRA 2, M10-447) für die Patientengruppe a). Für die Patientengruppe b) wird

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
limumab aus, die jedoch jeweils <u>nicht statistisch signifikant</u> war. 2. <i>Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE)</i> Der indirekte Vergleich zeigte im Modul 4A für Vedolizumab eine gegenüber Adalimumab um 72°% verringerte Therapieabbruchrate aufgrund UE in der Induktionsphase, die jedoch nicht statistisch signifikant war (RR des indirekten Vergleichs 0,28 [0,04;1,86]).	die ULTRA 2 Studie in den indirekten Vergleich eingeschlossen. Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet. Die Studiendesigns der vom pharmazeutischen Unternehmer im adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien und die daraus resultierenden Populationen sind nicht ausreichend ähnlich. Die Gesamtbehandlungsdauer der Studie C13006 betrug 52 Wochen und setzte sich aus einer Induktionsphase (Woche 0 bis 6) und einer Erhaltungsphase (Woche 6 bis 52) zusammen. In der Induktionsphase wurden zwei Kohorten untersucht. Die 1. Kohorte (n=374) stellt eine verblindete RCT dar, in der die Patienten in einem Verhältnis von 3 (Vedolizumab): 2 (Placebo) auf zwei Studienarme randomisiert wurden. Bei der 2. Kohorte (n=521) handelt es sich um einen weiteren offenen Studienarm, in dem die Patienten Vedolizumab erhielten. In die Erhaltungsphase wurden nur Patienten eingeschlossen, die in der Induktionsphase Vedolizumab erhielten (Vedolizumab-Arm der 1. Kohorte und 2. Kohorte) und ein definiertes Therapieansprechen zeigten („Responder“). Diese Patienten wurden erneut randomisiert und erhielten in einem Verhältnis von 1:1:1 Placebo, Vedolizumab aller 8 Wochen, Vedolizumab aller 4 Wochen. Diese Patienten wurden im indirekten Vergleich den Patienten der Adalimumab-Studien gegenübergestellt. Ein wesentlicher Unterschied der Adalimumab-Studien (ULTRA 2, M10-447) zur C13006 besteht darin, dass nach der Induktionsphase keine Randomisierung der Patienten – die ein Therapieansprechen auf Adalimumab zeigten - für die Erhaltungsphase stattfand. Die Auswertung in den Studien ULTRA 2 und M10-447 umfasst somit die Induktions- und Erhaltungsphase (Woche 0 bis 52) sowie Daten aller Patienten (Responder und Patienten, die in

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Induktionsphase nicht auf Adalimumab angesprochen hatten („Non-Responder“)). Die Population des Placebo-Arms der Adalimumab-Studien, der als Brückenkompator dient, besteht ebenfalls aus Patienten, die ein Therapieansprechen zeigten sowie Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprachen (Responder und Non-Responder unter Placebo) und entspricht damit nicht der Population des Placebo-Arms der Vedolizumab-Studie. Dieser besteht ausschließlich aus Respondern (Vedolizumab-Responder aus der Induktionsphase), sodass die Population des gemeinsamen Brückenkompators nicht vergleichbar ist. Der pharmazeutische Unternehmer verweist darauf, dass zum Teil auch Daten getrennt für Patienten vorliegen, die in der Induktionsphase ein Ansprechen auf Adalimumab („Responder“) zeigten. Daten für „Responder“ in den Adalimumab-Studien liegen allerdings nicht für den Placebo-Arm vor. Sofern nur aus einem Studienarm einer RCT eine bestimmte Population herangezogen wird (hier: Responder unter Adalimumab), wird die Randomisierung gebrochen. Zudem besteht weiterhin ein Unterschied in der Population des gemeinsamen Brückenkompators (Placebo). Aus den unterschiedlichen Studiendesigns resultieren unterschiedliche Populationen für die Erhaltungsphase. Eine ausreichende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Populationen ist allerdings eine Grundvoraussetzung für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs. Insgesamt sind die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien zu Vedolizumab vs. Placebo und Adalimumab vs. Placebo aufgrund ihrer Studiendesigns und den daraus resultierenden unterschiedlichen Populationen nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber Adalimumab für die <u>Patientengruppe a)</u> mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der Rate unerwünschter Ereignisse sowie der Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen im indirekten Vergleich. Neben der Tatsache, dass die Studien zum adjustierten indirekten Vergleich nicht ausreichend ähnlich sind, hat der pharmazeutische Unternehmer auch keine adäquate Analyse zu unerwünschten Ereignissen vorgelegt. In die Auswertung der unerwünschten Ereignisse zur Studie C13006 sind auch solche Patienten eingegangen, die nicht an der RCT zur Erhaltungsphase teilgenommen haben, d. h. dass in der Induktionsphase auch die nicht randomisierten Patienten aus dem offenen Vedolizumab-Arm (Kohorte 2) berücksichtigt wurden und in der Erhaltungsphase die mit Vedolizumab behandelten Patienten unabhängig von ihrem Dosisregime (Vedolizumab alle 4 Wochen [offen oder randomisiert] bzw. alle 8 Wochen) gemeinsam ausgewertet und den Patienten mit einer Placebobehandlung (Patienten mit Placebo über Induktions- und Erhaltungsphase sowie Vedolizumab-Responder der Induktionsphase, die in der Erhaltungsphase Placebo bekamen) gegenüber gestellt wurden. Durch dieses Vorgehen wird die Randomisierung gebrochen. Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zu den Sicherheits- sowie auch zu Wirksamkeitsendpunkten beinhalten keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe a) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber Adalimumab für die <u>Patientengruppe b)</u> mit einer vergleichbaren Wirksamkeit im indirekten Vergleich und einem mit Placebo vergleichbaren Sicherheitsprofil für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der placebokontrollierten Studie C13006. Die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien zu Vedolizumab vs. Placebo und Adalimumab vs. Placebo sind aufgrund ihrer Studiendesigns und den daraus resultierenden unterschiedlichen Populationen nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Daher sind Aussagen zum Zusatznutzen auf dieser Datengrundlage nicht möglich. Die placebokontrollierte Studie C13006 ist für eine vergleichende Betrachtung des Nebenwirkungsprofils von Adalimumab und Vedolizumab nicht geeignet. Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zu den Sicherheits- sowie auch zu Wirksamkeitsendpunkten beinhalten keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe b) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt. Für eine vergleichende Aussage zum Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber den TNF-alpha-Antagonisten sind aussagekräftige Daten erforderlich. Eine direkt vergleichende Studie liegt nicht vor. Die in den

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Placebostudien mit Vedolizumab beobachteten Effektstärken sind bei der Gruppe der „TNF-alpha Versager“ geringer ausgeprägt als bei „Patienten mit Versagen der konventionellen Therapie“ ³⁵ . Darüber hinaus sind die vorliegenden eher kurzfristigen Studiendaten zu Vedolizumab insbesondere auch zur Einschätzung potentieller Langzeitriskien des Wirkstoffs Vedolizumab, auch im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, noch nicht aussagekräftig.

³⁵ Assessment report Entyvio®; EMA/CHMP/676643/2013 (Seite 127)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. AbbVie. Fachinformation HUMIRA. 2014.
2. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60(6):780-7.
3. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-65 e1-3.
4. Baumgart DC. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Deutsches Arzteblatt international*. 2009;106(8):123-33.
5. Diagnostik und Therapie des M. Crohn, 021-004 (2014).
6. Dignass A, Preiss JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G, et al. [Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2011;49(9):1276-341.
7. Vavricka SR, Scharl M, Gubler M, Rogler G. Which Extraintestinal Manifestations of IBD Respond to Biologics? Current drug targets. 2014.
8. Cottone M, Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Guidi L, D'Inca R, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011;9(1):30-5.
9. Sandborn WJ, Colombel JF, Schreiber S, Plevy SE, Pollack PF, Robinson AM, et al. Dosage adjustment during long-term adalimumab treatment for Crohn's disease: clinical efficacy and pharmacoeconomics. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(1):141-51.
10. Baert F, Glorieux E, Reenaers C, D'Haens G, Peeters H, Franchimont D, et al. Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort of Crohn's patients. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(2):154-60.
11. Brandse JF, Peters CP, Gecse KB, Eshuis EJ, Jansen JM, Tuynman HA, et al. Effects of infliximab retreatment after consecutive discontinuation of infliximab and adalimumab in refractory Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(2):251-8.
12. Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, Gabriels F, Noman M, D'Haens G, et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut*. 2012;61(2):229-34.
13. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010;4(1):28-62.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

Datum	05.11.2014
Stellungnahme zu	Vedolizumab
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. B. Siegmund, Berlin; Prof. A. Dignass, Frankfurt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bedeutung der chronischen entzündlichen Darmerkrankungen Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) umfassen im wesentlichen den Morbus Crohn (MC) und die Colitis ulcerosa (CU). In Deutschland sind etwa 320.000 Patienten von diesen Erkrankungen betroffen¹⁻⁴. Da sich diese Erkrankungen gehäuft in jüngeren Lebensjahren manifestieren und die Lebenserwartung über alle Patienten gesehen nur wenig eingeschränkt ist, leidet ein großer Teil der Patienten lebenslang an den teilweise schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung. Wesentliche Symptome der CED beinhalten Bauchschmerzen, blutige und nicht-blutige Durchfälle, Wachstumsverzögerung oder ausbleibendes Wachstum bei Kindern, Leistungsminderung, vielfältige Mangelerscheinungen sowie ein großes Spektrum von extraintestinalen Nebenwirkungen wie Gelenkbeschwerden, Augenentzündungen und Hautveränderungen. Dies führt zu hohen volkswirtschaftlichen Folgekosten bedingt durch Arbeitsausfall, Folgeoperationen und psychischer Beeinträchtigung bedingt durch die Krankheitsfolgen sowie verminderter Lebensqualität verbunden mit sozialer Isolation, eingeschränkten Möglichkeiten in der beruflichen Entwicklung mit teilweise vorzeitiger Berentung sowie auch in der persönlichen Familienplanung. Die Anzahl an Patienten mit CED hat weltweit und auch in Deutschland in den letzten Jahrzehnten zugenommen. Die exakte Ursache und Krankheitsentwicklung der CED ist trotz umfangreicher wissenschaftlicher Erkenntnisgewinne in den letzten Jahren weiterhin unbekannt. Bekannt ist, dass eine genetische Suszeptibilität, eine fehlregulierte Entzündungsreaktion, verschiedene Umweltfaktoren und die Darmflora bei der Entstehung der Erkrankung eine wichtige Rolle spielen. Vereinfacht geht man davon aus, dass verschiedene noch nicht näher identifizierte Antigene bei gestörter Mukosabarriere	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. B. Siegmund, Berlin; Prof. A. Dignass, Frankfurt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eine Überreaktion des lokalen Immunsystems auslösen. Als Folge infiltrieren Granulozyten, Monozyten, Makrophagen und Lymphozyten die Darmmukosa, und proinflammatorische Zytokine bzw. Chemokine werden vermehrt sezerniert. In dieser Entzündungskaskade setzen aktivierte CD4-positive T-Zellen der intestinalen Lamina propria mehr pro- als antiinflammatorische Zytokine und Chemokine frei. Diese aktivieren Integrine der im Blut zirkulierenden T-Lymphozyten, wodurch ein verstärktes Homing, d.h. eine Migration dieser aktivierten Immunzellen in die Mukosa erfolgt. Die bislang zur Eindämmung der Entzündung und zur Remissionsinduktion/-erhaltung eingesetzten entzündungshemmenden und immunsuppressiven Medikamente greifen meist systemisch in die Entzündungskaskade ein und erhöhen dadurch unter anderem das allgemeine Infektionsrisiko. Immunsuppressiva einschließlich Anti-TNF-α-Antikörper erhöhen somit das Risiko opportunistischer Infektionen, z.B. von Tuberkulose, Pilzinfektionen oder Pneumocystis. Azathioprin ist mit einem erhöhten Risiko z.B. für Pankreatitis, Hepatitis, Knochenmarkssuppression, Nicht-Melanomhautkrebs und Lymphomentwicklung assoziiert. Klinisch relevant sind in der Anti-TNF-α-Antikörper-Therapie ein primär fehlendes Therapieansprechen auf eine Anti-TNF-α-Antikörper-Therapie, der Verlust des Ansprechens unter Therapie und Intoleranz gegenüber Anti-TNF-α-Antikörpern. Die Rate primären Therapieversagens in randomisierten kontrollierten Studien wird mit ca. 37% angegeben ⁵. In Fallserien und klinischen Studien wurden nach 12-, mitunter auch nach 6-monatiger Anti-TNF-α-Antikörper-Therapie bei Morbus-Crohn-Patienten Wirkungsverluste zwischen 23–46% festgestellt ⁶. Fehlendes Ansprechen oder der Verlust eines initialen Ansprechens betrifft bei Patienten mit moderatem bis schwerem Morbus Crohn alle verfügbaren Anti-TNF-α-Antikörper ⁷⁻⁹. Bei einem Verlust des Ansprechens mit einem Anti-TNF-α-Antikörper sinkt zudem die Wahrscheinlichkeit, dass ein zweiter erfolgreich ist ¹⁰.	

Stellungnehmer: Prof. B. Siegmund, Berlin; Prof. A. Dignass, Frankfurt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eine Heilung der CED ist trotz aller Fortschritte mit den heute zur Verfügung stehenden Mitteln nicht möglich. Die Behandlung beider Erkrankungen ist zunächst grundsätzlich konservativ. Die Notwendigkeit, dass innerhalb der ersten fünf Jahre eine Operation indiziert ist, ist in den letzten Jahren, wahrscheinlich auch durch die zunehmende Nutzung neuerer Medikamente wie Immunsuppressiva und Anti-TNF-α-Antikörper gesunken. Sie beträgt allerdings nach wie vor ca. 25% ¹¹. Etwa 90% der M. Crohn-Patienten müssen mindestens einmal im Leben operiert werden ¹². Das Risiko eines operationspflichtigen Rezidivs wird abhängig von der anatomischen Region in 17-50% beobachtet und ist im Ileozökalbereich am höchsten. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa erfolgt in Abhängigkeit vom Ausbreitungsgrad auch heute in bis zu 50% im Krankheitsverlauf eine Kolektomie/Proktokolektomie, die gerne als Heilung der Erkrankung dargestellt wird, die aber in der Regel mit einer lebenslang erhöhten Stuhlfrequenz, erhöhtem Risiko einer Pouchitis und Pouch-assoziierten Karzinomen sowie einer erhöhten Frequenz von Infertilität, nächtlicher Inkontinenz und zahlreichen weiteren CU-assoziierten Symptomen einhergeht ^{1,2,13}. Diese Fakten legen klar dar, dass neue therapeutische Strategien in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dringend erforderlich sind.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. B. Siegmund, Berlin; Prof. A. Dignass, Frankfurt

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: Nachfolgend soll aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) die Frage erörtert werden, ob es einen Unterschied macht, ob bei Patienten mit CED Vedolizumab oder ein Anti-TNF-α-Antikörper eingesetzt wird und ob der Einsatz von Vedolizumab mit Vorteilen für CED-Patienten verbunden ist. In Analogie zum Zulassungsstatus und zur Nutzenbewertung des IQWiG soll diese Betrachtung für die nachfolgend genannten vier Patientengruppen dargestellt werden: 1. Anti-TNF-α-Antikörper-naive Patienten mit Colitis ulcerosa (nach Versagen konventioneller Therapie) 2. Colitis ulcerosa-Patienten mit vorherigem Versagen auf Anti-TNF-α-Antikörper 3. Anti-TNF-α-Antikörper-naive Patienten mit Morbus Crohn (nach Versagen konventioneller Therapie) 4. Morbus Crohn-Patienten mit vorherigem Versagen auf Anti-TNF-α-Antikörper	Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Colitis Ulcerosa</u> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vedolizumab in der Indikation Colitis ulcerosa wie folgt bewertet: a) Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. b) Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Stellungnehmer: Prof. B. Siegmund, Berlin; Prof. A. Dignass, Frankfurt

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)
	Ad 1. Anti-TNF-α-Antikörper-naive Patienten mit Colitis ulcerosa (Referenz Dossier Modul 4A) Laut VerfO des G-BA liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn gegenüber der zVT eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen. Vorgeschlagene Änderung: Die im indirekten Vergleich im Referenzdossier ermittelte signifikante Reduktion des Risikos unerwünschter Ereignisse (UE) um 21% und die signifikante Reduktion des Risikos von Therapieabbrüchen aufgrund UE um 85% gegenüber Adalimumab zeigt für Vedolizumab eine bedeutsame Verminderung von Nebenwirkungen auf. Bei der dargelegten vergleichbaren Wirksamkeit in Bezug auf klinische Remission, glukokortikoidfreie Remission, Mukosaheilung und klinisches Ansprechen besteht durch das gezeigte verbesserte Nebenwirkungsprofil aus Sicht der Fachgesellschaft ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen unter Vedolizumab gegenüber Adalimumab in der Teilpopulation der Anti-TNF-α-Antikörper-naiven Patienten. Es ist in hohem Maße anzunehmen, dass eine darmspezifische und damit nebenwirkungsärmere Im-	Begründung: Es liegen für beide Patientengruppen keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher für Vedolizumab gegenüber Adalimumab durchgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert für Vedolizumab eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (Induktion und der Remissionserhalt: GEMINI I [C13006]), bei denen mindestens eine herkömmliche Therapie, einschließlich Kortikosteroide, Immunmodulatoren und/oder der TNFα-Antagonist Infliximab versagt haben. Als Begleitmedikation waren stabile Dosen oraler Aminosalizylate, Kortikosteroide und/oder immunmodulatorischer Arzneimittel erlaubt. Die GEMINI I Studie wird vom pharmazeutischen Unternehmer zum Nachweis des Zusatznutzens sowohl für die Patientengruppe a) als auch b) herangezogen. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt drei placebokontrollierte Adalimumab-Studien bei der Durchführung des indirekten Vergleichs (Induktion: ULTRA 1; Induktion und Remissionserhalt: ULTRA 2, M10-447) für die Patientengruppe a). Für die Patientengruppe b) wird die ULTRA 2 Studie in den indirekten Vergleich eingeschlossen.

Stellungnehmer: Prof. B. Siegmund, Berlin; Prof. A. Dignass, Frankfurt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	munsuppression zu vergleichbar guter Effektivität von Vedolizumab gegenüber Adalimumab führt. Ad 2. Anti-TNF-α-Versager mit Colitis ulcerosa (Referenz Dossier Modul 4A) Für Patienten mit primärem oder sekundären Versagen auf Anti-TNF-α-Antikörper, Intoleranz gegen Anti-TNF-α-Antikörper oder opportunistischen Infekten unter einer Therapie mit Anti-TNF-α-Antikörper oder kurz zurückliegenden Malignomen ist leitliniengerecht kein Therapiestandard definiert, da die aktuellen Studien zum Einsatz von Vedolizumab bei CED erst nach Erstellung der aktuellen CU-Leitlinien der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen) und ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) erstellt wurden. Trotz limitierter Evidenz kommt nur eine Drittlinientherapie mit einem weiteren Anti-TNF-α-Antikörper in Frage, wobei diese i.d.R. deutlich weniger effektiv ist als die Initialbehandlung und in der Regel bei weniger als 20% der Patienten ein Ansprechen zeigt. Als ultima ratio ist eine Proktokolektomie möglich, die jedoch oft mit gravierenden postoperativen Komplikationen und Nebenwirkungen, verminderter Lebensqualität, verminderter Fertilität und einem hohen Pouchitisrisiko (etwa 40% ^{1,2,13} sowie ebenfalls einer lebenslangen Überwachung zur Verhinderung Pouchitis-assoziiierter Karzinome assoziiert ist. Vedolizumab ist ein explizit für die Therapie nach An-	Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet. Die Studiendesigns der vom pharmazeutischen Unternehmer im adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien und die daraus resultierenden Populationen sind nicht ausreichend ähnlich. Die Gesamtbehandlungsdauer der Studie C13006 betrug 52 Wochen und setzte sich aus einer Induktionsphase (Woche 0 bis 6) und einer Erhaltungsphase (Woche 6 bis 52) zusammen. In der Induktionsphase wurden zwei Kohorten untersucht. Die 1. Kohorte (n=374) stellt eine verblindete RCT dar, in der die Patienten in einem Verhältnis von 3 (Vedolizumab): 2 (Placebo) auf zwei Studienarme randomisiert wurden. Bei der 2. Kohorte (n=521) handelt es sich um einen weiteren offenen Studienarm, in dem die Patienten Vedolizumab erhielten. In die Erhaltungsphase wurden nur Patienten eingeschlossen, die in der Induktionsphase Vedolizumab erhielten (Vedolizumab-Arm der 1. Kohorte und 2. Kohorte) und ein definiertes Therapieansprechen zeigten („Responder“). Diese Patienten wurden erneut randomisiert und erhielten in einem Verhältnis von 1:1:1 Placebo, Vedolizumab aller 8 Wochen, Vedolizumab aller 4 Wochen. Diese Patienten wurden im indirekten Vergleich den Patienten der Adalimumab-Studien gegenübergestellt. Ein wesentlicher Unter-

Stellungnehmer: Prof. B. Siegmund, Berlin; Prof. A. Dignass, Frankfurt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ti-TNF-α-Antikörper-Versagen zugelassenes, darmselektives Biologikum in der Indikation CU. Auch für die CU-Patienten mit Anti-TNF-α-Antikörper-Versagen zeigen die Ergebnisse der indirekten Vergleiche zu Wirksamkeitsendpunkten unter Vedolizumab und Adalimumab sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase eine vergleichbare Wirksamkeit auf. Für Patienten mit Versagen auf zwei oder drei Anti-TNF-α-Antikörper liegen keine entsprechenden Vergleiche vor, da keine anderen Therapiealternativen zur Verfügung standen oder stehen. Ein indirekter Vergleich der sicherheitsrelevanten Endpunkte in der Population der Anti-TNF-α-Antikörper-Versager konnte nicht erfolgen, da für Adalimumab die Daten zur Sicherheit nicht getrennt für die Anti-TNF-α-Antikörper-Versager und die Anti-TNF-α-Antikörper-naiven Patienten berichtet wurden ¹⁴. Im Placebo-Vergleich der C13006 ergab sich bei den Anti-TNF-α-Versagern für keinen der betrachteten sicherheitsrelevanten Endpunkte ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen unter Vedolizumab vs. Placebo ¹⁵. Dabei schloss die Patientenpopulation der Anti-TNF-α-Antikörper-Versager der C13006 neben Patienten mit sekundärem Therapieversagen und Intoleranz gegenüber Anti-TNF-α-Antikörper auch Patienten mit primärem Therapieversagen gegenüber Anti-TNF-α-Antikörper ein. Knapp die Hälfte der Anti-TNF-α-Antikörper Versager sind Primärversager, und auch diese Patienten profitierten von	schied der Adalimumab-Studien (ULTRA 2, M10-447) zur C13006 besteht darin, dass nach der Induktionsphase keine Randomisierung der Patienten – die ein Therapieansprechen auf Adalimumab zeigten - für die Erhaltungsphase stattfand. Die Auswertung in den Studien ULTRA 2 und M10-447 umfasst somit die Induktions- und Erhaltungsphase (Woche 0 bis 52) sowie Daten aller Patienten (Responder und Patienten, die in der Induktionsphase nicht auf Adalimumab angesprochen hatten („Non-Responder“)). Die Population des Placebo-Arms der Adalimumab-Studien, der als Brückenkomparator dient, besteht ebenfalls aus Patienten, die ein Therapieansprechen zeigten sowie Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprachen (Responder und Non-Responder unter Placebo) und entspricht damit nicht der Population des Placebo-Arms der Vedolizumab-Studie. Dieser besteht ausschließlich aus Respondern (Vedolizumab-Responder aus der Induktionsphase), sodass die Population des gemeinsamen Brückenkomparators nicht vergleichbar ist. Der pharmazeutische Unternehmer verweist darauf, dass zum Teil auch Daten getrennt für Patienten vorliegen, die in der Induktionsphase ein Ansprechen auf Adalimumab („Responder“) zeigten. Daten für „Responder“ in den Adalimumab-Studien liegen allerdings nicht für den Placebo-Arm vor. Sofern nur aus einem Studienarm einer RCT eine bestimmte Population herangezogen wird (hier: Responder unter Adalimumab), wird die Randomisierung gebro-

Stellungnehmer: Prof. B. Siegmund, Berlin; Prof. A. Dignass, Frankfurt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Behandlung mit Vedolizumab. In dieser Patientenpopulation wurde bei 50% der Q8W-Patienten (8/16; PCB 5%, 1/19) ein anhaltendes klinisches Ansprechen, bei 38% eine klinische Remission zu Woche 52 (6/16, PCB 0%, 0/19) und bei 44% eine Mukosaheilung (7/16; PCB 0%, 0/19) erreicht. Trotz des hohen Anteils an diesen schwer therapierbaren Patienten mit dem höchsten therapeutischen Bedarf in der Studie C13006 in der Indikation Colitis ulcerosa zeigte Vedolizumab mit seinem alternativen Wirkmechanismus eine mit Adalimumab vergleichbare Wirksamkeit. Die Mukosaheilung stellt in der Therapie nicht nur ein zentrales Ziel, sondern vielmehr auch einen wichtigen prognostischen Faktor dar. So konnte in der IBSEN-Kohorte gezeigt werden, dass eine ausge dehnte (Linksseiten-/Pankolitis) mukosale Entzündung mit einem deutlich erhöhten Risiko assoziiert ist im Verlauf eine Proktokolektomie zu erhalten ^{16,17}. Damit übereinstimmend zeigen Studien mit Anti-TNF-α-Antikörpern auf (ACT1, ACT2), dass eine mukosale Heilung mit der klinische Remission korreliert und auch mit einem besseren Verlauf assoziiert ist ^{18,19}. So zeigten Patienten mit mukosaler Heilung in Woche 8 eine signifikant niedrigere Proktokolektomierate. Aber auch der Steroidgebrauch war signifikant niedriger sowie die Hospitalisierungsrate ^{18,20}. Zusätzlich konnte bereits vor zehn Jahren eindrücklich dargelegt, dass insbesondere bei Patienten mit einer lange bestehenden Pankolitis das Risiko ein kolorektales Karzinom zu entwi-	chen. Zudem besteht weiterhin ein Unterschied in der Population des gemeinsamen Brückenkomparators (Placebo). Aus den unterschiedlichen Studiendesigns resultieren unterschiedliche Populationen für die Erhaltungsphase. Eine ausreichende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Populationen ist allerdings eine Grundvoraussetzung für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs. Insgesamt sind die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien zu Vedolizumab vs. Placebo und Adalimumab vs. Placebo aufgrund ihrer Studiendesigns und den daraus resultierenden unterschiedlichen Populationen nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber Adalimumab für die <u>Patientengruppe a)</u> mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der Rate unerwünschter Ereignisse sowie der Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen im indirekten Vergleich. Neben der Tatsache, dass die Studien zum adjustierten indirekten Vergleich nicht ausreichend ähnlich sind, hat der pharmazeutische Unternehmer auch keine adäquate Analyse zu unerwünschten Ereignissen vorgelegt. In die Auswertung der unerwünschten Ereignisse zur Studie C13006 sind auch solche Patienten eingegangen, die nicht an der RCT zur Erhaltungsphase teilgenommen haben, d. h. dass in der Induktionsphase auch die nicht randomisierten Patienten aus dem offenen Vedolizumab-Arm (Kohorte 2) berück-

Stellungnehmer: Prof. B. Siegmund, Berlin; Prof. A. Dignass, Frankfurt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ckeln signifikant erhöht ist ²¹. So wurde auch in der Studie 13006 eine mukosale Heilung als ein Mayo Endoskopie-Subscore ≤ 1 definiert. Dies wurde auch in den Studien mit der vom GBA bestimmten zVT Adalimumab ^{14,22} und Infliximab ¹⁹ angewendet. Diese Bewertung der mukosalen Heilung wird auch in den deutschen Leitlinien betont und hier insbesondere die oben genannten Punkte der besseren Beurteilung des Heilungsprozesses, die Prognose des Langzeitverlaufs sowie das reduzierte Risiko ein kolorektales Karzinom zu entwickeln. Es gibt derzeit keine randomisiert kontrollierten Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa, die nach Primärversagen einer Anti-TNF-α-Antikörper-Therapie eine Dosisescalation oder einen anderen Anti-TNF-α-Antikörper erhalten haben, weder für Infliximab noch für Adalimumab. Hier kann lediglich auf Basis der MC-Daten ein Analogieschluss versucht werden. Es ist jedoch übliche Praxis, dass Patienten auch nach Versagen auf einen der Anti-TNF-α-Antikörper entweder auf einen anderen Anti-TNF-α-Antikörper umgestellt oder bei sekundärem Wirkverlust mittels einer Dosiserhöhung (Infliximab) oder einer Verkürzung des Applikationsintervalls (Infliximab, Adalimumab) behandelt werden. Diese zugelassenen Möglichkeiten werden im Allgemeinen ausgereizt bevor auf eine chirurgische Therapieoption zurückgegriffen wird. Eine große Zahl an Patienten lehnt aber auch dann eine operative Therapie aus Angst vor den o.g. Nebenwirkungen und den komplikativen operativen Maßnahmen ab. Häufig werden in dieser Situation eine Vielzahl weiterer	sichtigt wurden und in der Erhaltungsphase die mit Vedolizumab behandelten Patienten unabhängig von ihrem Dosisregime (Vedolizumab alle 4 Wochen [offen oder randomisiert] bzw. alle 8 Wochen) gemeinsam ausgewertet und den Patienten mit einer Placebobe-handlung (Patienten mit Placebo über Induktions- und Erhaltungsphase sowie Vedolizumab-Responder der Induktionsphase, die in der Erhaltungsphase Placebo bekamen) gegenüber gestellt wurden. Durch dieses Vorgehen wird die Randomisierung gebrochen. Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zu den Sicherheits- sowie auch zu Wirksamkeitsendpunkten beinhalten keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe a) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt. Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber Adalimumab für die <u>Patientengruppe b)</u> mit einer vergleichbaren Wirksamkeit im indirekten Vergleich und einem mit Placebo vergleichbaren Sicherheitsprofil für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch

Stellungnehmer: Prof. B. Siegmund, Berlin; Prof. A. Dignass, Frankfurt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapiestrategien mit begrenztem Wirknachweis versucht (Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus, Ciclosporin), Leukozytenapherese, u.a.). Vorgeschlagene Änderung: Bei der gezeigten Wirksamkeit in Bezug auf klinische Remission, glukokortikoidfreie Remission, Mukosaheilung und klinisches Ansprechen besteht unter Berücksichtigung des gezeigten verbesserten Nebenwirkungsprofils aus Sicht der Fachgesellschaft DGVS ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen unter Vedolizumab gegenüber Anti-TNF-α-Antikörpern in der Teilpopulation der Anti-TNF-α-Antikörper versagenden Patienten. Es ist in hohem Maße anzunehmen, dass eine darmspezifische und damit nebenwirkungsärmere Immunsuppression mit Vedolizumab zu einer Verringerung von operativen Eingriffen, verbesserten Lebensqualität und besserer guter Effektivität von Vedolizumab gegenüber Anti-TNF-α-Antikörper-Therapien führt.	aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der placebokontrollierten Studie C13006. Die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien zu Vedolizumab vs. Placebo und Adalimumab vs. Placebo sind aufgrund ihrer Studiendesigns und den daraus resultierenden unterschiedlichen Populationen nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Daher sind Aussagen zum Zusatznutzen auf dieser Datengrundlage nicht möglich. Die placebokontrollierte Studie C13006 ist für eine vergleichende Betrachtung des Nebenwirkungsprofils von Adalimumab und Vedolizumab nicht geeignet. Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zu den Sicherheits- sowie auch zu Wirksamkeitsendpunkten beinhalten keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe b) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt. Für eine vergleichende Aussage zum Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber den TNF-alpha-Antagonisten sind aussagekräftige Daten erforderlich. Eine direkt vergleichende Studie liegt nicht vor.

Stellungnehmer: Prof. B. Siegmund, Berlin; Prof. A. Dignass, Frankfurt

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)
	3. Anti-TNF-α-naive Patienten mit Morbus Crohn (Referenz Dossier Modul 4B) In der Teilpopulation der Anti-TNF-α-Antikörper-naiven Patienten waren nach 6 Wochen Behandlung (C13007+C13011) 23% der Patienten und nach 52 Wochen (C13007) Vedolizumab-Behandlung 52% der Anti-TNF-α-Antikörper-naiven Patienten in klinischer Remission (CDAI$\leq$150) ²³. Ein (verbessertes) klinisches Ansprechen (CDAI-100) wurde zu Woche 6 bei 40% und zu Woche 52 bei 60,6% der Patienten dieser Teilpopulation erreicht. Abdominale Schmerzen und die Stuhlfrequenz, jeweils gemessen anhand der CDAI-Subscores, konnten signifikant gegenüber Placebo reduziert werden, und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen spezifischen Fragebogens IBDQ war unter Vedolizumab gegenüber Placebo signifikant verbessert. Das Risiko für unerwünschte Ereignisse (UE) und schwere UE (SUE), Therapieabbrüche aufgrund von UE und Todesfälle aufgrund UE war gegenüber Placebo nicht signifikant erhöht. Das Risiko unter Vedolizumab, über die Behandlungsdauer ein SUE zu entwickeln, war gegenüber Placebo nicht erhöht. Die häufigsten SUE waren gastrointestinale Störungen, insbesondere typische	Die in den Placebostudien mit Vedolizumab beobachteten Effektstärken sind bei der Gruppe der „TNF-alpha Versager“ geringer ausgeprägt als bei „Patienten mit Versagen der konventionellen Therapie“³⁶. Darüber hinaus sind die vorliegenden eher kurzfristigen Studiendaten zu Vedolizumab insbesondere auch zur Einschätzung potentieller Langzeitriskiken des Wirkstoffs Vedolizumab, auch im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, noch nicht aussagekräftig. <u>Morbus Crohn</u> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vedolizumab in der Indikation Morbus Crohn wie folgt bewertet: c) Für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. d) Für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus

³⁶ Assessment report Entyvio®; EMA/CHMP/676643/2013 (Seite 127)

Stellungnehmer: Prof. B. Siegmund, Berlin; Prof. A. Dignass, Frankfurt

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)
	Morbus Crohn-Symptome. Vorgeschlagene Änderung: Laut IQWiG liegen keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Vedolizumab im Vergleich zu Adalimumab bei Patienten mit Morbus Crohn vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber Adalimumab ist daher nicht belegt. Es liegen keine direkten und aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen auch keine indirekten Daten zur Vergleichbarkeit vor. Daher werden auch Daten zum Nebenwirkungsprofil von Vedolizumab, die ebenso wie die Wirksamkeitsdaten im Vergleich zu Placebo sehr überzeugend sind, nicht berücksichtigt. Die im Referenzdossier dargestellten Daten hinsichtlich des Risikos unerwünschter Ereignisse (UE) und des Risikos von Therapieabbrüchen aufgrund UE unter einer Therapie mit Vedolizumab weist unter Berücksichtigung der publizierten Daten zu anti-TNF-α-Antikörpern bei MC auf eine bedeutsame Verminderung von Nebenwirkungen durch Vedolizumab gegenüber Anti-TNF-α-Antikörpern hin. Bei der unter Berücksichtigung der bisher publizierten klinischen Studien und der klinisch vermuteten vergleichbaren Wirksamkeit in Bezug auf klinische Remission, glukokortikoidfreie Remission, Mukosaheilung und klinisches Ansprechen besteht durch das gezeigte verbesserte Nebenwirkungsprofil aus Sicht der	Crohn, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung: Es liegen für beide Patientengruppen keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V auch keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Für die <u>Patientengruppe c)</u> wird die Anerkennung eines Zusatznutzens von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beansprucht. Es liegen insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe c) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Ver-

Stellungnehmer: Prof. B. Siegmund, Berlin; Prof. A. Dignass, Frankfurt

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)
	Fachgesellschaft ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen unter Vedolizumab gegenüber Adalimumab in der Teilpopulation der Anti-TNF-α-Antikörper-naiven Patienten, obwohl direkte Vergleichsdaten oder valide statistisch adäquat verwendbare indirekte Vergleichsdaten nicht existieren. Es ist in hohem Maße anzunehmen, dass eine darmspezifische und damit nebenwirkungsärmere Immunsuppression zu vergleichbar guter Effektivität von Vedolizumab gegenüber Adalimumab mit verbessertem Nebenwirkungsprofil führt. 4. Anti-TNF-α-Antikörper Versager mit Morbus Crohn (Referenz Dossier Modul 4B) Die Population der Anti-TNF-α-Versager mit Morbus Crohn weist den größten therapeutischen Bedarf aller Vedolizumab-Zielpopulation auf. Bei einer Therapie mit der zVT Adalimumab oder auch Infliximab sprechen 10-30% der Patienten nicht auf die Induktionstherapie an (primäres Therapieversagen) ^{3,4}. Etwa 30-40% der Patienten zeigen nach Ansprechen auf die Induktionstherapie mit Adalimumab einen Verlust des Ansprechens innerhalb des ersten Jahres (sekundäres Therapieversagen) ^{3,4}, weshalb eine Dosiseskalation erforderlich wird. Die Dosiseskalation führt zwar bei	gleichstherapie ist daher nicht belegt. Für die <u>Patientengruppe d)</u> begründet der pharmazeutische Unternehmer den Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Ergebnisse zweier randomisierter, doppelblinder, placebokontrollierter Studien (Induktion und Remissionserhalt: GEMINI II [C13007]; Induktion: GEMINI III [C13011]). Die placebokontrollierten Studien sind für eine vergleichende Betrachtung der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils von Vedolizumab und den TNF-alpha-Antagonisten nicht geeignet. Die in den Placebostudien mit Vedolizumab beobachteten Effektstärken sind überwiegend gering ausgeprägt. Eine direkt vergleichende Studie liegt nicht vor. Auch eine geringere Wirksamkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann aufgrund der vorgelegten Studiendaten nicht ausgeschlossen werden³⁷. Darüber hinaus sind die vorliegenden eher kurzfristigen Studiendaten zu Vedolizumab insbesondere auch zur Einschätzung potentieller Langzeitriskiken des Wirkstoffs Vedolizumab, auch im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, noch nicht aussagekräftig. Daher sind Aussagen zum Zusatznutzen auf dieser Datengrundlage

³⁷ Assessment report Entyvio®; EMA/CHMP/676643/2013 (Seite 127, 128)

Stellungnehmer: Prof. B. Siegmund, Berlin; Prof. A. Dignass, Frankfurt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einem Teil der Patienten kurzzeitig zu einem erneuten Ansprechen, aber nur bei wenigen langfristig zu einer Remission. Bei allen anderen Patienten muss die Therapie abgebrochen werden und es kann eine Umstellung auf einen anderen TNF-α-Inhibitor erfolgen. Für die Indikation Morbus Crohn gibt es Daten aus klinischen Studien, die allerdings darauf hinweisen, dass Patienten ein deutlich schlechteres Ansprechen bei der Therapie mit einem zweiten oder einem dritten, in Deutschland nicht zugelassenem Anti-TNF-α-Antikörper (Certolizumab) zeigen. Patienten mit primärem Therapieversagen wurden aus den Adalimumab-Studien ausgeschlossen, machten aber 50% der Anti-TNF-α-Antikörper-Versager in der Studie C13007 (320/645 Patienten) und 43% der Anti-TNF-α-Antikörper-Versager (135/311) in der Studie C13011 aus. Patienten, die auf mehrere Anti-TNF-α-Antikörper versagt hatten, waren in die Adalimumab-Studien ebenfalls nicht eingeschlossen worden, machten aber 62% der Anti-TNF-α-Antikörper-Versager der Studie C13007 (48% (312/645) mit Versagen auf zwei und 13% (86/645) mit Versagen auf drei oder mehr Anti-TNF-α-Antikörper) und 67% der Anti-TNF-α-Antikörper-Versager der Studie C13011 (55% (172/311) auf zwei und 11% (35/311) auf drei oder mehr) aus. Bei den Patienten, die auf drei oder mehr Anti-TNF-α-Antikörper versagt hatten, handelt es sich um die am stärksten vorbehandelten Patienten, die bisher in der Indikation MC im Rahmen einer klinischen Studie untersucht wurden.	nicht möglich. Die in den Placebostudien mit Vedolizumab beobachteten Effektstärken sind überwiegend gering ausgeprägt. Auch eine geringere Wirksamkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann aufgrund der vorgelegten Studiendaten nicht ausgeschlossen werden Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zu den Sicherheitsendpunkten beinhalten keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe d) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Stellungnehmer: Prof. B. Siegmund, Berlin; Prof. A. Dignass, Frankfurt

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)
	Primärversager: Unter den Primärversagern der Studie C13007 zeigten 35% (13/37) unter Vedolizumab Q8W eine klinische Remission zu Woche 52, während im Placebo-Arm nur 9% (3/35) dieses Zielkriterium erreichten. Der Unterschied war statistisch signifikant. In der Studie C13011 lag in Woche 10 eine klinische Remission bei 19/66 Patienten (29%) mit Primärversagen vor, in der Placebo-Gruppe waren es nur 7/67 Patienten (10%). Ein (verbessertes) klinisches Ansprechen erreichten 13/37 Primärversager (35%) unter Vedolizumab-Behandlung und 7/35 (20%) unter Placebo-Behandlung. Ein (verbessertes) klinisches Ansprechen in Woche 6 zeigten 28 der 66 Primärversager (42%) unter Vedolizumab-Behandlung, unter Placebo waren es 14/67 (21%). Diese Unterschiede waren signifikant zugunsten von Vedolizumab. Von den in die Studie C13007 eingeschlossenen Primärversagern, die zu Studienbeginn Glukokortikoide einnahmen, erreichten in der Vedolizumab-Gruppe Q8W 6 der 20 Patienten (30%) eine glukokortikoidfreie Remission, wohingegen dies keinem der 19 Patienten unter Placebo gelang. Mehrfachversager Diese Vorteile der Vedolizumab-Behandlung waren auch bei den Patienten erkennbar, die bereits auf zwei oder mehr Anti-TNF-α-Antikörper versagt hatten. In der Studie C13011 erreichten 33 der	

Stellungnehmer: Prof. B. Siegmund, Berlin; Prof. A. Dignass, Frankfurt

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)
	96 Patienten (34%) die vor dem Einschluss in die Studie bereits auf zwei oder mehr Anti-TNF-α-Antikörper versagt hatten, ein (verbessertes) klinisches Ansprechen an Woche 6, unter Placebo waren es 26/111 Patienten (23%)²⁴. In Woche 10 waren 21/96 Patienten (22%) im Vedolizumab-Arm und 12/111 (11%) unter Placebo in klinischer Remission. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Vedolizumab. Im Q8W-Arm der Studie C13007 erreichten 11 der 49 Patienten (22%), die vor dem Einschluss in die Studie bereits auf zwei oder drei TNF-α-Inhibitoren versagt hatten, ein (verbessertes) klinisches Ansprechen an Woche 52, 10 der 49 Patienten (20%) waren an Woche 52 in Remission. Unter Placebo war keiner dieser Patienten an Woche 52 in Remission, 8 von 53 Placebo-Patienten (15%) hatten zu diesem Zeitpunkt ein (verbessertes) klinisches Ansprechen erreicht. Eine glukokortikoidfreie Remission in Woche 52 erreichten 5 der 25 (20%) Patienten unter VDZ Q8W-Arm, die auf zwei oder mehr Anti-TNF-α-Antikörper versagt hatten und zu Studienbeginn GC einnahmen, wohingegen keiner der mit Placebo behandelten 30 Patienten aus dieser Population in Woche 52 in glukokortikoidfreier Remission war²⁴. Vorgeschlagene Änderung: Bei der gezeigten Wirksamkeit in Bezug auf klinische Remission, glukokortikoidfreie Remission, Mukosaheilung und klinisches Ansprechen besteht unter Berücksichtigung des gezeigten verbesser-	

Stellungnehmer: Prof. B. Siegmund, Berlin; Prof. A. Dignass, Frankfurt

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)
	te Nebenwirkungsprofil aus Sicht der Fachgesellschaft DGVS ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen unter Vedolizumab gegenüber Anti-TNF-α-Antikörper in der Teilpopulation der Anti-TNF-α-Antikörper versagenden Patienten mit Morbus Crohn. Es ist in hohem Maße anzunehmen, dass eine darmspezifische und damit nebenwirkungsärmere Immunsuppression mit Vedolizumab zu einer Verringerung von operativen Eingriffen, verbesserten Lebensqualität und besserer guter Effektivität von Vedolizumab gegenüber Anti-TNF-α-Antikörpern in dieser schwer zu behandelnde Patientenpopulation der Anti-TNF-α-Antikörpern-Versager führt. Insbesondere für die Patienten, die ein primäres Therapieversagen aufweisen oder auf mehrere Anti-TNF-α-Antikörpern versagt haben, stellt die gezeigte klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit einer neuartigen Therapieoption, wie sie Vedolizumab bietet, einen beträchtlichen Zusatznutzen dar. Da die Patientenpopulationen der Anti-TNF-α-Antikörpern-Versager in den Vedolizumab- und Adalimumab-Studien nicht vergleichbar sind, lässt sich dieser Zusatznutzen gegenüber einer Infliximab-/Adalimumab-Therapie (Wechsel auf/ oder Dosisescalation) nicht quantifizieren.	

Stellungnehmer: Prof. B. Siegmund, Berlin; Prof. A. Dignass, Frankfurt

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: Wirksamkeit Colitis ulcerosa: Wirksamkeitsmessung in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte Der Mayo-Score soll für die Erfassung der Remission oder der patientenrelevanten Endpunkte rektale Blutung und Stuhlfrequenz dienen aufgrund der fehlenden Validierung nicht geeignet sein. Kommentar: Der Mayo-Score in der kompletten oder abgekürzten Form wird seit vielen Jahren von den Zulassungsbehörden in den USA (FDA) und Europa (EMA) als Standardwerkzeug für die Zulassungsstudien neuer Medikamente zur Therapie der CED gefordert und hat sich international in der wissenschaftlichen Literatur als allgemein anerkanntes Messwerkzeug etabliert und ermöglicht eine sehr gute Studienvergleichbarkeit der letzten Jahre. Dieser Wirksamkeitsendpunkt wurde in der CU-Studie C13006 aber auch in den Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapien Infliximab und Adalimumab verwendet und die Nutzung ist aus Sicht der wissenschaftlichen Fachgesellschaften uneingeschränkt zu unterstreichen, da derzeit keine besseren Instrumente zur Verfügung stehen, die validiert und nutzbar sind. Es gibt zwar verschiedene Scores für die Einteilung der Krankheitsaktivität der Colitis ulcerosa, die verschiedene Schwerpunkte setzen ²⁵. Die Scores werden in der täglichen Routine aber selten eingesetzt und finden ihre Anwendung primär im	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Prof. B. Siegmund, Berlin; Prof. A. Dignass, Frankfurt

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)
	Rahmen von klinischen Studien². Das CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) der EMA empfiehlt die Verwendung von Scores zur Beurteilung der Krankheitsaktivität in klinischen Studien und zur Zulassung von Arzneimitteln im Bereich der CED. Die Scores sollten gemäß der europäischen Richtlinie Anzeichen und Symptome der Erkrankung erfassen und können eine endoskopische Beurteilung beinhalten (CHMP, 2008). Obwohl sich die Scores, und insbesondere der Mayo Score, als historisch gewachsener und in klinischen Studien in der Gastroenterologie und von Zulassungsbehörden als allgemein anerkannter Maßstab zur Einschätzung der Krankheitsaktivität etabliert haben, fehlt allen Scores derzeit die formale Validierung². In der aktuellen Literatur ist allerdings der auf vier Subscores (Stuhlfrequenz, rektale Blutung, Endoskopiebefund, klinische Einschätzung des Arztes) basierende Mayo-Score der meistzitierte Aktivitätsindex und entsprechend basieren auch die meisten klinischen Studien darauf^{2,26}. Neben der weiten Verbreitung und der guten Handhabbarkeit wird auch die Aussagekraft dieses Scores in der Literatur positiv beurteilt. Die Wahl des Mayo-Scores als Instrument zur Evaluation von Medikamenten bei CU ist somit sehr gut nachvollziehbar und aus Sicht der DGVS aktuell kaum vermeidbar, da: 1. Der Mayo-Score unter den Scores für Colitis ulcerosa meistverwendet ist 2. Der Mayo-Score in allen großen Studien der letzten Dekade an-	

Stellungnehmer: Prof. B. Siegmund, Berlin; Prof. A. Dignass, Frankfurt

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)
	gewendet wurde und eine Basis zum Vergleich von Studien ermöglicht 3. Der Mayo-Score in der letzten Dekade von den internationalen Zulassungsbehörden (FDA, EMA) zum Nachweis der Wirksamkeit von neuen Arzneimitteln in der Colitis ulcerosa akzeptiert wurde 4. Der Mayo-Score sich aus vier Subscores ähnlicher Schwere zusammensetzt, die entweder direkt patientenrelevante Endpunkte abbilden oder indirekt eine Auswirkung auf patientenrelevante Endpunkte haben, und daher in seiner Gesamtheit ebenfalls als patientenrelevant anzusehen ist. Vorgeschlagene Änderung: Der Mayo-Score und Subscores sollten aus Sicht der DGVS als derzeit bestes Messinstrument zur Evaluation von Medikamentenwirkungen bei Colitis ulcerosa anerkannt werden, bevor durch gemeinsame Arbeiten der Zulassungsbehörden, wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Patientenvereinigungen und pharmazeutischen Unternehmen ein alternativer und allgemein validierter Score zur Verfügung steht.	

Literaturverzeichnis

1. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *Journal of Crohn's & colitis* 2012;6:991-1030.
2. Dignass A, Preiss JC, Aust DE, et al. [Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011]. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2011;49:1276-341.
3. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's & colitis* 2010;4:28-62.
4. Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr H-J, et al. Aktualisierte S3 Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn" 2014. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2014;in press.
5. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *The American journal of gastroenterology* 2009;104:760-7.
6. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;33:987-95.
7. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
8. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
9. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2007;357:239-50.
10. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *The American journal of gastroenterology* 2011;106:199-212; quiz 3.
11. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010;59:1200-6.
12. Bernstein CN, Loftus EV, Jr., Ng SC, Lakatos PL, Moum B. Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut* 2012;61:622-9.
13. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *Journal of Crohn's & colitis* 2013;7:1-33.
14. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257-65 e1-3.
15. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine* 2013;369:699-710.
16. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scandinavian journal of gastroenterology* 2009;44:431-40.

17. Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412-22.
18. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194-201.
19. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine* 2005;353:2462-76.
20. Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2011;9:483-9 e3.
21. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004;126:451-9.
22. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011;60:780-7.
23. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2013;369:711-21.
24. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014;147:618-27 e3.
25. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-86.
26. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *The New England journal of medicine* 1987;317:1625-9.

5.4 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	03.11.2014
Stellungnahme zu	Vedolizumab (Entyvio®) (2014-07-15-D-122)
Stellungnahme von	<i>Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Vedolizumab als Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel • Azathioprin (Azamedac®), u.a. zur Behandlung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zugelassen [1], • Methotrexat (metex®, MTX medac, Methotrexat medac), u.a. zur Behandlung von Morbus Crohn zugelassen [2], und • Sulfasalazin (Sulfasalazin medac). Die vorgenannten Wirkstoffe werden in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Takeda GmbH bzw. Takeda Pharma A/S [3] [4] [5] [6] [7] [8], in Teilen in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [9] [10] und in Teilen im entsprechenden IQWiG-Bericht [11] angeführt.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
2) Während das pharmazeutische Unternehmen Takeda GmbH im Nutzendossier zu Vedolizumab die bisherige medikamentöse Therapie der Colitis ulcerosa und des Morbus Crohn umfassend mitsamt gegenwärtigem Zulassungsstatus darstellt [4],	Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen. 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.

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																													
Tabelle 2-3: Zulassungsstatus und Applikationsform der konventionellen Therapien bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn in Deutschland <table><tr><th>Wirkstoffgruppe</th><th>Applikation</th><th>Zulassung für Colitis ulcerosa</th><th>Zulassung für Morbus Crohn</th></tr><tr><td rowspan="2">Aminosalizylate</td><td>oral^a</td><td>x</td><td>x</td></tr><tr><td>topisch (Suppositorien, Klysmen, Schäume)</td><td>x</td><td>-</td></tr><tr><td rowspan="3">Glukokortikoide</td><td>systemisch (oral)</td><td>x</td><td>x</td></tr><tr><td>topisch (Suppositorien, Schäume)</td><td>x</td><td>-</td></tr><tr><td>topisch (oral)^b</td><td>-</td><td>x</td></tr><tr><td>Azathioprin</td><td>systemisch (oral)</td><td>x</td><td>x</td></tr><tr><td>Methotrexat</td><td>parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär)</td><td>-</td><td>x</td></tr></table> Tabelle 2-4: Zulassungsstatus und Applikationsformen der TNF-α-Inhibitoren bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn in Deutschland <table><tr><th>TNF-α-Inhibitor</th><th>Applikationsform</th><th>Zulassung für Colitis ulcerosa</th><th>Zulassung für Morbus Crohn</th></tr><tr><td>Adalimumab</td><td>parenteral (subkutan)</td><td>x</td><td>x</td></tr><tr><td>Infliximab</td><td>parenteral (intravenös)</td><td>x</td><td>x</td></tr><tr><td>Golimumab</td><td>parenteral (subkutan)</td><td>x</td><td>-</td></tr></table>				Wirkstoffgruppe	Applikation	Zulassung für Colitis ulcerosa	Zulassung für Morbus Crohn	Aminosalizylate	oral ^a	x	x	topisch (Suppositorien, Klysmen, Schäume)	x	-	Glukokortikoide	systemisch (oral)	x	x	topisch (Suppositorien, Schäume)	x	-	topisch (oral) ^b	-	x	Azathioprin	systemisch (oral)	x	x	Methotrexat	parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär)	-	x	TNF- α -Inhibitor	Applikationsform	Zulassung für Colitis ulcerosa	Zulassung für Morbus Crohn	Adalimumab	parenteral (subkutan)	x	x	Infliximab	parenteral (intravenös)	x	x	Golimumab	parenteral (subkutan)	x	-	Für die Jahrestherapiekosten wird auf den Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss verwiesen.
Wirkstoffgruppe	Applikation	Zulassung für Colitis ulcerosa	Zulassung für Morbus Crohn																																														
Aminosalizylate	oral ^a	x	x																																														
	topisch (Suppositorien, Klysmen, Schäume)	x	-																																														
Glukokortikoide	systemisch (oral)	x	x																																														
	topisch (Suppositorien, Schäume)	x	-																																														
	topisch (oral) ^b	-	x																																														
Azathioprin	systemisch (oral)	x	x																																														
Methotrexat	parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär)	-	x																																														
TNF- α -Inhibitor	Applikationsform	Zulassung für Colitis ulcerosa	Zulassung für Morbus Crohn																																														
Adalimumab	parenteral (subkutan)	x	x																																														
Infliximab	parenteral (intravenös)	x	x																																														
Golimumab	parenteral (subkutan)	x	-																																														
ist in den G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die Aufzählung „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“ sowohl für die Colitis ulcerosa als auch den Morbus Crohn unvollständig und damit im Ergebnis fehlerhaft [9] [10]. Der Wirkstoff Azathioprin ist unzweifelhaft für die Behandlung der Colitis ulcerosa zugelassen [1] [12], ist fester therapeutischer Be-																																																	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
standteil der deutschen und europäischen Behandlungsleitlinien [13] [14] und wird durch den G-BA im Abschnitt „Recherche und Synopse der Evidenz ...“ auch mehrfach mit Literatur benannt [9]. Der Wirkstoff Azathioprin ist unzweifelhaft für die Behandlung des Morbus Crohn zugelassen [1] [12], ist fester therapeutischer Bestandteil der deutschen und europäischen Behandlungsleitlinien [15] [16] und wird durch den G-BA im Abschnitt „Recherche und Synopse der Evidenz ...“ mehrfach mit Literatur [10] sowie darüber hinaus in weiteren Reviews benannt [17]. Darüber hinaus ist der Wirkstoff Methotrexat des pharmazeutischen Herstellers Medac unter dem Handelsnamen metex® Fertigspritze für die Behandlung des Morbus Crohn zugelassen [2] [4] [18], ist parenterales Methotrexat fester therapeutischer Bestandteil der deutschen und europäischen Behandlungsleitlinien [15] [16] [19] und wird durch den G-BA im Abschnitt „Recherche und Synopse der Evidenz ...“ mehrfach mit Literatur [10] sowie darüber hinaus in weiteren Reviews benannt [20] [21]. Daraus abgeleitet beantragt Medac die G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend zu ändern, die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter der Berücksichtigung der Wirkstoffe Azathioprin und Methotrexat neu zu bewerten und ggf. entsprechend zu korrigieren.	
3) Gemäß Fachinformation des pharmazeutischen Unternehmens Takeda GmbH bzw. Takeda Pharma A/S ist Entyvio® (Vedolizumab) zugelassen für	Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfo Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• „die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“ [22], • „für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“ [22]. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat daraufhin für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vedolizumab eine Begutachtung durch das IQWiG unter zwei verschiedenen Versorgungssituationen bestimmt: • die Anwendung von Vedolizumab bei anti-TNF-α-naiven Patienten, wobei jedoch zugrunde gelegt wird, „dass für Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, eine patientenindividuelle suffiziente Therapie vorausgesetzt wird“ [3] [11], • die Anwendung von Vedolizumab bei anti-TNF-α-Versagern,	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. Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wobei jedoch unter Berücksichtigung der Anwendungsgebiete der TNF-α-Inhibitoren vorausgesetzt wird, „dass die Patienten auf einen vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum (konventionelle Therapie) nicht angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien hatten“ [3] [11]. „Zu den in Deutschland zugelassenen konventionellen Therapien bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn zählen 5-Aminosalizylate, Glukokortikoide sowie Azathioprin und, im Fall von Morbus Crohn, Methotrexat“ [4] siehe auch [3]. „Ein klinischer Effekt tritt häufig erst nach 2-6 Monaten ein, weshalb zu Beginn der Behandlung eine Kombinationstherapie mit Glukokortikoiden sinnvoll sein kann“ [4]. Aus dem Vorgenannten zieht Medac den Schluss, dass der Gemeinsame Bundesausschuss für die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Vedolizumab erwartet, dass Patienten mit einer Vedolizumab-Therapie eine ‚konventionelle Therapie‘ beispielsweise mit Sulfasalazin, Azathioprin und Methotrexat in leitliniengerechter Dosierung wie Applikationsform und pharmakologisch angemessener Zeitdauer erhalten haben – gegebenenfalls kombiniert oder als Stufentherapie und mit angemessener Begleitmedikation (z.B. Folsäuregabe bei Methotrexat). Mit der deutschen Leitlinie zur Behandlung des Morbus Crohn ist	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
anzuführen, dass „der Wirkungseintritt nach Beginn einer Therapie mit Azathioprin bzw. Methotrexat [...] im Einzelfall erst nach 6 bzw. 2 Monaten zu beobachten“ ist [15]. Zum Wirkstoff Methotrexat heißt es dort darüber hinaus: „Da MTX mindestens 8 Wochen benötigt, bis eine Wirkung eintritt, sollte eine Dosisreduktion [von 25 mg s.c.] auf 15 mg s.c. frühestens nach dieser Zeit erfolgen. [...] Einige der gastrointestinalen Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Methotrexat lassen sich ohne relevanten Wirkverlust durch die Gabe von Folsäure (z.B. 5 mg am Tag nach der MTX-Gabe) vermeiden“ [15]. Zum Wirkstoff Azathioprin heißt es dort darüber hinaus: „Azathioprin (2,0–2,5 mg/kg KG/Tag) bzw. 6-Mercaptopurin [...] haben einen steroideinsparenden Effekt und wirken remissionsinduzierend und -erhaltend bei einem insgesamt günstigen Nebenwirkungsprofil. Eine langsame Dosissteigerung bis zum Erreichen der therapeutischen Dosierung (s. o.) kann mitunter gastrointestinale Nebenwirkungen verhindern, die sofortige Gabe der vollen therapeutischen Dosis führt möglicherweise jedoch zu einem dementsprechend schnelleren Wirkungseintritt“ [15]. In den Therapiehinweise des Gemeinsamen Bundesausschuss zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Azathioprin bei der Multiplen Sklerose wird darauf hingewiesen, dass die Startdosis aus „2,5 mg/kg KG“ bestehe, die „Wirkung [...] jedoch erst frühestens nach 2-5 Monaten ein[tritt]“ [23].	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus all' diesen Gründen möchte Medac kritisch anführen, dass das therapeutische Vorgehen in den vorgelegten Studien GEMINI 2 [24] und GEMINI 3 [25] für die Behandlung des Morbus Crohn mit Vedolizumab • bei anti-TNF-α-naiven Patienten unter Nichtbeachtung einer „patientenindividuelle[n] suffiziente[n] Therapie“ [11] mit konventionellen Therapeutika erfolgt ist [24] [26] [27], sowie • bei anti-TNF-α-Versagern unter Nichtbeachtung eines „vollständigen und adäquaten Therapiezyklus“ [11] mit konventionellen Therapeutika erfolgt ist [25]. In der Studie GEMINI 2 [24] wird definiert, dass eine unzureichende oder nicht mehr ansprechende Behandlung mit oder eine Unverträglichkeit gegen die immunsuppressive konventionellen Therapie vorgelegen habe, bei • „mindestens eines 8-wöchigen oral eingenommenen Azathioprin- ($\geq 1,5$ mg/kg) oder eines 6-Mercaptopurin-Regimens ($\geq 0,75$ mg/kg)“ [8] [26] [27], oder • „mindestens eines 8-wöchigen eingenommenen Methotrexat-Regimens ($\geq 12,5$ mg/Woche) [8] [26] [27], oder • einer „Intoleranz auf mindestens ein Immunsuppressiva“ [8] [26] [27]. Es ist folglich nicht gänzlich auszuschließen, dass Azathioprin	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vedolizumab in der Indikation Colitis ulcerosa wie folgt bewertet: a) Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. b) Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung: Es liegen für beide Patientengruppen keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher für Vedolizumab gegenüber Adalimumab durchgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert für Vedolizumab eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (Induktion und der Remissionserhalt: GEMINI I [C13006]), bei denen mindestens eine herkömmliche Therapie, einschließlich Kortikosteroide, Immunmodulatoren und/oder der TNFα-Antagonist Infliximab versagt haben. Als Begleitmedikation waren stabile Dosen oraler Aminosalizylate, Kortikoste-

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und Methotrexat in einer für ihre volle Wirkentfaltung angemessenen Zeitdauer von 8-24 Wochen angewendet worden sind, aber wissen können wir es gemäß der Veröffentlichungen nicht und wahrscheinlich ist es nach dem Studienprotokoll auch nicht. Es ist folglich nicht gänzlich auszuschließen, dass Azathioprin mit 2-2,5 mg/kg KG/Tag und Methotrexat mit 25/15 mg/Woche in einer für ihre volle Wirkentfaltung angemessenen Dosierung angewendet worden sind, aber wissen können wir es gemäß der Veröffentlichungen nicht und wahrscheinlich ist es nach dem Studienprotokoll auch nicht. Es ist folglich nicht gänzlich auszuschließen, dass Methotrexat auch parenteral als i.m.- oder s.c.-Injektion in einer für seine volle Wirkentfaltung angemessenen Applikationsform und -weg angewendet und von 5 mg Folsäure am Folgetag begleitet worden ist, aber wissen können wir es gemäß der Veröffentlichungen nicht und wahrscheinlich ist es nach dem Studienprotokoll auch nicht. Das therapeutische Vorgehen der Studie GEMINI 2 [24] entspricht darüber hinaus, wie durch die Takeda GmbH im Nutzen-dossier problematisiert, nicht den europäischen Richtlinien für die Entwicklung neuer Arzneimittel in der Indikation Morbus Crohn [8]. Das therapeutische Vorgehen in den Studien GEMINI 2 [24] und GEMINI 3 [25] entspricht ferner weder der europäischen noch der deutschen Behandlungsleitlinie des Morbus Crohn [15] [16] [19].	roide und/oder immunmodulatorischer Arzneimittel erlaubt. Die GEMINI I Studie wird vom pharmazeutischen Unternehmer zum Nachweis des Zusatznutzens sowohl für die Patientengruppe a) als auch b) herangezogen. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt drei placebokontrollierte Adalimumab-Studien bei der Durchführung des indirekten Vergleichs (Induktion: ULTRA 1; Induktion und Remissionserhalt: ULTRA 2, M10-447) für die Patientengruppe a). Für die Patientengruppe b) wird die ULTRA 2 Studie in den indirekten Vergleich eingeschlossen. Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet. Die Studiendesigns der vom pharmazeutischen Unternehmer im adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien und die daraus resultierenden Populationen sind nicht ausreichend ähnlich. [...]

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daher sind nach Überzeugung von Medac als Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel • Azathioprin (Azamedac®), • Methotrexat (metex®), und • Sulfasalazin (Sulfasalazin medac) die Studien GEMINI 2 [24] und GEMINI 3 [25] insgesamt ungeeignet, den deutschen Versorgungskontext in der Behandlung des Morbus Crohn sachgerecht und angemessen abzubilden.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Azamedac® 50 mg Tabletten, Wedel April 2014:
- Azathioprin ist „bei Patienten mit nachfolgend genannten Erkrankungen angezeigt, wenn Glukokortikosteroide nicht vertragen werden bzw. wenn mit hohen Dosen von Glukokortikosteroiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann: [...]
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) [...]“.
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Hamburg Februar 2014:
- „metex ist angezeigt für die Behandlung von [...]
- leichtem bis mittelschwerem Morbus Crohn, entweder allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden bei erwachsenen Patienten, die auf Thiopurine nicht ansprechen oder diese nicht vertragen.“
- [3] Takeda GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Vedolizumab (Entyvio®). Modul 1, o.O. 2014
- [4] Takeda GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Vedolizumab (Entyvio®). Modul 2, o.O. 2014
- [5] Takeda GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Vedolizumab (Entyvio®). Modul 3A, o.O. 2014
- [6] Takeda GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Vedolizumab (Entyvio®). Modul 3B, o.O. 2014
- [7] Takeda GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Vedolizumab (Entyvio®). Modul 4A, o.O. 2014
- [8] Takeda GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Vedolizumab (Entyvio®). Modul 4B, o.O. 2014
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2013-B-127 Vedolizumab (Colitis ulcerosa), o.O. 2014
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2013-B-126 Vedolizumab (Morbus Crohn), o.O. 2014
- [11] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Vedolizumab – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2014 (= IQWiG-Berichte Nr. 247)
- [12] Aspen Pharma Trading Ltd., Fachinformation Imurek®, Dublin Dezember 2013:
- „Imurek ist zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) bei Patienten angezeigt, bei denen eine Glukokortikosteroid-Therapie notwendig ist, die keine Glukokortikosteroid-Therapie vertragen oder bei denen die Krankheit mit anderen üblichen Mitteln der ersten Wahl nicht behandelbar ist.“
- [13] Dignass A et al., Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011. Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. Z Gastroenterol 2011;49:1276-1341

- [14] Dignass A et al., Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. J Crohns Colitis. 2012;6:991-1030
- [15] Hoffmann JC et al., S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“. Ergebnisse einer Evidenz-basierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zusammen mit dem Kompetenznetz Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Z Gastroenterol 2008;46:1094-1146
- [16] Dignass A et al., The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management: Current management. J Crohns Colitis. 2010;4:28-62
- [17] Chande N et al., Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;4:CD000545
- [18] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Pressemitteilung: metex Fertigspritze zugelassen zur Therapie des Morbus Crohn. Weltpremiere: Methotrexat von Medac mit Zulassung in der Gastroenterologie, Hamburg / Wedel 17. Juli 2013
- [19] Dignass A et al., Corrigendum to "The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current Management" [J Crohn's & Colitis 4 (2010) 28–62]. J Crohns Colitis. 2010;4:353
- [20] McDonald JWD et al., Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;8:CD003459
- [21] Patel V et al., Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;8:CD006884
- [22] Takeda Pharma A/S, Fachinformation Entyvio® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Taastrup Mai 2014
- [23] Gemeinsamer Bundesausschuss, Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). Anlage IV (Therapiehinweise): Azathioprin, o.O. 20.6.2013
[https://www.g-ba.de/downloads/83-691-332/AM-RL-IV-Therapie_2013-06-20.pdf]
- [24] Sandborn WJ et al., Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med 2013;369:711-721
- [25] Sands BE et al., Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. Gastroenterology 2014;147:618–627
- [26] Sandborn WJ et al., Supplement to: Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med 2013;369:711-721
- [27] Sandborn WJ et al., Protocol for: Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med 2013;369:711-721

5.5 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.11.2014
Stellungnahme zu	Vedolizumab / Entyvio®
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Tina Orben</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Oktober 2014 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Vedolizumab (Entyvio®) von Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/125/) veröffentlicht. Vedolizumab ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Das IQWiG unterteilt bei seiner Bewertung beide Indikationen in jeweils zwei weitere Teilpopulationen: (i) Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt sowie (ii) die auf einen TNF-α-Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen. Für alle Teilpopulationen sieht das Institut keinen Zusatznutzen. Nach Auffassung des IQWiG liegen keine relevanten Daten für einen direkten oder indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab oder Infliximab) vor.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG stuft im Bewertungsmodul I (Colitis Ulcerosa) den vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich als ungeeignet ein und schließt somit alle Ergebnisse dieses Vergleichs aus der Bewertung aus. Das Insitut führt dazu folgende Gründe an:: • <i>„Die Studiendesigns der vom pU im adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien und die daraus resultierenden Populationen sind nicht ausreichend ähnlich.</i> • <i>Der pU legt keine adäquaten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie C13006 vor.“</i> Damit liegen nach Auffassung des IQWiG keine relevanten direkt vergleichenden Daten sowie keine relevanten Daten aus indirekten Vergleichen für die Nutzenbewertung von Vedolizumab vor. Gemäß §5 Abs.5 AM-NutzenV sah der Gesetzgeber jedoch für solche Fälle, wo keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, die explizite Option der Verwendung von indirekten Vergleichen vor: <i>„Liegen keine direkten Vergleichsstudien für das neue Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor oder lassen diese keine ausreichenden Aussagen über einen Zusatznutzen zu, können verfügbare klinische Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, die sich für einen indirekten Vergleich mit dem Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen eignen.“</i> Rund vier Jahre nach dem Inkrafttreten der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurden in 24 Verfahren seitens der Her-	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vedolizumab in der Indikation Colitis ulcerosa wie folgt bewertet: - Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. - Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung: Es liegen für beide Patientengruppen keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher für Vedolizumab gegenüber Adalimumab durchgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert für Vedolizumab eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (Induktion und der Remissionserhalt: GEMINI I [C13006]), bei denen mindestens eine herkömmliche Therapie, einschließlich Kortikosteroide, Immunmodulatoren und/oder der TNFα-Antagonist Infliximab versagt haben. Als Begleitmedikation waren stabile Dosen oraler Aminosalizylate, Kortikosteroide und/oder immunmodulatorischer Arzneimittel erlaubt. Die GEMINI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
steller indirekte Vergleiche vorgelegt. Nur in einem Verfahren (erstes Verfahren zum Wirkstoff Ticagrelor) wurde ein indirekter Vergleich (adjustierter Vergleich nach Bucher) grundsätzlich akzeptiert und in die Bewertung eingeschlossen. In allen anderen Verfahren wurden jegliche methodischen Ansätze und Lösungswege eines indirekten Vergleichs als nicht verwertbar eingestuft. Für den Regelfall einer Nutzenbewertung ohne direkt vergleichende Studien gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt sich am Beispiel des vorliegenden Verfahrens, dass die vom IQWiG und vom G-BA praktisch angewandten formal-methodischen Hürden als nicht überwindbar eingestuft werden können. Die Einschätzung des IQWiG zur Ähnlichkeit der für den indirekten Vergleich vorgelegten Studien suggeriert ferner das Vorliegen von offenkundigen Tatsachen: <i>„Neben der Tatsache, dass die Studien zum adjustierten indirekten Vergleich nicht ausreichend ähnlich sind (...)“</i> Letztlich kann diese Aussage sich jedoch nur auf die subjektive Ansicht des Instituts im Rahmen seiner Bewertung beziehen, jedoch nicht auf die Unterstellung einer offenkundigen Tatsache. Hinsichtlich der Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen stellt das IQWiG zudem fest: <i>„Da zu unerwünschten Ereignissen keine Auswertungen aus einem randomisierten Vergleich vorliegen, ist keine Abwägung von Nutzen und Schaden möglich. Somit liegen keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab vor.“</i> Diese Aussage sich jedoch auch nur auf die subjektive Ansicht des Instituts beziehen. Der vfa weist wiederholt darauf hin, dass die frühe Nutzenbewertung an-	I Studie wird vom pharmazeutischen Unternehmer zum Nachweis des Zusatznutzens sowohl für die Patientengruppe a) als auch b) herangezogen. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt drei placebokontrollierte Adalimumab-Studien bei der Durchführung des indirekten Vergleichs (Induktion: ULTRA 1; Induktion und Remissionserhalt: ULTRA 2, M10-447) für die Patientengruppe a). Für die Patientengruppe b) wird die ULTRA 2 Studie in den indirekten Vergleich eingeschlossen. Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet. Die Studiendesigns der vom pharmazeutischen Unternehmer im adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien und die daraus resultierenden Populationen sind nicht ausreichend ähnlich. Die Gesamtbehandlungsdauer der Studie C13006 betrug 52 Wochen und setzte sich aus einer Induktionsphase (Woche 0 bis 6) und einer Erhaltungsphase (Woche 6 bis 52) zusammen. In der Induktionsphase wurden zwei Kohorten untersucht. Die 1. Kohorte (n=374) stellt eine verblindete RCT dar, in der die Patienten in einem Verhältnis von 3 (Vedolizumab): 2 (Placebo) auf zwei Studienarme randomisiert wurden. Bei der 2. Kohorte (n=521) handelt es sich um einen weiteren offenen Studienarm, in dem die Patienten Vedolizumab erhielten. In die Erhaltungsphase wurden nur Patienten eingeschlossen, die in der Induktionsphase Vedolizumab erhielten (Vedolizumab-Arm der 1. Kohorte und 2. Kohorte) und ein definiertes Therapieansprechen zeigten („Responder“). Diese Patienten wurden erneut randomisiert und erhielten in einem Verhältnis von 1:1:1 Placebo, Vedolizumab aller 8 Wochen, Vedolizumab aller 4 Wochen. Diese Patienten wurden im indirekten Vergleich den Patienten der Adalimumab-Studien gegenübergestellt. Ein wesentlicher Unterschied der

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hand der vorhandenen bestverfügbaren Evidenz durchzuführen ist. Das vorliegende Verfahren zeigt jedoch abermals die Problematik inkongruenter Anforderungen und formaler Bewertungsparameter der Nutzenbewertung auf. Anzumerken ist hier insbesondere, dass eine Auswertung der verfügbaren Daten sowie eine anschließende Diskussion zur Übertragbarkeit im Sinne einer Indirektheit der Evidenz gänzlich ausbleiben (siehe z.B. Abschnitt I 2.7.2.5 „Die Angaben zu Ergebnissen aus indirekten Vergleichen auf Basis randomisierter kontrollierter Studien werden im Folgenden nicht weiter kommentiert, da der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab ungeeignet ist.“). Letztlich werden damit dem Auftraggeber (G-BA) der Nutzenbewertung relevante Entscheidungsgrundlagen vorenthalten, der abschließend über den Zusatznutzen entscheidet.	Adalimumab-Studien (ULTRA 2, M10-447) zur C13006 besteht darin, dass nach der Induktionsphase keine Randomisierung der Patienten – die ein Therapieansprechen auf Adalimumab zeigten - für die Erhaltungsphase stattfand. Die Auswertung in den Studien ULTRA 2 und M10-447 umfasst somit die Induktions- und Erhaltungsphase (Woche 0 bis 52) sowie Daten aller Patienten (Responder und Patienten, die in der Induktionsphase nicht auf Adalimumab angesprochen hatten („Non-Responder“)). Die Population des Placebo-Arms der Adalimumab-Studien, der als Brückenkompator dient, besteht ebenfalls aus Patienten, die ein Therapieansprechen zeigten sowie Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprachen (Responder und Non-Responder unter Placebo) und entspricht damit nicht der Population des Placebo-Arms der Vedolizumab-Studie. Dieser besteht ausschließlich aus Respondern (Vedolizumab-Responder aus der Induktionsphase), sodass die Population des gemeinsamen Brückenkompators nicht vergleichbar ist. Der pharmazeutische Unternehmer verweist darauf, dass zum Teil auch Daten getrennt für Patienten vorliegen, die in der Induktionsphase ein Ansprechen auf Adalimumab („Responder“) zeigten. Daten für „Responder“ in den Adalimumab-Studien liegen allerdings nicht für den Placebo-Arm vor. Sofern nur aus einem Studienarm einer RCT eine bestimmte Population herangezogen wird (hier: Responder unter Adalimumab), wird die Randomisierung gebrochen. Zudem besteht weiterhin ein Unterschied in der Population des gemeinsamen Brückenkompators (Placebo). Aus den unterschiedlichen Studiendesigns resultieren unterschiedliche Populationen für die Erhaltungsphase. Eine ausreichende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Populationen ist allerdings eine Grundvoraussetzung für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs. Insgesamt sind die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studien zu Vedolizumab vs. Placebo und Adalimumab vs. Placebo aufgrund ihrer Studiendesigns und den daraus resultierenden unterschiedlichen Populationen nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber Adalimumab für die <u>Patientengruppe a)</u> mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der Rate unerwünschter Ereignisse sowie der Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen im indirekten Vergleich. Neben der Tatsache, dass die Studien zum adjustierten indirekten Vergleich nicht ausreichend ähnlich sind, hat der pharmazeutische Unternehmer auch keine adäquate Analyse zu unerwünschten Ereignissen vorgelegt. In die Auswertung der unerwünschten Ereignisse zur Studie C13006 sind auch solche Patienten eingegangen, die nicht an der RCT zur Erhaltungsphase teilgenommen haben, d. h. dass in der Induktionsphase auch die nicht randomisierten Patienten aus dem offenen Vedolizumab-Arm (Kohorte 2) berücksichtigt wurden und in der Erhaltungsphase die mit Vedolizumab behandelten Patienten unabhängig von ihrem Dosisregime (Vedolizumab alle 4 Wochen [offen oder randomisiert] bzw. alle 8 Wochen) gemeinsam ausgewertet und den Patienten mit einer Placebobehandlung (Patienten mit Placebo über Induktions- und Erhaltungsphase sowie Vedolizumab-Responder der Induktionsphase, die in der Erhaltungsphase Placebo bekamen) gegenüber gestellt wurden. Durch dieses Vorgehen wird die Randomisierung gebrochen. Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zu den Sicherheits- sowie auch zu Wirksamkeitsendpunkten beinhalten keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe a) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleichstherapie ist daher nicht belegt. Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Zusatznutzen für Vedolizumab gegenüber Adalimumab für die <u>Patientengruppe b)</u> mit einer vergleichbaren Wirksamkeit im indirekten Vergleich und einem mit Placebo vergleichbaren Sicherheitsprofil für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der placebokontrollierten Studie C13006. Die vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien zu Vedolizumab vs. Placebo und Adalimumab vs. Placebo sind aufgrund ihrer Studiendesigns und den daraus resultierenden unterschiedlichen Populationen nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Daher sind Aussagen zum Zusatznutzen auf dieser Datengrundlage nicht möglich. Die placebokontrollierte Studie C13006 ist für eine vergleichende Betrachtung des Nebenwirkungsprofils von Adalimumab und Vedolizumab nicht geeignet. Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zu den Sicherheits- sowie auch zu Wirksamkeitsendpunkten beinhalten keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab für die Patientengruppe b) vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.
Hintergrund Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medi-	Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zinisch-fachlichen Berater (Matthias Breidert, Kliniken im Naturpark Altmühltal, Kösching) sowie eine Patientenvertreterin (Kaltz, Birgit; Deutsche Morbus Crohn / Colitis ulcerosa Vereinigung - DCCV - e. V.) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.	Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.
Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar eine begrüßenswerte Informationen zur Recherche der Evidenz darstellen, jedoch das Herleiten der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Regelfall weder hinreichend erklären noch begründen. Für die Transparenz	Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
des Verfahrens sind dabei weniger die vom G-BA dargestellten Details der Recherchestrategie relevant, sondern vielmehr die Relevanz der Recherche bei der 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.“	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Vedolizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. November 2014
von 11.39 Uhr bis 13.06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda GmbH**:

Frau Dr. Kuphal
Frau Nicht
Herr Dr. Ratsch
Frau Dr. Schneidewind

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Frau Dr. Fröhlich
Herr Rath

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)** und die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)**:

Frau Prof. Dr. Siegmund
Herr Prof. Dr. Dignaß

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH**:

Herr Bahr

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Frau Broeske
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.39 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur heutigen mündlichen Anhörung im Rahmen eines Stellungnahmeverfahrens frühe Nutzenbewertung, hier konkret Vedolizumab. Wir haben es hier mit dem ersten Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, nämlich mit einem Integrinantagonisten, zu tun, der in der Indikation Morbus Crohn und Colitis ulcerosa eingesetzt wird. Einen weiteren Integrinantagonisten gibt es bisher nur im Indikationsgebiet multiple Sklerose. Der heutigen Anhörung liegt eine Dosisbewertung des IQWiG vom 13. Oktober 2014 zugrunde, in der das IQWiG zu dem Ergebnis kommt, dass in allen vier Gruppen ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Der pharmazeutische Unternehmer beansprucht auch gar nicht für alle Gruppen einen Zusatznutzen. Wir haben mehrere Stellungnahmen im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens bekommen, zum einen von Takeda, von AbbVie, von Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, vom vfa und von der DGVS und der DGIM.

Zum heutigen Anhörungstermin erschienen sind Frau Dr. Kuphal, Frau Nicht, Herr Dr. Ratsch und Frau Dr. Schneidewind von Takeda, Frau Dr. Fröhlich und Herr Rath von AbbVie, Frau Professor Siegmund und Herr Professor Dignaß für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Herr Bahr von Medac, Frau Broeske und Herr Dr. Rasch vom vfa. Seien Sie uns herzlich willkommen.

Mein Hinweis zum Verfahren – die meisten von Ihnen kennen es schon –: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb, bevor Sie sich zu Wort melden, bitte Ihren Namen, das entsendende Unternehmen, Gesellschaft oder Verband benennen. Mein Vorschlag wäre, dass der pharmazeutische Unternehmer mit einer einleitenden Stellungnahme beginnt, die nicht noch einmal komplett das zur Verlesung bringt, was Sie im schriftlichen Stellungnahmeverfahren vorge tragen haben.

Die entscheidenden Punkte sind, dass sowohl für Morbus Crohn als auch für Colitis ulcerosa nur placebokontrollierte Studien vorliegen. Sie haben indirekte Vergleiche für die Indikation Colitis ulcerosa durchgeführt. Die indirekten Vergleiche sind aber vom IQWiG aufgrund methodischer Mängel als ungeeignet bewertet worden. Auch liegen keine indirekten Vergleiche für Morbus Crohn vor. Wir müssen uns darüber unterhalten, wie wir mit dieser Evidenz umgehen. Das zweite Problem, über das wir uns unterhalten müssen, ist, dass wir für die Gruppe TNF- α -Antagonist-Versager in beiden Indikationen nur sehr wenige Daten haben und dass deshalb ein indirekter Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nur schwer umsetzbar ist. Sie leiten hier für die Gruppe Colitis ulcerosa TNF- α -Antagonist-Versager einen Zusatznutzen aufgrund einer vergleichbaren Wirksamkeit mit einem anderen Wirkstoff im indirekten Vergleich und einem Nebenwirkungsprofil auf Placeboniveau ab. Das ist auch das Design der Zulassungsstudie gewesen, wenn ich das so richtig gesehen habe. Sie sagen weiterhin, dass ein hoher therapeutischer Bedarf aus Ermangelung an verfügbaren Therapieoptionen bestünde. Für die Gruppe Morbus Crohn TNF- α -Antagonist-Versager leiten Sie den Zusatznutzen ebenfalls aufgrund eines hohen therapeutischen Bedarfs aus Ermangelung an verfügbaren Therapieoptionen ab. Ob das dann reicht, wird am Ende des Tages zu bewerten sein. – Wer möchte beginnen?

Frau Dr. Schneidewind (Takeda): Lieber Herr Hecken, ich würde gerne die Gelegenheit zu einem Eingangsstatement nutzen und Ihnen und Ihren Kollegen im Gemeinsamen Bundesausschuss danken, dass wir zu unserem Medikament Vedolizumab auch noch einmal mündlich Stellung nehmen können. Ganz kurz zu den Teilnehmern seitens Takeda: zu meiner Linken Frau Nicht, Juristin in unserem Hause, sie beschäftigt sich mit allen Fragen der Sozialgesetzgebung, speziell des AMNOG, zu meiner Rechten Frau Dr. Kuphal, sie ist Apothekerin und hat gemeinsam mit Herrn Ratsch – er ist Biologe und hat Erfahrung in der Grundlagenforschung am Integrinrezeptor – maßgeblich das Dossier zu Vedolizumab erarbeitet. Ich selbst bin von zu Hause aus Ärztin und leite unseren Unternehmensbereich Market Access – ich hätte beinahe „Market Exit“ gesagt; ich glaube, diesen Scherz hatten wir leider schon einmal in der ZVT-Anhörung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Die Exit-Strategie machen wir später.

Frau Dr. Schneidewind (Takeda): Das machen wir später. – Ich werde mir unseren Eingangsvortrag mit Frau Kuphal teilen. Wir werden knapp 10 Minuten dafür benötigen.

Wir möchten in der heutigen Anhörung zum Zusatznutzen von Vedolizumab besonders auf den Zusammenhang zwischen dem neuen Wirkprinzip, das Herr Hecken gerade angesprochen hat, dieses hoch darmselektiven monoklonalen Antikörpers und dem damit korrespondierenden Sicherheitsprofil eingehen. Der G-BA sollte in seiner Entscheidungsfindung letztlich sicher sein, ob es in der Tat keinen Vorteil im Hinblick auf die unerwünschten Ereignisse und die Therapieabbrüche gibt, wenn nur im Darm eine Immunsuppression erfolgt anstatt – wie bisher – stets systemisch. Das ist uns besonders wichtig, da die beiden chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn oft junge Menschen betreffen und unter Umständen über Jahre eine medikamentöse Behandlung bedeuten und mit diesen Nebenwirkungen eben gelebt werden muss. Insbesondere für Patienten mit schweren Verläufen wird nach wie vor von den Zulassungsbehörden der Bedarf nach weiteren und sicheren Medikamenten gesehen.

Zunächst kommen bei der Behandlung beider chronischer entzündlicher Darmerkrankungen „konventionelle“ Substanzen zum Einsatz, die die Entzündungsreaktion unspezifisch eindämmen sollen. In circa 6 Prozent der Fälle von Colitis ulcerosa und 11 Prozent der Fälle von Morbus Crohn verläuft die Erkrankung so schwer, dass eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren früher oder später erforderlich werden kann. Ziel ist es, über eine allgemeine Immunsuppression auch durch diese Substanzen die chronische Entzündung der Darmschleimhaut vorübergehend oder möglichst dauerhaft zur Abheilung zu bringen. Wenn das nicht gelingt, ist häufig nur noch ein tiefgreifender operativer Eingriff mit Entfernung von Teilen des Darms möglich, oft verbunden mit Komplikationen, Folgebeschwerden oder erneuten Operationen.

Eine besondere Rolle in diesem Erkrankungsprozess kommt den Lymphozyten zu, die aus den Blutgefäßen der Darmschleimhaut in die Schleimhaut einwandern und dort einen chronischen Entzündungsprozess auslösen und diesen auch unterhalten. Hier setzt der Antikörper Vedolizumab als neuartiger, gezielter Antikörper an der Interaktion von Integrin $\alpha 4\beta 7$ mit den sogenannten MAdCAM-1-Strukturen an, die quasi nur in der Darmschleimhaut vorkommen. Das Ziel dieser neuen Wirkweise ist die gezielte Immunsuppression im Darm und die Vermeidung von Nebenwirkungen der allgemeinen Immunsuppression, wie sie zum Beispiel

auch unter TNF- α -Inhibitoren auftauchen können. Die selektive Bindung an Integrin $\alpha 4\beta 7$ unterbindet die Einwanderung weiterer Lymphozyten in die Darmschleimhaut und unterbricht damit den chronischen Entzündungsprozess. An anderen Geweben bleibt aber die lymphozytäre Abwehrreaktion erhalten; das konnte auch in Impfstudien zu diesem Wirkstoff nachgewiesen werden. Der Wirkmechanismus erklärt auch die in den Zulassungsstudien beobachtete und tendenziell längere Induktionsphase unter Vedolizumab: Bereits in der Schleimhaut befindliche Lymphozyten müssen zunächst abgebaut werden, bevor das Unterbleiben der weiteren Einwanderung dieser Zellen die Entzündung zum Abheilen bringt. Das Feuer geht sozusagen aus, weil einfach kein Holz mehr nachgelegt wird. Dies zeigt sich auch in der Erhaltungstherapie. Auf dieser Erhaltungstherapie lag in den GEMINI-Zulassungsstudien der Schwerpunkt. Auf den Erfolg dieser Erhaltungstherapie wird auch in der Fachwelt besonderer Wert gelegt.

Die GEMINI-Studien wurden bereits ab dem Jahr 2006 mit den Zulassungsbehörden FDA und EMA abgestimmt. Ihr Design beruhte auf der damaligen Guidance dieser Zulassungsbehörden. Infliximab war damals gerade neu auch für die Colitis ulcerosa zugelassen worden, Adalimumab besaß noch keine Zulassung in diesem Indikationsgebiet. TNF- α -Inhibitoren galten seinerzeit nicht als Standardtherapie der schweren Verlaufsformen.

G-BA und IQWiG lassen explizit bei Fehlen direkter Head-to-head-Daten den indirekten Vergleich zu, den Takeda auch in der vorgegebenen Systematik nach Bucher in der Indikation Colitis ulcerosa gegenüber Adalimumab durchgeführt hat. Er ergibt bei vergleichbarer Wirksamkeit einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Adalimumab für den patientenrelevanten Sicherheitsendpunkt „Abbruch der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse“. Das IQWiG stellt diesen Zusatznutzen zwar infrage wegen angeblicher mangelnder Vergleichbarkeit der betrachteten Populationen und dem Rerandomisierungsschritt bei Vedolizumab, doch möchten wir an dieser Stelle den G-BA auf die folgenden Eckpunkte in diesem Vergleich noch aufmerksam machen. Dafür übergebe ich an Frau Kuphal.

Frau Dr. Kuphal (Takeda): Für den indirekten Vergleich haben wir aufseiten Adalimumab für die Sicherheitsauswertung die Studie M10-447 identifiziert, die zwei unterschiedliche Induktionsdosen von Adalimumab mit anschließender gleicher Erhaltungstherapie von Woche 0 bis Woche 52 untersuchte. Demgegenüber steht die GEMINI-I-Studie Vedolizumab. Um den Anforderungen der Zulassungsbehörden EMA und FDA gerecht werden zu können, wurde ein recht komplexes Studiendesign aufgesetzt. Wir können die Schwierigkeit nachvollziehen, dieses komplexe Studiendesign als vergleichbar mit den Studien der TNF- α -Inhibitoren anzusehen. Insbesondere aber hinsichtlich der Sicherheitsauswertung sehen wir eine Vergleichbarkeit der Auswertungspopulationen der eingeschlossenen Studien gegeben, die wir hier noch einmal deutlicher aufzeigen möchten.

Vor dem Hintergrund der geltenden gesetzlichen Regelungen zur Pharmakovigilanz in klinischen Prüfungen nach guter klinischer Praxis erfolgt die Erfassung unerwünschter Ereignisse unabhängig von der kausalen Bewertung. Dieses Vorgehen ermöglicht eine objektive und sehr konservative Erfassung aller potenziellen Sicherheitsrisiken, die unabhängig davon zum Tragen kommt, ob Open-Label-Patienten oder randomisierte Patienten betrachtet werden. Die kontinuierliche Erfassung aller unerwünschten Ereignisse unter Vedolizumab, und zwar ohne Selektion nach Schwerwiegendheit oder Kausalität, ohne Differenzierung von Open-Label- und randomisierten Patienten und im gesamten Zeitraum der Studiendurchführung,

nämlich auch ab Woche 0 bis hin zur Woche 66, gewährleistet nicht nur die objektive Erfassung aller potenziellen Sicherheitsrisiken unter Vedolizumab, sondern führt auch zu einer grundlegenden Vergleichbarkeit der betrachteten Populationen für den indirekten Vergleich.

Aufgrund ähnlicher Einschlusskriterien waren auch in der Detailbetrachtung die Studienpopulationen der Studien GEMINI I und M10-447 sehr ähnlich charakterisiert: Die Patienten waren etwa gleich alt, die Geschlechterverteilung war sehr ähnlich, und auch die Krankheitsaktivität bei Studieneinschluss war übereinstimmend in beiden Studien. Beide Studien waren als Add-on-Studien gegenüber Placebo konzipiert, denn es war eine umfassende Begleitmedikation mit konventionellen Therapien erlaubt und wurde auch zu 90 Prozent und mehr bei den Patienten begleitend eingesetzt.

Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber Adalimumab bei den anti-TNF- α -naiven Patienten mit Colitis ulcerosa wurde im indirekten Vergleich für die patientenrelevanten Endpunkte der unerwünschten Ereignisse sowie der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nachgewiesen.

Insbesondere der Sicherheitsvorteil für Vedolizumab bei einem gegenüber Adalimumab um 85 Prozent verringerten Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse beinhaltet einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser Effekt ist nicht nur sehr stark, sondern er ist auch sehr robust. Er bestätigt sich, egal wie restriktiv oder wie weit die Safety-Population für beide Wirksubstanzen definiert wird.

Frau Dr. Schneidewind (Takeda): Die unter Vedolizumab verringerte Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse stellt für die einzelnen Patienten eine bedeutsame Verringerung von Nebenwirkungen dar und gewährleistet damit eine kontinuierliche medikamentöse Therapie der chronisch erkrankten Patienten.

Die bessere Sicherheit von Vedolizumab im indirekten Vergleich zu Adalimumab in der Indikation Colitis ulcerosa ist vor dem Hintergrund des selektiven Wirkmechanismus auch plausibel. Wir bitten daher den G-BA, in seiner Entscheidung den Stellenwert eines gezielt auf die Darmschleimhaut wirkenden monoklonalen Antikörpers im Vergleich zu einem nichtselektiven genau anhand der vorgelegten Daten zu prüfen: im Sinne der Patientensicherheit und der bereits zahlreichen, wahrscheinlich über 2.000, häufig schwer erkrankten jungen Patienten, die bereits jetzt mit der Substanz behandelt werden.

Wir freuen uns auf das Gespräch mit Ihnen. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Schneidewind und Frau Dr. Kuphal, für diese Einführung. Ich frage, bevor ich eine Frage an die Klinikerin richte, zur Einschätzung der Bänke und der Patientenvertretung: Gibt es Fragen zu diesem Einführungsvortrag? – Das IQWiG. Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Erst einmal vielen Dank für die Einführung. Zwei, drei Punkte würde ich gerne ansprechen. Sie begründen ihren behaupteten Zusatznutzen auf Basis eines Vorteils bezüglich Nebenwirkungen. Sie sprechen auch selbst von Nebenwirkungen, haben dabei angegeben, dass Sie für beide Präparate, Vedolizumab auf der einen Seite und Adalimumab auf der anderen Seite, jeweils eine Studie hätten. Die ausführliche Problematik der Auswertung Ihrer Vedolizumab-Studie haben wir in der Dossierbewertung dargestellt, sie ist auch durch Ihre Angaben in den Stellungnahmen nicht gelöst worden. Darauf will ich jetzt nicht

weiter eingehen. Ich möchte auf einen anderen Punkt eingehen. Sie sagen eben, es handelt sich um Nebenwirkungen. Wenn Sie sich die Therapieabbrüche anschauen, auf deren Basis Sie diesen Vorteil insbesondere behaupten – ein Unterschied von 84 Prozent –, dann sind die allermeisten Therapieabbrüche in Ihrer Studie bedingt durch den Endpunkt Colitis ulcerosa. Das heißt, das, was Sie hier in den Therapieabbrüchen drin haben wegen Nebenwirkungen, sind Folgen der Erkrankung. Das heißt, die Patienten brechen ab, weil sie eine Folge ihrer Erkrankung haben. Das wirkt auch erst einmal kontraintuitiv, wenn man sich die Studienergebnisse anschaut und Abbrüche wegen Nebenwirkungen unter Placebo häufiger sein sollen als unter dem Prüfpräparat. Das findet man erst einmal seltsam. Das wird aber schnell durch ihre Erhebungsmethodik erklärt, dass Sie die Abbrüche, die aufgrund von Colitis ulcerosa entstehen, einbeziehen. Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt ist: Es ist nicht richtig, dass Sie jeweils nur eine Studie haben, sondern Sie haben noch eine zweite Studie, nämlich die ULTRA-2-Studie. Die ULTRA-2-Studie zeigt ein ähnliches Bild in den Abbrüchen wie ihre Vedolizumab-Studie, nämlich dass weniger Abbrüche unter Adalimumab als unter Placebo auftreten, weil offensichtlich auch dort diese Abbrüche wegen Colitis ulcerosa einbezogen worden sind. Diese Studie haben Sie nicht herangezogen, weil Sie sagen, man kann nicht zwischen TNF-Naiven und TNF-Erfahrenen trennen. Das mag auf der einen Seite richtig sein, auf der anderen Seite werfen Sie bestimmte Dinge auch zusammen, Vorbehandlung, nicht zulassungskonform etc. Sie haben also innerhalb von Adalimumab stark heterogene Ergebnisse. Dazu muss man sagen, ganz offensichtlich haben Sie eine erheblich unterschiedliche Erhebungsmethodik von unerwünschten Ereignissen, übrigens für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gleichermaßen, dass Sie das Problem der Erhebungsmethodik auch von Wirksamkeitsdingen haben, sodass, selbst wenn man diese methodischen Probleme nicht beachten würde, allein schon aufgrund der unterschiedlichen Erhebungsmethodik Sie nicht aussagekräftige Ergebnisse haben. Wenn man sich die ULTRA-2-Studie und Ihre Studie zu Vedolizumab anschaut, gibt es überhaupt keinen Unterschied in der Tendenz bei den unerwünschten Ereignissen, weder bei den Therapieabbrüchen noch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Vielleicht noch eine Anmerkung zu Durchführung indirekter Vergleiche. Sie haben eben gesagt, G-BA und IQWiG akzeptieren das. Ich glaube, das liegt weder an dem Wohlwollen des G-BA noch am Wohlwollen des IQWiG, sondern das liegt einfach am Gesetz, wie es ist. Das sagt, indirekte Vergleiche sind möglich. Der Gesetzgeber sagt aber auch: sofern sie geeignet sind, und das muss man natürlich prüfen. Nur weil Bucher durchgeführt wurde, heißt das nicht, dass der indirekte Vergleich geeignet ist, sondern die Studien müssen inhaltlich miteinander korrespondieren. Das ist hier eben nicht der Fall. Die Erhebungsmethodik auf Endpunktebene kommt dazu.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Kuphal.

Frau Dr. Kuphal (Takeda): Ich werde gerne auf ihre Punkte einzeln eingehen. Ich fange mit dem ersten Punkt an, dass die Colitis ulcerosa als unerwünschtes Ereignis mit erfasst wird. Zum einen: Wir haben, denke ich, im Eingangsstatement gerade betont, wir reden über Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Die Nebenwirkungsdefinition beinhaltet eine Kausalitätsbewertung, die erst nachgeschaltet zu der Erfassung von unerwünschten Ereignissen erfolgt. Es ist international geltendes Recht der Pharmakovigilanz, dass unerwünschte Ereignisse erst einmal unabhängig von der Kausalität erfasst werden, und zwar

jedes nachteilige Vorkommnis für die Patienten. Es ist auch klar, dass damit Fälle von Verschlechterungen der Grunderkrankung inbegriffen sind, das ist in jeder Studie so – ich gehe davon aus, dass auch die Adalimumab-Studie sich an dieses geltende Recht gehalten haben –, in den Adalimumab-Studien. Dementsprechend ist das hier einfach eine sehr umfassende, eine sehr objektive und sehr konservative Erfassung aller potenziellen Sicherheitsrisiken, wie wir auch schon im Eingangsstatement betont haben.

Was macht man, wenn man diese Ebene verlässt? Sie sagten, das ist im Prinzip die Grunderkrankung und ein Merkmal der Wirksamkeit. Natürlich kann man das hierin sehen, nur dann muss man im Prinzip die gesamte Erfassung infrage stellen bzw. muss alle objektiv erfassten unerwünschten Ereignisse infrage stellen, ob sie nicht auch mit der Grunderkrankung im Zusammenhang stehen. Wir wissen, dass es bei Colitis ulcerosa und auch bei Morbus Crohn diverse andere assoziierte Ereignisse gibt, die mit der Grunderkrankung im Zusammenhang stehen können. Ich denke, in dem Moment, wo man die objektive Ebene verlässt, muss man alle unerwünschten Ereignisse, die man sieht, auch dahin gehend infrage stellen, ob sie jetzt nur aufgetreten sind oder ob sie im kausalen Zusammenhang damit stehen. Wir haben uns auf der objektiven Ebene bewegt und haben die Gesamtraten der erfassten unerwünschten Ereignisse betrachtet.

Zu Ihrem zweiten Punkt. Sie haben angemerkt, dass die ULTRA-2-Studie nicht eingeschlossen wurde. Wir haben natürlich, weil wir uns der methodischen Schwierigkeiten, die prinzipiell mit einem indirekten Vergleich assoziiert sind, dafür entschieden, sehr genau auf die Auswertungspopulationen zu schauen und auf die Studien, die wir für den Vergleich einschließen. Bei der ULTRA-2-Studie waren eben neben den Patienten, die noch nie einem TNF- α -Inhibitor ausgesetzt waren, circa 50 Prozent der Patienten bereits mit TNF- α -Inhibitoren vorbehandelt. Damit unterscheidet sich die Vorbehandlung der Gesamtpopulation der ULTRA-2-Studie von der Population der anti-TNF- α -naiven Patienten, die wir separat ausgewertet haben, aus unserer GEMINI-I-Studie. Das heißt, der Effekt, den wir hier sehen, lässt sich nicht sauber auf diese Population zurückführen. Dementsprechend haben wir hier nur Studien eingeschlossen, die auch anti-TNF- α -naive Patienten beinhalten. Das war eben als alleinige Studie die Studie M10-447.

Können sie Ihren dritten Punkt bitte wiederholen?

Herr Dr. Kaiser: Ich versuche gerade, mich an den dritten Punkt zu erinnern. Gab es noch einen dritten? Ich habe das vielleicht noch auf schwere unerwünschte Ereignisse bezogen, und ich habe am Anfang die Einleitung gemacht, dass die methodischen Probleme durch Ihre Stellungnahme nicht gelöst worden sind. Vielleicht meinen Sie auch den Punkt, dass indirekte Vergleiche grundsätzlich geeignet sein müssen. Das waren aber eigentlich alles Nebendinge. Ich kann aber gerne auf die Punkte antworten, die Sie jetzt aufgemacht haben, wenn Sie ausgedet haben.

Frau Dr. Kuphal (Takeda): Zusammenfassend möchte ich Ihren Punkt damit beantworten, dass wir in der einen Studie, die auch von der Population vergleichbar ist, im Vergleich zu unserer GEMINI-I-Population oder anti-TNF- α -naiven Patienten eben doch mehr unerwünschte Ereignisse unter Adalimumab festgestellt haben, die zum Therapieabbruch geführt hatten. Das haben wir im indirekten Vergleich dargestellt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, dazu.

Herr Dr. Kaiser: Zunächst einmal ist es durchaus auch in verschiedenen Indikationsgebieten, auch in verschiedenen Studien üblich, dass man Vorkehrungen trifft, dass diese Ereignisse zwar erhoben werden, dass man aber durchaus eine Auswertung zu unerwünschten Ereignissen mit dem Ziel, wirklich Nebenwirkungen festzustellen, macht und bestimmte Ereignisse nicht berücksichtigt. Das kann man im Protokoll entsprechend festlegen, das kann man entsprechend bewerten. Ganz offensichtlich sind wir uns aber erst einmal einig – so habe ich Sie zumindest verstanden –, dass in dieser Vedolizumab-Studie nicht Nebenwirkungen erhoben worden sind, sondern unerwünschte Ereignisse. Sie sprechen immer von einem Vorteil bezüglich Nebenwirkungen. Man sieht aber, dass das, was an unerwünschten Ereignissen auftritt, Folgen der Erkrankung sind. Also haben Sie keinen Vorteil bei Nebenwirkungen in dieser Studie, sondern Sie haben Vorteile bei Folgen der Erkrankung. Das ist auch kongruent zu dem, was Sie in Ihrer placebokontrollierten Studie zu Remission und Response sehen. Das überrascht jetzt auch nicht. Aber es ist kein Vorteil bezüglich Nebenwirkungen.

Die Vergleichbarkeit der Studien bekommt jetzt eine ganz andere Bedeutung. Wenn das nämlich so ist, dann ist Ihre Studienanlage, dass Sie in der zweiten randomisierten kontrollierten Studie lediglich Responder zu Vedolizumab, die vorher in der Studie schon behandelt worden sind, in die zweite Phase überführen, natürlich eine Anreicherung Ihrer Population, die die Wirksamkeit nur verbessern kann. Das heißt, das Argument, die ULTRA-2-Studie wäre mit Ihrer Vedolizumab-Studie nicht vergleichbar wegen Anti-TNF-Vorbehandlung, führen Sie als einen Grund an, um die Studie nicht heranzuziehen, haben aber überhaupt kein Problem damit, Ihre Studie, die eine Anreicherung von Respondern hat, mit Studien zusammenzuführen, die keine Anreicherung von Respondern hat. Das erschließt sich mir ehrlich gesagt überhaupt nicht; denn Sie haben ja gerade, wenn Sie einen wesentlichen Unterschied bei Wirksamkeitsdingen sehen, durch die Anreicherung bei Respondern einen ganz großen und erheblichen Unterschied zwischen den Studien. Alles, was Sie jetzt sagen, bestätigt nur noch mehr, dass die Studien alles, aber nicht vergleichbar sind und nicht für einen indirekten Vergleich geeignet sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu antworten? – Frau Kuphal, bitte.

Frau Dr. Kuphal (Takeda): Auch darauf möchte ich gerne antworten. Es ist so, dass in der ULTRA-2-Studie hinsichtlich der Wirksamkeit keine Rerandomisierung stattgefunden hat. Das ist richtig. Es sind allerdings Daten publiziert zu Woche-8-Respondern, die wir für die Wirksamkeitsbeurteilung unseren Erhaltungspatienten gegenübergestellt haben. Nun haben wir den Zusatznutzen in der Sicherheit dargestellt für die Population, die unabhängig von der Rerandomisierung von Woche 0 bis 66 alle unerwünschten Ereignisse erfasst. Hier sehen wir eben den Unterschied: Haben wir ein vergleichbares Studiendesign, oder haben wir eine vergleichbare Auswertungspopulation? Was die Sicherheit angeht, wollen wir gerne noch einmal darauf hinweisen, dass wir hier alle unter Vedolizumab aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, und zwar auch der Nonresponder, eingeschlossen haben und damit eine Vergleichbarkeit der Auswertungspopulationen gegeben ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, dazu.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht nur ganz kurz dazu, aber es ist in der Dossierbewertung ausführlich dargestellt. Sie haben hier keinen randomisierten Vergleich innerhalb Ihrer Studie. Alle

Bemühungen, die Sie auch in den Stellungnahmen gemacht haben, indem Sie Raten gegenüberstellen, sind ja kein Nachweis einer Gleichwertigkeit von randomisierten und nicht randomisierten Populationen. Sie wissen überhaupt nicht, ob Sie so in der zweiten Kohorte nicht durch andere Merkmale ähnliche Raten haben, die übrigens auch nur zum Teil ähnlich sind, zum Teil auch nicht ähnlich. Gleichwertigkeit können Sie damit gar nicht nachweisen. Das heißt, Sie haben, selbst wenn Sie meinen, Sie hätten eine ähnliche Population, überhaupt keinen randomisierten Vergleich in Ihrer Studie, den Sie gemacht haben, weil Sie alles über alles legen, inklusive nicht zugelassener Behandlung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Herr Kaiser hat es größtenteils schon adressiert. Auch ich wollte auf die Disease Related Events hinweisen, die man durchaus in der Studienplanung berücksichtigen kann. Wenn Sie dazu vielleicht noch etwas sagen, ob Sie sich überhaupt Gedanken darüber gemacht haben. Es ist ja von Anwendungsgebiet zu Anwendungsgebiet unterschiedlich, was man da an Überschneidungen erwartet, um es abzubilden. – Das ist das eine.

Die andere Frage ist: Sie haben ganz am Anfang gesagt, dass die UEs objektiv erfasst werden würden, auch wenn es sich um eine offene Studie oder eine offene Kohorte handelt. Wenn Sie vielleicht dazu noch etwas sagen können. Die UEs werden ja durch den Prüfarzt dokumentiert. Für mich hört sich das so an, als ob man eigentlich in diesem Bereich, wenn man es weiterspinnt, gar keine Verblindung brauchen würde und auch ohne Verblindung zu objektiven Ergebnissen kommen würde, also im Safety-Bereich. Wenn Sie das noch einmal begründen könnten. Ich konnte es nicht ganz nachvollziehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Kuphal, bitte.

Frau Dr. Kuphal (Takeda): Das mache ich sehr gerne. Zum einen zu dem Punkt, dass die Grunderkrankung als unerwünschtes Ereignis aufgefasst wurde. Das war in der Tat Bestandteil der Abstimmung mit den Zulassungsbehörden in den Scientific Advice Meetings, die vor Studienbeginn durchgeführt wurden. Hier hatte Millennium, die damals das Studienprogramm initiiert hatte, tatsächlich auch beantragt, die Verschlechterung der Grunderkrankung herauszunehmen. Das wurde seitens der Zulassungsbehörden jedoch abgelehnt, um eine umfassende Erfassung unerwünschter Ereignisse zu gewährleisten, auch wenn es bedeutete, dass man damit die Verschlechterung der Grunderkrankung mit erfasst. Es ist also Wille der Zulassungsbehörden an dieser Stelle gewesen, nicht zu selektieren und damit eine subjektive Einschätzung einzufügen.

Sie sprachen die Open-Label-Studienarme an. Wie gesagt, die Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgt in zwei Schritten. Wir haben erst die Erfassung. Das heißt, in dem Moment, wo ein unerwünschtes Ereignis auftritt, muss es bereits dokumentiert werden. Im nachfolgenden Schritt erfolgt die Bewertung hinsichtlich Kausalität, Schwere, wenn es nicht durch die Schwerwiegendheitskriterien sowieso gekennzeichnet ist. Danach richtet sich dann natürlich die gesamte Bewertung dieses einzelnen Vorfalles. Ich gebe Ihnen recht, dass in der Open-Label-Erfassung eine objektive Dokumentation der unerwünschten Ereignisse erfolgen kann. Das ist meine ganz persönliche Meinung, denn das ist das geltende Gesetz, das das so vorsieht. Allerdings kann dann die Bewertung, inwiefern das mit dem Medikament zu tun

hat, natürlich abweichen, je nachdem, ob der Arzt weiß, dass der Patient Placebo bekommen hat oder Verum. Dies ist meine Ansicht zu der gesetzlichen Vorschrift. So sieht man es, denke ich, auch in den Studien.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich würde gerne einen Punkt ergänzen. Sie hatten uns gefragt, wie wir es einschätzen, ob eine offene Erfassung von Sicherheitsereignissen zu guten Ergebnissen führt oder ob es sinnvoll ist. Ich denke, man kann das auch daran ablesen, dass auch nicht interventionelle Studien und PASS-Studien, die teilweise als Auflagen von Zulassungsbehörden gemacht werden, nur dazu dienen, unter Real-Life-Bedingungen sicherheitsrelevante Ereignisse zu erfassen und zu dokumentieren. Selbstverständlich geht es, dass man dort möglichst objektiv solche Ereignisse erfasst.

Frau Dr. Kuphal (Takeda): Wenn ich kurz abschließen darf. Die Erfassung von Verschlechterungen der Grunderkrankung, wie wir sie auch bei unseren Vedolizumab-Studien sehen, sehen wir auch bei den Adalimumab-Studien. Hier wurde genauso vorgegangen, sodass auch hier wieder eine Vergleichbarkeit gegeben ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dazu eine Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Nur ganz kurz. Sie haben es da vielleicht missverstanden. Sie haben eben dargelegt, warum eine Signalerfassung oder auch Postmarketing-Safety-Studien sinnvoll sind, die dann nicht verblindet sind. Das ist gar keine Frage. Es ging eigentlich – vielleicht hätte ich es exakter sagen müssen – um einen Vergleich zu einer Vergleichstherapie, ob man den entsprechend bewerten kann, wenn die Daten zum Teil aus einer offenen Erfassung generiert werden. Das war eigentlich das, was ich sagen wollte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser noch dazu, dann können wir es gemeinsam abarbeiten.

Herr Dr. Kaiser: Sie haben eben auf ein Gespräch der Studienverantwortlichen mit der Zulassungsbehörde Bezug genommen. Das ist nichts, was hier infrage gestellt wird. Es ist auch in Ihren Stellungnahmen mehrfach auf Überlegungen der Zulassungsbehörden Bezug genommen worden, und 3.000 Patienten sollen für Sicherheitsdaten untersucht werden. Ja, es wird gar nicht infrage gestellt, dass Sie für die Zulassung bestimmte Anforderungen erfüllen müssen. Die Frage ist aber: Können Sie mit diesen Daten einen Zusatznutzen nachweisen? Das, was Sie machen, ist, mit einer Studie, in der Sie wirksamkeitsunerwünschte Ereignisse einbeziehen, behaupten, Sie hätten einen Vorteil bezüglich Nebenwirkungen. Das ist schlicht und einfach nicht haltbar. Nur darauf will ich hinweisen. Es stellt die Vereinbarung mit der Zulassungsbehörde überhaupt nicht infrage. Sie müssen nur wissen, wie Sie diese Daten interpretieren können. Die können Sie eben nicht so interpretieren – ganz unabhängig von den methodischen Problemen, die Sie haben –, wie Sie sie interpretieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine Replik dazu, Frau Kuphal.

Frau Dr. Kuphal (Takeda): Um noch einmal zu betonen, wir reden nicht von Nebenwirkungen, sondern von unerwünschten Ereignissen. Um, Frau Müller, Ihre Frage zu beantworten:

Ja, in der Tat kann man durchaus das vergleichen, was wir in unserer Gesamtpopulation sehen, obwohl dort Open-Label-Patienten eingeschlossen sind, und können die Therapieabbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse gegenüberstellen mit dem, was wir in der randomisierten Adalimumab-Studie sehen, weil wir hier, wie gesagt, auf der Ebene der erfassten unerwünschten Ereignisse reden. Wir reden nicht über die bewerteten unerwünschten Ereignisse, inwiefern die mit der Grunderkrankung, mit dem Medikament im Zusammenhang stehen, sondern wir reden hier auf der Ebene der erfassten unerwünschten Ereignisse, und die erfolgt ebenso bei Open-Label-Patienten wie bei randomisierten Patienten auf Basis der gesetzlichen Vorschrift, die aus der GCP-V hervorgeht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine Frage an Frau Professor Siegmund und Herrn Professor Dignaß. Sie hatten sehr umfänglich Stellung genommen und sich sehr differenziert mit der Studienlage auseinandergesetzt. Wie bewerten Sie aus Sicht der Fachgesellschaften und der klinischen Praxis das, was hier jetzt bezogen auf den Zusatznutzen, auf unerwünschte Ereignisse diskutiert worden ist? Damit wir es jenseits Ihrer schriftlichen Stellungnahme zu Protokoll nehmen können. Frau Professor Siegmund, bitte.

Frau Prof. Dr. Siegmund (DGVS und DGIM): Ich glaube, man muss einführend noch einmal sagen, mit was für einer Patientengruppe wir es hier zu tun haben. In der Regel sind es 16- bis 30-jährige junge Menschen, die in der Mitte der Planung ihres Lebens sind, die Schule beenden. Das Hauptziel aus ärztlicher Sicht ist, zu verhindern, dass diese jungen Menschen in der Rente landen, denn das passiert, wenn die Therapie nicht erfolgreich ist. Es passiert sehr häufig, und dann liegen sie uns an ganz anderer Stelle zur Last. Es ist, glaube ich, ein ganz wichtiger Punkt, diese Patienten aufzugreifen und richtig zu behandeln. Was für eine Situation hatten wir bis Juli dieses Jahres? Bis Juli dieses Jahres haben wir, wenn die Patienten auf die TNF-Blocker nicht mehr angesprochen haben, auf den zweiten und dritten gewechselt, und wir haben ausführlich die Zahlen dargelegt, dass die Rate natürlich nicht ansteigt, wenn ich beim dritten TNF-Blocker bin, sondern die Wahrscheinlichkeit sehr gering ist, dass der Patient auch im Sekundärversagen darauf noch anspricht. Das heißt, ein anderes Prinzip – das ist ausführlich dargestellt worden –, das komplett unabhängig von der Neutralisation von Tumornekrosefaktor- α ist, liegt mit dem Vedolizumab vor und ist aus immunologischen Sicht darmspezifisch. Es ist ein ganz neues Wirkprinzip, das uns erlaubt, diesen Patienten, für die wir sonst keine andere Option haben – außer Operation; dazu sage ich gleich noch etwas –, etwas anzubieten. Operation bedeutet für den Crohn-Patienten – etwa 50 Prozent der Crohn-Patienten werden im Verlauf ihrer Erkrankung operiert, mit einem erheblichen Risiko –, im weiteren Verlauf noch einmal operiert zu werden. Werde ich als Colitis-Patient operiert, auch bis zu 50 Prozent, ist das Ergebnis meist ein Pouch, damit für mein Leben lang eine unter Umständen bestehende Inkontinenz, vor allem nachts, und eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität. Das heißt, die Operation ist sicherlich nicht die Heilung, wie sie gerade für die Colitis über lange Zeit postuliert worden ist, sondern ist eher eine Lösung, die man vielleicht auch in Erwägung ziehen kann.

Zu Ihrer Frage: Wie ist das mit den Nebenwirkungen? Die TNF-Blocker sind für uns zehn Jahre im Geschäft. Wir kennen die Nebenwirkungen, vor allem die infektiösen Nebenwirkungen, die wir damit gesehen haben. Wenn man in die Studien GEMINI I und II hineinschaut und die infektiösen Komplikationen betrachtet, sehen wir keinen Unterschied zu Placebo. Das heißt, wir sehen hier erst einmal im Moment kein Signal, was auch Sinn macht in Anbe-

tracht des Wirkmechanismus, dass $\alpha 4\beta 7$ darmspezifisch ist in Bezug auf die infektiösen Komplikationen. Von daher sehen wir für dieses junge Patientenkollektiv, die wir potenziell nicht nur für ein paar Monate, sondern über Jahre, unter Umständen Jahrzehnte behandeln, mit diesen Daten erst einmal ein besseres Profil.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dignaß.

Herr Prof. Dr. Dignaß (DGVS und DGIM): Wenn ich ganz kurz ergänzen kann. Zwei, drei Punkte sind aus meiner Sicht noch wichtig. Wenn wir die Patienten haben, die wirklich auf eine Anti-TNF- α -Therapie versagt haben, dann haben wir derzeit nach medizinischem Standard keine Therapie mehr zur Verfügung. Das bedeutet, dass wir bei der Gruppe der 15- bis 30-jährigen Patienten eine Best Supportive Care machen mit einer Lebenserwartung, die nicht wie bei onkologischen Patienten Monaten, sondern Jahren, Jahrzehnten entspricht, mit Nebenwirkungen, die wir gerade gehört haben, Inkontinenz, nicht mehr in der Lage, Schule oder Studium zu absolvieren, arbeitsunfähig zu sein. Wir können diesen Patienten derzeit nichts bieten. Deshalb setzen wir große Hoffnung einerseits in dieses Therapieprinzip, das durch die Daten eigentlich sehr gut unterstützt wird. Es ist keine Heilung, auch das wissen wir, aber es ist für eine Patientengruppe, für die wir überhaupt nichts haben, ein ganz wesentlicher neuer Baustein. Jetzt sind Studien über einen begrenzten Zeitraum gemacht, und Langzeitwirkungen sind alle nicht erfasst, wenn man die Patienten anderthalb Jahre nachbeobachtet. Wir wissen, dass zum Beispiel unter einer der Therapien, Azathioprin, die Risikorate von Lymphomen erhöht ist. Wir wissen, dass durch diese Therapien die Rate an Hautkrebs und auch die anderer Malignome erhöht ist. Wenn man ein darmspezifisches Medikament hat, das diese Nebenwirkungen nicht hätte, hätte man auch für diese Patientengruppe, die nicht therapierefraktär wäre, wahrscheinlich eine nebenwirkungsreiche Option, aber dafür braucht man dann 20-Jahres-Studien, auf die die Patienten aber, glaube ich, derzeit nicht warten können.

Ein weiterer Punkt ist angesprochen worden: Kann man Nebenwirkungen vergleichen, wenn man das in einer Open-Label-Untersuchung durchführt? Aus meiner Sicht: ja, sonst würde man alle Formen von ärztlicher Surveillance infrage stellen. Wenn wir Postmarketinguntersuchungen machen und jemand eine Pankreatitis bekommt, an einer Therapie stirbt, so wird alles erfasst. Genauso kann man natürlich, wenn man weiß, dass man ein Medikament gibt, das erfassen. Schwierig kann die Interpretation hinterher sein, ob es wirklich mit der Therapie zusammenhängt. Es ist dann ärztliche Kunst und ärztlicher Sachverstand, den Prüfarzte eigentlich im Rahmen von zahlreichen Schulungen heute alle können müssen. Ich bin auch da sicher, dass das gut erfasst wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Dignaß. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an Sie beide. Bei Ihnen, Frau Professor Siegmund, habe ich gerade herausgehört, dass man, bis es Vedolizumab gab, von einem TNF- α -Blocker auf einen anderen umgestiegen ist. Ich hatte Sie jetzt aber anders verstanden – vielleicht habe ich Sie aber auch missverstanden –, Herr Professor Dignaß, dass Sie gesagt haben, dass man dann, wenn ein TNF- α -Blocker versagt hat, Best Supportive Care macht. Vielleicht könnten Sie das für mich auflösen.

Frau Prof. Dr. Siegmund (DGVS und DGIM): Das ist ein ganz zentraler Punkt, der häufig bei den nicht Gastroenterologen nicht verstanden wird, völlig zu Recht, weil es nicht so ganz einfach ist. Angenommen, wir haben einen Crohn-Patienten, induzieren den mit einem TNF-Blocker, der spricht an, wir behandeln den, und er spricht für ein halbes Jahr an. Nach einem halben Jahr kommt er und sagt – nehmen wir als Beispiel Infliximab –: In Woche 7 merke ich eigentlich, dass es wieder losgeht. Klar, dann verkürzen wir die Infusionsabstände von alle acht Wochen auf alle sechs Wochen. Im Verlauf kann so etwas zunehmen. Das nennen wir dann ein sogenanntes sekundäres Therapieversagen, das zeigt, der Patient spricht grundsätzlich auf das Prinzip Anti-TNF an, zeigt aber einen zunehmenden Wirkverlust gegenüber in diesem Fall Infliximab. Dann macht es Sinn, bei der Substanzklasse zu bleiben, das Wirkprinzip wieder zu verwenden, aber einfach den Antikörper zu wechseln. Man hat dann eine ganz gute Chance, dass die dort auch wieder ansprechen. Man sieht das Ansprechen bei Anti-TNF sehr schnell.

Wenn ich hingegen den gleichen Patient habe, induziere den zum Beispiel wieder mit Infliximab, gebe also drei Infusionen in Woche 0, 2 und 6 und merke, da tut sich gar nichts, dann ist das ein Primärversager. Dann macht es auch keinen Sinn, noch die anderen beiden – bei Crohn ist nur einer in Deutschland zugelassen – bzw. den zweiten TNF-Antikörper zu versuchen, denn er wird auch auf ihn nicht ansprechen. Dann macht es viel mehr Sinn, direkt auf ein anderes Wirkprinzip zu wechseln.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Nickel.

Herr Nickel: Meine Frage zielt auf genau die Fragestellung von Frau Bickel ab. Ich möchte gerne wissen, wie der Stellenwert der Dosisescalation bei den Sekundärversagern gegenüber einem Wechsel auf einen anderen TNF- α -Inhibitor ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Dignaß, bitte.

Herr Prof. Dr. Dignaß (DGVS und DGIM): Bisher war der Stellenwert so, dass man immer versucht hat, die vorhandene Therapie maximal zu optimieren, sprich: eine Dosisescalation durchzuführen, weil man danach nur noch eine Alternative hatte, und wenn man diese Alternative nicht mehr hatte, der Patient in der Best Supportive Care war. Deshalb empfehlen die deutschen, die europäischen Leitlinien eine Dosisoptimierung, bevor man dann das nächste Behandlungsprinzip anwendet. Eine Dosisoptimierung bei den Primärversagern, wie gerade gehört, macht dann nur kurzfristig einen Sinn. Wenn man da nichts erreicht, wird man da nichts mehr erreichen. Dann wird man das zweite Medikament nehmen, bei der Colitis ulcerosa das dritte. Wenn wir bei Studien und Vergleichen sind: Für Colitis ulcerosa gibt es solche Studien nicht, bei denen man verglichen hat, wie viel Patienten ansprechen, die gibt es nur für den Morbus Crohn. Wir wissen aus der klinischen Erfahrung, dass das funktioniert, aber wir können nicht vorhersagen, ob das jetzt in 10 oder 30 Prozent der Fälle sein wird. Bei dem Morbus Crohn weiß man, dass, wenn der erste Antikörper nicht hilft, dann bei 20 Prozent der zweite und bei noch einmal 8 bis 10 Prozent der dritte hilft und ein Erfolg eintreten kann. Anders herum, in 80 bis 90 Prozent hilft es nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Auch mir ging es noch einmal um die Zahl der Primärversager. Ich glaube, das ist gerade beantwortet worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Müller: Ich habe ein anderes Thema. Wir haben bisher noch nicht über das PML-Risiko gesprochen. Ich würde es gerne noch ansprechen. Die EMA identifiziert das als ein sehr schwerwiegendes potentiell Risiko. So wie ich es jetzt sehe, gab es bisher keine Fälle. Aber die Safety-Basis erreicht nach Aussage des EPAR noch nicht aus. Können Sie sagen, wie die Studienlage da aktuell ist, welche Vorkehrungen Sie treffen, dass Sie das identifizieren? Vielleicht auch noch eine Frage an die Kliniker: Wie stellen Sie in der Wahl der Patienten und im Monitoring der Patienten sicher, dass Sie mögliche PML-Fälle erfassen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Ratsch, bitte.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich würde eingangs gerne darauf eingehen. Ich möchte kurz abgrenzen: Das PML-Risiko ergibt sich aus den Vorkommnissen bei Natalizumab. Das ist ein $\alpha 4$ -Integrin-Inhibitor. Dazu muss man wissen, Integrine sind Dimere. Es gibt das $\alpha 4\beta 1$, das ist für die Einwanderung der Lymphozyten ins Gehirn wichtig. Natalizumab blockiert eben sowohl $\alpha 4\beta 7$, das darmspezifisch ist, als auch den gehirnspezifischen $\alpha 4\beta 1$. Wir wissen aber von Vedolizumab, dass es tatsächlich nur an $\alpha 4\beta 7$ bindet, nicht an $\alpha 4\beta 1$. Das heißt, pharmakologisch gesehen, biologisch gesehen, als Naturwissenschaftler würde man sagen, da besteht kein Risiko. Trotz allem ist dieses Risiko irgendwo im Raum. Takeda hat sich dem natürlich gestellt und ist den Anforderungen der Zulassungsbehörde nachgekommen, eben auch im Rahmen dieser Studie 3.000 Patienten einzuschließen, und hat jetzt im Anschluss eine Langzeitsicherheitsstudie aufgesetzt. Ins Dossier sind die Interimsdaten eingeflossen. Nach wie vor gibt es keinen PML-Fall, und es gibt ein umfassendes Risk Management Program, das zur Überwachung dieses Risikos eingesetzt wird.

Herr Müller: Eine konkrete Rückfrage: Wie hoch ist denn die Population, und wie lang sind die Beobachtungsdauern, die Sie bis jetzt mit Vedolizumab haben?

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Es sind Detailfragen. Ich müsste Sie einen kleinen Moment vertragen, dann müsste ich nachschlagen. Im Zweifel müssten wir es nachreichen. Aber es sind Daten, die bekannt sind. Ich würde fast behaupten, die finden sich auch im Dossier.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dann suchen Sie. – Gibt es weitere Fragen?

Herr Müller: Ich hatte mich noch an die Kliniker gewandt. Sie hatten auch erwähnt, dass es junge Patienten sind, dass es Patienten sind, die immunsuppressiv vorbehandelt sind. Selbst wenn ich die Worte höre, identifiziert die EMA das doch als ein sehr relevantes Risiko. Ich würde Sie noch einmal darum bitten, wie Sie in der Praxis sicherstellen, dass dann auch zu vermeiden.

Frau Prof. Dr. Siegmund (DGVS und DGIM): Ich glaube, man muss sich noch einmal die Zahlen zu Natalizumab bewusst machen. Wenn Sie weniger als 24 Monate Exposition zu Natalizumab haben, ist Ihr Risiko für eine PML etwa 1 : 500, wenn es mehr als 24 Monate sind, sind wir bei einem Risiko bei nicht gescreenten Patienten auf die JC-Antikörper von 1 :

150. Das heißt, es ist ein relevanter Bereich. Man würde rein mathematisch erwarten, dass wir in der Population, die uns bislang zur Verfügung steht, irgend ein Signal sehen würden.

Wir haben beide, glaube ich, damals an den Studien für Natalizumab teilgenommen und haben erhebliche Bauchschmerzen gehabt, als dann plötzlich dieses Signal hochkam, das in Europa dazu geführt hat, dass Natalizumab für den Crohn nicht zugelassen worden ist. Aus immunologische Sicht: Wir haben hier einfach ein hochspezifisches immunologisches Werkzeug mit diesem Antikörper, der spezifisch gegen $\alpha 4\beta 7$, also gegen die Darmandockstelle, und nicht gegen $\alpha 4\beta 1$ geht, und damit einen spezifischen Mechanismus, der immunologisch praktisch ausschließen lässt, dass dieses Signal kommt. Trotzdem brauchen wir die Langzeitstudie, um das dann auch mit einer entsprechenden Population zu belegen.

Ihr Kommentar zu den Patienten. Es sind alles junge Patienten, die alle im Schnitt mindestens ein Immunsuppressivum haben, häufig kombiniert behandelt werden. Bei diesen Patienten haben wir immer ein besonders wachsames Auge, und wir sehen hier zum Teil sehr seltene Nebenwirkungen. Die sieht man auch nur dann, wenn man viele Patienten betreut. Seltene Nebenwirkungen sind für die TNF-Antikörper zum Beispiel demyelinisierende Erkrankungen, also MS-ähnliche Krankheitsbilder, die eine gleichwertige Schwere haben. Natürlich, wenn wir hier neurologische Symptome sehen, sind das nicht Symptome, wo wir sagen, kommen Sie in sechs Wochen wieder, sondern dem wird sehr eng nachgegangen. Eigentlich ist es überhaupt nicht meine Sorge, dass wir diese Signale sehen werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dignaß.

Herr Prof. Dr. Dignaß (DGVS und DGIM): Vielleicht kurz ergänzend dazu. Wir haben beide an den Natalizumab-Studien teilgenommen. Ich habe in diesen Studien 25-jährige Patienten betreut, die nicht mehr weiter behandelt werden durften, obwohl Sie hörten, dass die PML aufgetreten ist. Die waren todunglücklich, weil die eben Best Supportive Care hatten, die waren erstmalig unter der Therapie beschwerdefrei. Ich glaube, man vergleicht Äpfel mit Birnen, wenn man ein Medikament, das ursprünglich für die MS-Therapie entwickelt worden ist, also spezifisch ins Hirn gehen kann, mit einem vergleicht, das das nach allen immunologischen und biologischen Kenntnissen nicht haben kann. Deshalb hat auch die EMA nicht gefordert, dass für die Patienten ein Screening gemacht wird und dass nur die Patienten behandelt werden, die diese Antikörper nicht haben, denn damit könnte man das Risiko komplett minimieren. Weil die Biologie völlig dagegen spricht, hat man diese Vorsichtsmaßnahme gar nicht erst ergriffen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dignaß. – Herr Nickel.

Herr Nickel: Ich habe eine Nachfrage zu Äußerungen der Takeda im Vortrag zur Darmspezifität. Sie haben gesagt, dass Impfstudien belegen würden, dass das Vedolizumab sehr darmspezifisch ist. Mit welchen Impfstoffen oder für welche Infektionskrankheiten wurden denn diese Studien durchgeführt?

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Darauf kann ich antworten. Es ist eine Studie gewesen, in der man die Immunantwort auf einen Hepatitis-B-Impfstoff nach einer Vedolizumab-Gabe beobachtet hat. Das ist ein intramuskulärer Impfstoff. Dort hat man keinerlei Einschränkungen im Vergleich zu gesunden und nicht behandelten Probanden gefunden. Der entscheidende Ver-

such ist aber die orale Impfung gegen das Choleratoxin. Da hat man gesehen, dass nach wie vor eine Impfung möglich ist. Das heißt, es gibt eine Immunantwort, obwohl durch die orale Impfung die Immunantwort durch den Verdauungstrakt, den Magen-Darm-Trakt mit induziert wird, weil der Gastrointestinaltrakt ein entscheidender Mittler der Immunität ist und eben auch auf orale Impfstoffe entsprechend reagiert. Man sieht dort eine leicht eingeschränkte Antwort. Man sieht einen darmspezifischen Effekt. Trotz allem ist die Impfung nach wie vor möglich. Aber das ist eher eine Randbemerkung. Also: Man sieht in der Impfstudie einen Effekt über die orale Gabe des Impfstoffs.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ratsch, bitte.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich würde gern die Zahlen, die ich für Herrn Müller herausgesucht habe, ergänzen. Es ging um die Zahl der beobachteten Patienten, die schon länger unter Therapie sind. Da haben wir mit einem Cut-off-Datum vom 16. Juli für unsere Langzeitstudie C13008 502 Patienten, die bereits über 24 Monate mit Vedolizumab behandelt worden sind. Wie gesagt, wir wissen bisher noch überhaupt keine PML-Fälle. Dann haben wir 621 Patienten, die schon mehr als 24 Infusionen bekommen haben. Ich denke, auch das ist eine ganz eindrucksvolle Zahl. Nach hinten wird es natürlich weniger, 53 Patienten, die schon länger als 36 Monate auf Therapie sind. Es gibt also entsprechende Daten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rath.

Herr Rath (AbbVie): Als ein Vertreter der Biologika möchte ich gern zu Wort kommen. Auch wir – das möchte ich ganz klar ausdrücken – freuen uns über neue Optionen im Bereich der CED. Ich glaube, die Dinge sind sehr klar geworden, dass es bei vielen Patienten einen therapeutischen Bedarf gibt, den es zu decken gilt. Jede Entwicklung ist da extrem hilfreich. Was die Abgrenzung zu den Humira-Studien betrifft, hat Herr Kaiser sehr gut dargelegt, warum wir diese Vergleiche ebenso wenig ziehen möchten, wie Sie das getan haben, und haben es auch entsprechend kommentiert.

Was die Sicherheit betrifft, sind für mich zwei Fragen durchaus relevant, weil die ein bisschen hervorstechen, wenn man sich das in den entsprechenden Analysen anschaut. Die erste Frage geht Richtung Darmselektivität: Wie erklärt man sich die sehr häufige Nebenwirkung der Nasopharyngitis unter Vedolizumab? Das ist unter dem darmselektiven Ansatz natürlich schwer zu erklären. Der zweite Punkt geht in Richtung Migration der T-Lymphozyten in die Darmmukosa hinein, ob wir da nicht möglicherweise auch pathophysiologisch – ein paar Hinweise gibt es in den Studien – mit Dingen konfrontiert werden in puncto Sepsis und Abzessen – sie sind häufiger aufgetreten –, die möglicherweise neue Fragen zu diesem Mechanismus stellen werden. Mein Punkt ist es nicht, Zweifel zu streuen, aber ich glaube, dass die Pharmakovigilanz bei Biologika allgemein eine sehr wichtige Frage ist. Die entsprechende Erfahrung wird zeigen, auch über Prädiktoren, welche Patienten man wie behandeln muss und auf welche Dinge man achten muss. Ich glaube, dies wird neue Signale geben. Aber das geht eben erst, wenn wir von Real-Life-Erfahrungen sprechen und wir auch die Feuertau für Vedolizumab sehen, nämlich bei vielen Patienten entsprechend vergleichen können. Das ist im Moment mit den Möglichkeiten und den Analysen, die hier gemacht sind, so nicht möglich. Meine Fragen beziehen sich auf Nasopharyngitis, die Vermeidung der Migration von T-Lymphozyten und dem daraus möglicherweise Entstehen von Infektionen, C diff. beispielsweise, Sepsis und Abzessen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Ratsch, bitte.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Darauf möchte ich gerne antworten. Das sind natürlich wichtige Fragen, die wir auch nicht außer Acht gelassen haben. Auch in Richtung der Nasopharyngitis haben wir das, glaube ich, im Dossier dargelegt. Ich möchte es aber gerne wiederholen. Wir bestreiten gar nicht, dass es auch MAdCAM-Expressionen in anderen Teilen des Gastrointestinaltrakts gibt. Wenn man es sich evolutionsbiologisch ansieht, so geht das vom Mund bis zum Anus; das sind übrigens Teile, die auch bei Morbus Crohn in der Erkrankung komplett betroffen sein können. Das ist also keine reine Darmerkrankung, sondern es hat durchaus Manifestationen weiter oben. Es ist also nicht auszuschließen, dass die Nasopharyngitis auch durch Vedolizumab mit ausgelöst wird. Man muss aber trotzdem sagen – so ist es auch im EPAR zusammengefasst –, dass das auch häufige unerwünschte Ereignisse unter TNF- α -Inhibitoren sind. Unabhängig davon ist die Nasopharyngitis in den meisten Fällen nicht schwerwiegend, sondern das sind eher milde oder moderate Verlaufsformen. Ich würde es jetzt nicht als Einschränkung sehen. Im Zweifel könnten noch einmal die Kliniker darauf antworten, ob das irgendwie ein Problem bei der Behandlung wäre.

Das Zweite, was die Sepsis und Abszesse betrifft. Natürlich sind Fälle von Sepsis beobachtet worden. „Natürlich“ sage ich deshalb, weil wir es natürlich dokumentiert haben. Das ist auch kein Geheimnis. Allerdings sind in den RCT-Phasen nur sechs Fälle von Sepsis aufgetreten, zwei davon unter Placebo, vier davon unter Therapie. Die wurden von den FDA-Reviewern durchgehend als nicht related, als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend, eingestuft und treten häufig auch nach Exazerbationen der Erkrankung auf.

Abszesse sind eine Begleiterkrankung, eine Komorbidität auch von Morbus Crohn, sodass hier eine Abgrenzung von Ursache und Wirkung durchaus schwierig wird und hier auch nicht unternommen wurde.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Ratsch. Damit Sie jetzt alle nicht verwundert sind. Mein Name ist Johannes Vöcking. Ich bin der Stellvertreter von Herrn Hecken. Herr Hecken hat die Sitzung verlassen müssen, weil er einen auswärtigen Termin hat. Sie müssen jetzt mit mir vorliebnehmen. – Frage an die Kliniker: Wollen Sie das, was Herr Ratsch gesagt hat, ergänzen? Sie sind angesprochen worden. Sie müssen nicht, aber Sie können.

Herr Prof. Dr. Dignauß (DGVS und DGIM): Ich glaube, ein ganz wesentlicher Punkt ist, dass man eine kritische Vorsicht walten lässt und man bei neuen Medikamenten sehr kritisch auf solche Nebenwirkungen achtet. Wir haben gerade gehört, dass Abszesse eine typische Komplikation des Morbus Crohn sind. Von den jetzigen Daten können wir noch keine richtigen Aussagen dazu machen. Die ersten klinischen Erfahrungen zeigen aber, dass man zum Beispiel Patienten, wenn das Medikament nicht wirkt, operieren kann, ohne dass da irgendwelche Dinge passieren, dass Abszesse bisher nicht häufiger auftreten. Wir wissen natürlich gerade von den TNF- α -Präparaten, dass in der Anfangsphase, als man das unkritisch gehandhabt hat, Patienten zu Tode gekommen sind, andererseits eine unbehandelte Erkrankung auch zu einem Abszess, einer Sepsis und zum Tod führen kann. Das sind eben schwer kranke Patienten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Frau Siegmund.

Frau Prof. Dr. Siegmund (DGVS und DGIM): Wenn ich das noch ergänzen darf. Wir haben, Herr Rath, durch die TNF-Blocker extrem viel gelernt. Wir haben gelernt, dass, bevor wir die Substanzen einsetzen, sicherstellen müssen, wenn die Patienten zum Beispiel perianal bestehende Fisteln haben, sie drainiert sind, das heißt, da muss ein Faden hinein. Dann kann ich anfangen, immunsuppressiv zu behandeln und verhindern, dass dort Abszesse entstehen. Das heißt, die neuen Substanzen haben sicherlich den Vorteil, dass wir aus den TNF-Blockern gelernt haben und hiermit hoffentlich verhindern, dass Abszesse entstehen. Aber ich stimme Herrn Dignaß zu, in der bisherigen klinischen Erfahrung sehen wir unter diesen Vorsichtsmaßnahmen nicht vermehrt Abszesse oder neu entstehende Fisteln. Aber da brauchen wir auf lange Sicht sicherlich mehr Daten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke an die Kliniker. – Jetzt hat sich Herr Kaiser gemeldet.

Herr Dr. Kaiser: Ich komme auf einen Punkt zurück, den Sie eben mit Primär-/Sekundärversagen angesprochen hatten. Jetzt lässt sich aufgrund des Aufbaus der Studie und der Studienberichte nicht eine abschließende Analyse durchführen. Mich würde trotzdem interessieren – Frage an die Firma Takeda –, welche Raten in den Vedolizumab-Studien bei Patienten mit primärem TNF- α -Versagen aufgetreten sind, Remission und Response, und welche Raten unter Sekundärversagen aufgetreten sind, denn das ist in Ihrem Dossier nicht dargestellt. Denn es wird argumentiert, dass eine neue Therapieoption zur Verfügung steht. Wenn man sich die Raten anschaut, so haben Sie in den Adalimumab-Studien, die Sie da haben, eigentlich ähnliche Remissions- und Responseraten unter den TNF- α -Vorbehandelten, wie Sie das in Ihren Studien haben. Insofern ist es erst einmal kein wesentlicher Unterschied, mit allen Problemen, die methodisch damit verbunden sind. Aber es ist kein Anhalt, dass Sie plötzlich dramatisch andere Ergebnisse hätten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Frau Kuphal, bitte.

Frau Dr. Kuphal (Takeda): Das sind Detaildaten. Für Colitis ulcerosa muss ich schauen, ob ich sie ad hoc finde. Für Morbus Crohn habe ich sie vor mir liegen. Auch diese Daten haben wir im Modul 4 untergebracht. Ich kann sie aber gerne wiederholen, weil es dann vielleicht etwas sortierter ist. Wir haben in der Studie C13007, also der GEMINI-II-Studie, Morbus Crohn, innerhalb der Population der Patienten mit vorherigem Anti-TNF- α -Versagen – das waren insgesamt 58 Prozent der Studienpopulation – 50 Prozent Patienten gehabt, die vorher unzureichend auf TNF- α -Inhibitoren angesprochen hatten, die also als Primärversager zu klassifizieren sind. 39 Prozent hatten einen Verlust des Ansprechens als sekundäre Nonresponder, und 11 Prozent hatten eine Intoleranz. Ich kann mit den Zahlen weitergehen. Von den Anti-TNF- α -Versagern hatte 39 Prozent Versagen auf einen TNF- α -Inhibitor, 49 Prozent hatten zwei vorherige TNF- α -Inhibitor-Therapien und 12 Prozent hatten drei vorherige TNF- α -Inhibitor-Therapien.

Unter den besagten 50 Prozent Patienten mit Anti-TNF- α -Primärversagern innerhalb der Gruppe der Versager haben wir eine klinische Remission in Woche 52 bei 35 Prozent der Patienten beobachtet. Demgegenüber stehen 9 Prozent Patienten, die unter Placebo bzw. unter dieser Sockeltherapie mit konventionellen Therapien eine klinische Remission erreicht hatten. Bei den Patienten, die mehrfach auf Anti-TNF- α -Therapien versagt hatten, also mehr als zwei Anti-TNF- α -Inhibitoren, hatten wir eine klinische Remission in Woche 52 bei 20 Pro-

zent der Patienten. Das war unter Placebo bzw. nur mit Sockeltherapie bei keinem Patienten der Fall, also 0 Prozent.

In der GEMINI-III-Studie, Morbus Crohn, der Studie C13011, hatten wir von der gesamten Studienpopulation 75 Prozent Patienten, die zuvor auf TNF- α -Inhibitoren versagt hatten. Innerhalb dieser Gruppe der TNF- α -Versager waren 43 Prozent mit einem unzureichenden Ansprechen, die also als Primärversager bezeichnet werden müssen, 45 Prozent hatten ein sekundäres Therapieversagen und 12 Prozent eine Intoleranz. Auch hier hatten wir innerhalb der Versagergruppe 55 Prozent an Patienten mit zwei vorherigen TNF- α -Inhibitoren und 11 Prozent mit drei vorherigen TNF- α -Inhibitoren. Auch hier haben wir Daten für die Anti-TNF- α -Primärversager vorliegen. In Woche 10 – hier können wir natürlich keine Woche-52-Daten vorlegen – hatten wir bei den Primärversagern 29 Prozent in klinischer Remission gegenüber 10 Prozent unter Sockeltherapie. Bei den Mehrfachversagern, also den Patienten, die auf zwei oder mehr TNF- α -Inhibitoren versagt hatten, waren es 22 Prozent der Patienten in klinischer Remission in Woche 10 gegenüber 11 Prozent unter Sockeltherapie.

Für Colitis ulcerosa habe ich die Daten zu Remissionen nach Primärversagen und Sekundärversagen jetzt nicht vorliegen, kann die aber gerne einreichen. Die haben wir vorliegen, ich habe sie hier aber nicht ausgedruckt. Die Zahlen zu Morbus Crohn, wie gesagt, finden sich auch im Dossier im Modul 4B.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Ratsch, ich hatte den Eindruck, Sie wollten ergänzen. War es zu diesem Punkt? – Sie lassen da hinten Akten wandern. Da könnte man hineinschauen; das wäre vielleicht ganz interessant, zumal Herr Kaiser offensichtlich noch Daten vermisst. Ich komme gleich darauf zurück.

Herr Dr. Kaiser: Die Colitis-ulcerosa-Daten wären jetzt die interessanten gewesen. Aber ich habe am Anfang erwähnt: Die methodischen Probleme bleiben bestehen. Sie haben auch die Adalimumab-Studie nicht in einer Auswertung, sodass Sie da einen randomisierten Vergleich zu Anti-TNF-Versagern tatsächlich auswerten können, weil Sie das in der Placebogruppe nicht trennen können. Mich hat das jetzt nur interessiert, weil es hier Aussagen zu möglichen Therapieerfolgen bei anti-TNF-vorbehandelten Patienten gegeben hat. Deswegen hat es mich interessiert, ob es Therapieerfolgsunterschiede unter Vedolizumab zwischen Primär- und Sekundärversagern gegeben hat. Das ist der wesentliche Punkt gewesen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Kuphal, können Sie darauf Antwort geben? Es geht um ganz bestimmte Daten. Ich hatte Sie eben so verstanden, die könnten bei Ihnen noch vorhanden sein. Aber jetzt komme ich in Zweifel. Die Frage ist: Ja oder nein?

Frau Dr. Kuphal (Takeda): Ich bin mir sicher, dass die in den Anhängen der Studienberichte und auch in unseren Zusatzanalysen, die wir auch in Modul 5 eingereicht haben, enthalten sind. Was ich Ihnen auf die Schnelle sagen kann, ist, dass wir in der GEMINI-I-Studie innerhalb der Gruppe der Anti-TNF-Versager auch circa 50 Prozent an Patienten mit primärem Therapieversagen hatten, die also nicht ausreichend auf einen TNF- α -Inhibitor angesprochen hatten. Wir haben im Gegensatz zu den Morbus-Crohn-Studien bei der Colitis-ulcerosa-Studie den Fall, dass wir hier keine Mehrfachversager drin haben können, weil eben nur Infliximab als einziger TNF- α -Inhibitor quasi als Vorbehandlung zugelassen war. Wir haben auch Daten zu den Remissionsraten. Ich bin mir sicher, dass die in den Zusatz-

analysen enthalten sind, aber ich habe jetzt nicht vorliegen, wie die Remissionsraten in dieser Gruppe waren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe eine letzte Nachfrage, die Sie vielleicht schon jetzt beantworten können. Ich habe eben – ich habe es vielleicht falsch interpretiert – ein Stirnrunzeln bei Herrn Dignaß gesehen. Es geht um die Definition von Primärversagen. Sie haben es eben beschrieben mit „die nicht ausreichend angesprochen haben“. Die Fachexperten haben geschildert, wenn man gar kein Ansprechen sieht, kann man das als Primärversagen bezeichnen. Das ist für mich etwas Unterschiedliches. Können Sie einmal beschreiben, wie Sie Primärversagen – jetzt geht es nur um Colitis ulcerosa – in Ihrer Colitis-ulcerosa-Studie definiert haben? Dann würde ich gerne um ein Statement bitten, ob das auch Ihre Definition von Primärversagen in der Versorgung ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Kuphal, wenn Sie freundlicher Weise noch einmal Auskunft geben würden.

Frau Dr. Kuphal (Takeda): Das Therapieversagen war in dreierlei Form definiert, nämlich entweder ein unzureichendes Ansprechen, ein nachlassendes Ansprechen oder eben eine Intoleranz gegen einen TNF- α -Inhibitor. Das ist das, wie das Versagen unterteilt wurde.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Dann haben Sie vielleicht die Frage nicht verstanden. Mir geht es alleine um die Gruppe, die Sie als unzureichendes Ansprechen/Primärversagen bezeichnet haben, wie dort ganz konkret unzureichendes Ansprechen operationalisiert ist. Die anderen beiden Gruppen sind klar. Ist das gemessen worden, ist das erfragt worden, ist das in dem Screening noch einmal konkret erhoben worden auf Basis von Patientenakten, noch einmal Messung oder was auch immer, wie konkret haben Sie es gemacht?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Kuphal, bitte.

Frau Dr. Kuphal (Takeda): Das findet sich tatsächlich definiert in den Einschlusskriterien der Studie, wonach definiert ist, dass Zeichen und Symptome einer bestehenden aktiven Erkrankung trotz einer Therapie mit TNF- α -Inhibitoren bestehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Dignaß, jetzt versuchen Sie einmal, da etwas Licht hineinzubringen. Wie würden Sie das Ansprechen oder Nichtansprechen definieren, an welchem Parameter festmachen? Vielleicht kann es für die Diskussion hilfreich sein.

Herr Prof. Dr. Dignaß (DGVS und DGIM): Ich glaube, es muss in den Ein- und Ausschlusskriterien ganz klar drinstehen. Aber die Definition der deutschen Fachgesellschaft, der europäischen Fachgesellschaft für das Primärversagen würde sagen, dass keine Besserung auf die typischen Symptome durch die Therapie eintritt oder dass schwere Nebenwirkungen eintreten, dass man es nicht machen kann. Das ist Primärversagen. Sekundärversagen ist definiert als eine vorübergehende Besserung oder Heilung, die dann nach irgend einem Zeit-

punkt wieder nachlässt, und der Patient dann schlechter wird und die Therapie nicht mehr anspricht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Frau Kuphal, würden Sie noch einmal den Versuch machen, im Lichte dieser Erläuterung die Antwort zu konkretisieren?

Frau Dr. Kuphal (Takeda): Das kann ich gerne machen. Aber, wie gesagt, ich beziehe mich hier auf die Einschlusskriterien im Studienbericht, die das Versagen auf TNF- α -Inhibitoren in dreierlei Weise definieren, nämlich einmal Zeichen oder Symptome einer weiterhin bestehenden aktiven Erkrankung trotz einer Therapie mit Infliximab, zweitens ein Wiederkehren von Symptomen innerhalb der Erhaltungsphase nach vorherigem klinischen Nutzen oder drittens eine Anamnese von Intoleranzen auf Infliximab.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser abschließend. Nur kriegen Sie da keine Klarheit hinein.

Herr Dr. Kaiser: Doch. Ich glaube, die Sache ist klar. Das Stirnrunzeln hat sich nämlich bestätigt. Das, was Sie als unzureichendes Ansprechen bezeichnen, ist eben nicht identisch mit einem Primärversagen nach der Definition, die gerade eben angegeben worden ist. Das kann man den Einschlusskriterien der Studie auch so entnehmen, das ist nämlich dasselbe, was Sie eben beschrieben haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Kuphal.

Frau Dr. Kuphal (Takeda): Aber sicherlich sind die Primärversager, wenn man diese Dreiteilung von Versagensgründen anschaut, weder in der zweiten noch in der dritten Gruppe zu finden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, letztlich ist es eine Wertungsfrage. Sie haben offensichtlich eine etwas andere Sichtweise, jedenfalls haben Sie unterschiedliche Sichtweisen. Ich glaube, man muss diese Betrachtung nachher im Gremium vollziehen. Aber bitte, noch einmal.

Herr Dr. Kaiser: Natürlich werden die sich in den anderen beiden Gruppen nicht befinden. Aber Sie wissen eben nicht, wie viele echte Primärversager Sie in Ihrer Studie in der dritten Gruppe haben. Darum geht es. Das können Sie nicht beantworten.

Frau Dr. Kuphal (Takeda): An dieser Stelle möchte ich noch einmal darauf hinweisen, dass wir die Patienten mit Anti-TNF- α -Versagen auch als solche zusammengefasst untersucht und analysiert haben. Das entspricht dem, was wir auch in dem vorangegangenen Beratungsgespräch mit dem G-BA abgestimmt haben. Von daher nehme ich Ihre Kritik so auf und beziehe mich dann aber wieder auf die Daten, die wir zu der Gesamtgruppe der Patienten mit vorherigem Anti-TNF- α -Versagen dargestellt haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dieses Thema haben wir jetzt betrachtet. Meine Empfehlung ist die, sich die Zahlen im Lichte der Protokollnotizen anzusehen. – Herr Dignaß, Sie würde ich gerne noch zu Wort kommen lassen.

Herr Prof. Dr. Dignaß (DGVS und DGIM): Ich glaube, es ist eher eine stilistische Frage, um es einmal auf den Punkt zu bringen. Die Patienten brauchen eine andere Therapie. Der einzige Unterschied mag sein, dass die Primärversager praktisch gar keine Chance mehr haben, mit einem anderen Anti-TNF-Blocker besser zu werden, während die anderen eine 10-bis maximal 20-prozentige Chance haben, besser zu werden, was immer noch schlecht ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Frau Müller, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Dr. Chr. Müller: Eine letzte Nachfrage an die Experten von der Fachgesellschaft. Sie haben in Ihrer Stellungnahme auch eine Zahl dieser Primärversager, wo wir den speziellen Medical Need sehen, genannt und haben, wenn ich mich recht entsinne – bitte korrigieren Sie mich – 37 Prozent genannt. Das entspricht dieser Definition, auch wenn Sie es jetzt als stilistisch betrachten, aber einfach von der Größenordnung her.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet?

Frau Prof. Dr. Siegmund (DGVS und DGIM): Die Größenordnung ist richtig. Ich glaube, man muss einen zusätzlichen Aspekt hineinbringen. Die Patienten, die wir heutzutage in diese Studien einschließen, sind Patienten, die – im Englischen würde man sagen: – desperate sind. Die haben keine anderen Medikamente mehr. Wenn man jetzt aber zwei Minuten darauf verwendet, zu überlegen: Was ist eigentlich die Krankheitsentstehung, und wann ist der beste Punkt, diese Patienten gut zu behandeln?, so haben wir exzellente Daten der Franzosen, die zeigen, dass wir die inflammatorische Phase der Erkrankung in den ersten ein bis zwei Jahren nach der Diagnose haben. Das ist die Phase, wo ich strukturelle Schädigungen am Darm, Fisteln, Stenosen verhindern kann. In dieser Zeit habe ich die Chance, durch eine effektive Therapie den Darm in einen endoskopischen Normalzustand – ich sehe hinein und sehe die Erkrankung nicht – zu bekommen. Wenn ich aber Patienten – das spiegeln ein Großteil der Patientenkollektive wider, die wir heute einschließen – habe, die die Erkrankung bereits seit fünf, zehn Jahren haben, viele Therapien hinter sich haben, so haben die alle strukturelle Schäden. Das heißt, am Ende des Tages bedeutet das für die Zahlen: Wenn wir früh eingreifen, können wir vielleicht sehr viel wirksamer mit beiden Gruppen, sowohl mit den TNF-Blockern wie auch mit der neuen Substanz, sein. Ich glaube, das ist noch einmal wichtig, um das Kollektiv der Patienten in den Studien zu verstehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, wurde das ausreichend beantwortet? – Eine Nachfrage.

Frau Dr. Chr. Müller: Eine kleine Nachfrage. Nach dem, was Sie eben vorgetragen haben – das war sehr einleuchtend: dass, je früher man therapiert, desto besser die Aussichten sind –, wäre ja dann – bitte korrigieren Sie mich – die Subgruppe der primären Therapieversager auf TNF- α -Inhibitoren potenziell eine Subgruppe, die unter Umständen allein schon aufgrund ihrer Stellung in der Therapiekaskade besser anspricht, einfach weil sie noch viel früher dran ist. Ist nicht richtig? – Dann habe ich es falsch verstanden.

Frau Prof. Dr. Siegmund (DGVS und DGIM): Nein, Sie denken völlig richtig. Das Problem ist, dass es im Moment häufig zu lange dauert, bis diese Patienten bei den Ärzten landen, die bereit sind, zu sagen, ich mache diesen Schritt und gebe das Biologikum. Das hat sich in den letzten fünf Jahren durch sehr viel Arbeit, Arbeit an Leitlinien, Arbeit in Fortbildung, deut-

lich verbessert. Sie denken völlig richtig. Aber natürlich, je früher wir die bekommen, desto besser ist es. Die Primärversager sind wahrscheinlich die, bei denen wir es am besten einsetzen können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank für die Ergänzung. – Gibt es weitere Fragen, Bemerkungen, Kommentare? Ich schaue in alle Richtungen. – Ich stelle fest, das ist nicht der Fall. Dann ist es meine Aufgabe, jetzt zum Ende der Anhörung zu kommen. Frau Schneidewind, es ist in diesen Verfahren üblich, dass der Vertreter oder die Vertreterin des pharmazeutischen Unternehmens, wenn gewünscht und gewollt, ein zusammenfassendes Schlusswort, einen Appell oder wie auch immer an das Gremium richtet. Sie hätten jetzt die Möglichkeit. – Bitte, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Schneidewind (Takeda): Herzlichen Dank, Herr Vöcking. – Wir bedanken uns für die Anhörung heute im Unterausschuss. Es war sehr lebhaft. Wir hatten das auch erhofft. Wir möchten Sie darum bitten, noch einmal den Zusammenhang zwischen dem neuen Wirkprinzip des darmselektiven monoklonalen Antikörpers und dem damit korrespondierenden Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil auf sich wirken zu lassen. Die Entscheidung über den Zusatznutzen von Vedolizumab liegt jetzt in den Händen des Gemeinsamen Bundesausschusses. Sie müssen sich fragen, ob in der Tat, wie vom IQWiG angenommen, kein Vorteil im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche resultiert, wenn nur im Darm diese Immunsuppression erfolgt statt eben wie bisher systemisch. Wir haben ihnen Nachweise für den Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber Adolimumab bei den TNF- α -naiven Patienten hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte vorgelegt und haben heute noch weitere Daten diskutieren können, darüber hinaus gerade im Hinblick auf die Patienten, die bereits auf TNF- α -Therapien versagt haben, primär oder eben auf mehrere Therapien versagt haben. Wir sehen, wenn wir auf die unerwünschten Ereignisse zurückkommen, ein um 85 Prozent verringertes Risiko für den Therapieabbruch aufgrund dieser Ereignisse in dem indirekten Vergleich zwischen Vedolizumab und Adalimumab.

Für wen ist diese Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses von Relevanz? Ich denke, die Vertreter der Fachgesellschaft haben sehr eindringlich geschildert, um welche Patienten es hier geht. Es handelt sich vor allem um junge Patienten, die unter Umständen über Jahre auf eine medikamentöse Behandlung angewiesen bleiben, die häufig auch keinen Ausweg mehr haben, weil tatsächlich die Therapie mit den TNF- α -Inhibitoren auch ausgereizt ist. Der Bedarf, dort weiterzuforschen, weitere Medikamente anzubieten, wird auch von den Zulassungsbehörden weiterhin gesehen. Gerade dass diese Medikamente sicher sind, ist eine wesentliche Voraussetzung, weil diese Patienten häufig über viele Jahre behandelt werden müssen. Wir bitten daher den G-BA, in seiner Entscheidung den Stellenwert von Vedolizumab anhand der vorgelegten Daten genau zu prüfen im Sinne der Behandlungssicherheit der häufig jungen Patienten, die hier betroffen sind. – Wir bedanken uns ganz herzlich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Frau Schneidewind, noch einmal für diese Zusammenfassung aus Ihrer Sicht, für das Werben für Ihr Präparat. Ich kann von mir aus nur sagen, Sie können sicher sein, dass das Gremium im Rahmen der Entscheidungsfindung alles sich noch einmal vor Augen führt, insbesondere die heutige Anhörung. Ich glaube, die war wichtig, hat einzelne Aspekte tiefer beleuchtet und manches erklärt. Mein

Dank gilt dabei insbesondere auch den Klinikern für Ihr Kommen und die Beiträge, die Sie geleistet haben.

Ich schaue abschließend zur Vorsicht noch einmal in die Runde. – Sie haben keine weiteren Bemerkungen, Kommentare, Fragen mehr.

Ich bedanke mich für Ihr Kommen, bedanke mich dafür, dass Sie Rede und Antwort gestanden haben. Ich schließe damit formell die Anhörung und wünsche Ihnen einen guten Heimweg. Kommen Sie wieder gesund an Ihre Wirkungsstätte. Vielleicht sieht man sich beim nächsten Mal wieder. Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Auf Wiedersehen!

Schluss der Anhörung 13:06 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1 Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2013-B-127 Vedolizumab (Colitis ulcerosa)

Stand: Januar 2014

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

Vedolizumab

[Erwachsene Patienten mit Colitis ulcerosa]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht II</i> Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet:
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Patientenindividuell Operation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Escherichia coli ausgenommen vom Verordnungsausschluss nach AM-RL; Anlage III; Nr. 22: Escherichia coli Stamm Nissle 1917 nur zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Remissionsphase bei Unverträglichkeit von Mesalazin
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	Marktverfügbarkeit

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handels- name	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vedolizumab ATC-Code Entyvio®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Vedolizumab ist zugelassen für die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis Ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder einen Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF-α) Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt
Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren	
Infliximab L04AB02 Remicade®	[...] Colitis ulcerosa Remicade ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.
Adalimumab L04AB04 Humira®	[...] Colitis ulcerosa Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf die konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.
Golimumab L04AB6 Simponi®	[...] Simponi ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.
Aminosalicylsäuren	
Mesalazin A07EC02	Akutbehandlung der Colitis ulcerosa und Rezidivprophylaxe [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	
Sulfasalazin A07EC01 Generisch (oral und topisch)	Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa [...]
Olsalazin A07EC03 Dipentum®	Leichte und mittelschwere Schübe der akuten Colitis ulcerosa. Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa.
sonstige	
Escherichia coli	Colitis ulcerosa in der Remissionsphase [...]

Quellen: Fachinformationen

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

Indikation für die Recherche von Vedolizumab:

Vedolizumab ist zugelassen für die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder einen Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α) Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**Colitis ulcerosa**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre (*ggf. anpassen*) eingeschränkt und die Recherche am 21.01.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 259 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Nach zwei Auswahlritten – Titel-Abstrakt-Sichtung und Volltextprüfung – wurden insgesamt 27 Quellen in diese synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AZA	Azathioprine
5-ASA	5-aminosalicylic acid
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CD	Crohn ' s disease
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IBD	Infl ammatory bowel disease
LMWH	Low molecular weight heparins
MP	Mercaptopurine
MLN-2	Recombinant humanized IgG1 monoclonal antibody
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
TRIP	Turn Research into Practice Database
UFH	Unfractionated heparin
UC	Ulcerative colitis

Cochrane Reviews

Behm 2009: Humanized antibody to the alpha4beta7 integrin for induction of remission in ulcerative colitis (Review).	1. Fragestellung To determine the efficacy and safety of MLN-02 for induction of remission in ulcerative colitis.
	2. Methodik Population: Patients >18 years of age with moderately severe ulcerative colitis as defined by conventional clinical and/or endoscopic criteria. Intervention: MLN-02 Komparator: placebo or control medication Endpunkte: primär: clinical remission; sekundär: clinical response; endoscopic remission rates; disease-specific quality of life; incidence and type of adverse events. Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1966-01/2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 1 study (n=181)
	3. Ergebnisdarstellung <i>Clinical remission and clinical response:</i> - MLN-02 was found to be effective for induction of clinical response (RR = 1.78, 95%CI 1.22 to 2.60) and remission (RR = 2.25, 95%CI 1.17 to 4.36) in patients with moderately severe ulcerative colitis. <i>Disease-specific quality of life:</i> - Patients receiving MLN-02 had higher IBDQ scores than patients receiving placebo. <i>Endoscopic remission rates:</i> - There was a trend toward increased endoscopic remission with MLN-02 relative to placebo, although this difference was not statistically significant (total MLN-02 20% versus placebo 8%; P = 0.05; RR = 2.46, 95% CI 0.98 to 6.15). <i>Adverse events:</i> - Adverse events occurred in a similar proportion of patients treated with MLN-02 compared to placebo (RR = 1.60, 95% CI 0.67 to 3.83). Neutralizing antibodies were found in a significant proportion of patients receiving MLN-02, and in the group of patients with high antibody titers clinical remission rates were no different than placebo. - No opportunistic infections were reported.

	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Data from one trial suggests that MLN-02 may be effective for induction of clinical response and remission in patients with moderately severe ulcerative colitis. Adverse events appear to be similar to placebo, although immunogenicity may be an issue. Further trials are needed to confirm the results of this study and to define the optimal dose and frequency of administration of MLN-02. 5. Hinweise durch GS Ergebnisse beruhen auf nur einer Studie (N=181 Patienten)
Chande 2011: Unfractionated or Low Molecular Weight Heparin for Induction of Remission in Ulcerative Colitis: A Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Systematic Review of Randomized Trials.	1. Fragestellung We aimed to systematically review the efficacy of unfractionated heparin (UFH) or low molecular weight heparins (LMWH) for remission induction in patients with ulcerative colitis (UC).
	2. Methodik Population: Adult patients with UC Intervention: low molecular weight heparins (LMWH) or unfractionated heparin (UFH) Komparator: placebo or corticosteroids Endpunkte: Clinical remission; clinical-, endoscopic-, or histological improvement Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 04/2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=k.A.)
	3. Ergebnisdarstellung <i>LMWH vs. placebo:</i> • LMWH administered subcutaneously showed no benefit over placebo for any outcome, including clinical remission, and clinical, endoscopic, or histological improvement. • High-dose LMWH administered via an extended colon-release tablet demonstrated benefit over placebo for: - clinical remission (odds ratio [OR] 2.73; 95% confidence interval [CI] 1.32–5.67; P = 0.007), - clinical improvement (OR 2.99; 95% CI 1.30–6.87; P = 0.01) - endoscopic improvement (OR 2.25; 95% CI 1.01–5.01; P = 0.05) - but not endoscopic remission or histologic improvement - LMWH was not beneficial when added to standard therapy for

	clinical remission, clinical improvement, endoscopic remission, or endoscopic improvement. <i>Unfractionated heparin vs. corticosteroids:</i> • One study examining unfractionated heparin (UFH) versus corticosteroids for the treatment of severe UC demonstrated the inferiority of UFH for clinical improvement. • More patients assigned to UFH had rectal hemorrhage as an adverse event. 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren LMWH administered by extended colon-release tablets may be effective for the treatment of active UC. This benefit needs to be confirmed by further randomized controlled studies. The same benefits were not seen when LMWH was administered subcutaneously at lower doses. There is no evidence to support the use of UFH for the treatment of active UC.
Sherlock 2010: Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis (Review).	1. Fragestellung To systematically review the safety and efficacy of oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. Keine Zulassung für Budesonid im Anwendungsgebiet! 2. Methodik Population: Participants of all ages with a confirmed diagnosis of moderate to severe UC Intervention: oral budesonide Komparator: placebo or an active agent (corticosteroid or 5-ASA product) Endpunkte: primär: induction of clinical remission; sekundär: clinical, histologic and endoscopic improvement, endoscopic mucosal healing, change in disease activity index scores, adverse events and study withdrawals Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1950-11/2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=k.A. Patientenanzahl nur für die Einzelstudien angegeben) 3. Ergebnisdarstellung <i>Oral Budesonide vs. prednisolone:</i> • A small pilot study reported no statistically significant difference in endoscopic remission between budesonide and prednisolone (RR 0.75, 95% CI 0.23 to 2.42). • The study was small and not powered to evaluate the impact of

	budesonide on clinical remission. Suppression of plasma cortisol was significantly more common in prednisolone treated patients (RR 0.02, 95% CI 0.0 to 0.33) <i>Oral Budesonide vs. mesalamine:</i> Induction of Clinical Remission: - Oral budesonide was significantly less likely to induce clinical remission than oral mesalamine after 8 weeks of therapy (RR 0.72, 95% CI 0.57 to 0.91). <i>Oral Budesonide vs. placebo:</i> - no significant benefit of oral budesonide in comparison to placebo for inducing clinical remission after 4 weeks of treatment (RR 1.41, 95% CI 0.59 to 3.39). 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren At present, there is no evidence to recommend the clinical use of oral budesonide for the induction of remission in active ulcerative colitis. Mesalamine is superior to budesonide for the treatment of active ulcerative colitis. Hinweise GS Budesonid hat keine Zulassung für das Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa.
Timmer 2012: Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis.	1. Fragestellung To assess the effectiveness and safety of azathioprine and 6-mercaptopurine for maintaining remission of ulcerative colitis. 2. Methodik Population: Patients with idiopathic ulcerative colitis Vergleich: Azathioprine vs. Placebo; Azathioprine or 6-Mercaptopurine vs. 5-Aminosalicylate or Sulfasalazine; 6-Mercaptopurine versus Methotrexate Endpunkte: primär: failure to maintain clinical or endoscopic remission at 12 months, sekundär: adverse event (particularly opportunistic infection, pancreatitis, bone marrow failure, neoplasia and death) and withdrawal due to adverse events Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Von Beginn der jeweiligen DB bis 06/2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 (n=286)

	3. Ergebnisdarstellung <i>Azathioprine versus Placebo (4 Studien, N=232 Patienten):</i> • azathioprine was significantly superior to placebo for maintenance of remission. • Forty-four per cent (51/115) of patients in the azathioprine group failed to maintain remission compared to 65%(76/117) of patients receiving placebo (RR0.68, 95% CI 0.54 to 0.86). <i>Azathioprine or 6-Mercaptopurine versus 5-Aminosalicylate or Sulfasalazine (2 studies):</i> • Two trials that compared 6-mercaptopurine to mesalazine, or azathioprine to sulfasalazine showed significant heterogeneity -> not pooled. • Fifty per cent (7/14) of 6-mercaptopurine patients failed to maintain remission compared to 100% (8/8) of mesalamine patients (1 study, 22 patients; RR 0.53, 95% CI 0.31 to 0.90). • Fifty-eight per cent (7/12) of azathioprine patients failed to maintain remission compared to 38% (5/13) of sulfasalazine patients (1 study, 25 patients; RR 1.52, 95% CI 0.66 to 3.50). <i>6-Mercaptopurine versus Methotrexate (1 study):</i> • One small study found that 6-mercaptopurine was superior to methotrexate for maintenance of remission. • In the study, 50% (7/14) of 6-mercaptopurine patients and 92% (11/12) of methotrexate patients failed to maintain remission (1 study, 26 patients; RR 0.55, 95% CI 0.31 to 0.95) <i>Adverse Events Across All Trials:</i> • no statistically significant difference between azathioprine and control in the incidence of adverse events (placebo vs. active comparator studies) • Nine per cent (11/127) of azathioprine patients experienced at least one adverse event compared to 2% (3/130) of placebo patients (5 studies, 257 patients; RR 2.82, 95% CI 0.99 to 8.01). • Patients receiving azathioprine were at significantly increased risk of withdrawing due to adverse events. • Eight per cent (8/101) of azathioprine patients withdrew due to adverse events compared to 0% (0/98) of control patients (5 studies, 199 patients; RR 5.43, 95% CI 1.02 to 28.75). • Adverse events related to study medication included acute pancreatitis (3 cases) and significant bone marrow suppression (5 cases). • Deaths, opportunistic infection or neoplasia were not reported.
--	---

	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Azathioprine therapy appears to be more effective than placebo for maintenance of remission in ulcerative colitis. Azathioprine or 6-mercaptopurine may be effective as maintenance therapy for patients who have failed or cannot tolerate mesalazine or sulfasalazine and for patients who require repeated courses of steroids. More research is needed to evaluate superiority over standard maintenance therapy, especially in the light of a potential for adverse events from azathioprine.
--	---

Systematische Reviews

Assasi 2009: Anti-TNF-α Drugs for Refractory Inflammatory Bowel Disease: Clinical- and Cost-Effectiveness Analyses.	1. Fragestellung (Systematischer Review zu Anti-TNF- α) The aims of this HTA are to evaluate the comparative clinical-effectiveness of anti-TNF-α drugs in patients with CD or UC who have an inadequate response to conventional therapy (including 5-ASA derivatives, immunosuppressant drugs [azathioprine, cyclosporine, mercaptopurine, and methotrexate] and corticosteroids) and to determine their economic value compared with that of conventional therapy and surgical interventions.
	2. Methodik Population: Adults who are aged 18 years and older with luminal or fistulizing UC who are not responding to conventional treatment. Intervention: Infliximab, Adalimumab, Etanercept Komparator: • Intra-class comparison of placebo, infliximab, adalimumab, and etanercept; • Inter-class comparison of conventional therapy (including 5-ASA derivatives [5-ASA, olsalazine, sulfasalazine], immunosuppressant drugs [azathioprine, cyclosporine, mercaptopurine, methotrexate] and corticosteroids) • Surgical interventions, particularly colectomy for UC Endpunkte: Clinical response in UC: A decrease in Disease Activity Index (or Mayo score) of three points or more from the baseline, which should be at least 30% of the baseline score; and a decrease in the subscore for rectal bleeding of one point or more, or an absolute subscore for rectal bleeding of 0 or 1 Suchzeitraum: Beginn der jeweiligen DB bis 11/2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20 RCTs und 17 Beobachtungsstudien oder single-arm Studien/Patientenanzahl nur für jede einzelne Studie berichtet (range n=11 to 384)

	3. Ergebnisdarstellung - No head-to-head trials comparing the effectiveness of infliximab with adalimumab or etanercept in UC were found. - No publications of randomized studies were identified on which to base an assessment of the effectiveness of adalimumab and etanercept in the treatment of refractory UC. 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Although infliximab and adalimumab have been shown to provide clinical benefit, the costs associated with these treatments could be perceived as high. Based on the incremental cost-utility findings from our primary economic evaluations, adalimumab and infliximab for the treatment of IBD may not be perceived to be a cost-effective use of health care resources.
Bultman 2010: Systematic review: steroid withdrawal in anti-TNF-treated patients with inflammatory bowel disease.	1. Fragestellung To conduct a systematic review to establish figures for steroid withdrawal in anti-TNF treated inflammatory bowel disease-patients. 2. Methodik (Systematischer Review zu Anti-TNF-α) Population: IBD patients (In den 2 Studien zu UC wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer akiver Colitis ulcerosa eingeschlossen) Intervention: Anti-TNF-α Komparator: placebo or conventional medication Endpunkte: Steroid withdrawal during anti-TNF-treatment Suchzeitraum: Bis 01/2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 Studien (3 Studien für CD; 2 Studien für UC) / Angabe nur für jede einzelne Studie (range 241-243 Patienten) 3. Ergebnisdarstellung basierend auf 5 Studien zu Infliximab und eine Studie zu Adalimumab) - Overall, in the adult population, up to 38% of the patients were able to withdraw corticosteroids during infliximab therapy. - In the paediatric population, up to 75% of the patients were able to withdraw corticosteroids during infliximab therapy. 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Although a consensus on the definition of steroid-sparing is lacking, approximately two-thirds of the inflammatory bowel disease-patients are unable to withdraw corticosteroid treatment during anti-TNF therapy.

Chang 2013: Infliximab versus cyclosporine as rescue therapy in acute severe steroid-refractory ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis.	1. Fragestellung This study aims to systematically review published studies directly comparing cyclosporine and infliximab in acute severe steroid-refractory UC and to perform meta-analyses of the relevant evidence. 2. Methodik Population: Patients with acute severe steroid-refractory ulcerative colitis Vergleich: Infliximab vs. Cyclosporin Endpunkte: 3-month colectomy rate; 12-month colectomy rate; Adverse drug reactions; postoperative complications Suchzeitraum: Bis 05/2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 studies/321 Patienten (N=179 in the infliximab arm and N=142 in the cyclosporine arm) 3. Ergebnisdarstellung 6 der eingeschlossenen Studien relevant <i>3-month colectomy rate:</i> - no significant differences between infliximab and cyclosporine in the 3-month colectomy rate (31.8% in the infliximab arm versus 30.3% in the cyclosporine arm: OR=0.86 95% CI=0.31 to 2.41, p=0.775) <i>12-month colectomy rate:</i> - no significant difference in the rate of colectomy on follow-up at 12 months after using infliximab (41.7 %) or cyclosporine (44.9 %) as a rescue therapy during initial acute severe exacerbations (OR=0.60, 95% CI=0.19-1.89, p=0.381) <i>Adverse drug reactions:</i> - no significant difference in the rate of adverse drug reactions when using infliximab (21.8 %) or cyclosporine (23.9 %) as a rescue therapy (OR=0.76, 95% CI=0.34- 1.70 ,p=0.508) <i>Postoperative complications:</i> - no significant difference in the postoperative complication rate after colectomy (2.8% in the infliximab arm versus 0.7% in the cyclosporine arm; OR=1.66, 95% CI=0.26-10.50, p=0.591)
--	--

	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Infliximab and cyclosporine are comparable when used as rescue therapy in acute severe steroid refractory UC. Randomized trials are required to further evaluate these agents.
Feagan 2013: Are There Any Differences in the Efficacy and Safety of Different Formulations of Oral 5-ASA Used for Induction and Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis? Evidence from Cochrane Reviews.	1. Fragestellung The main objective of this review was to determine if there are any differences in efficacy or safety among the oral 5-ASA drugs.
	2. Methodik Population: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa Intervention: oral 5-ASA Komparator: formulations of 5-ASA (including Asacol, Claversal, Salofalk, and Pentasa) Endpunkte: primary: failure to induce global or clinical remission; failure to induce global/clinical remission or improvement; and failure to maintain global/clinical remission (relapse); secondary: failure to adhere to the medication regimen and adverse events including the proportion of patients who experienced at least one adverse event, a serious adverse event, and withdrawal from therapy due to an adverse event Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Beginn der jeweiligen DB bis 02/2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 studies (n=2925)
	3. Ergebnisdarstellung Oral 5-ASA versus Comparator 5-ASA <i>Failure to Induce Global/Clinical Remission (11 studies; n=1968):</i> - no statistically significant difference in failure to enter global or clinical remission between various formulations of 5-ASA (including balsalazide, Pentasa, olsalazine, MMX mesalazine, Ipocol, and 5-ASA micropellets) and comparator formulations of 5-ASA (including Asacol, Claversal, and Salofalk) <i>Failure to Induce Global/Clinical Remission or Improvement (8 studies; n=1647):</i> - no statistically significant difference in failure to improve clinically between various formulations of 5-ASA (including balsalazide, Pentasa, olsalazine, MMX mesalazine, and 5-ASA micropellets) and comparator formulations of 5-ASA (including Asacol, Claversal, Salofalk, and Pentasa)

	<i>Failure to Maintain Global/Clinical Remission at 12 Months (5 studies; n=457):</i> - no statistically significant difference in relapse between various formulations of 5-ASA (including balsalazide, Pentasa, and olsalazine) and comparator formulations of 5-ASA (including Asacol and Salofalk) <i>Adverse events (13 studies; n=1933):</i> - no statistically significant difference in the incidence of adverse events between various formulations of 5-ASA (including balsalazide, Pentasa, olsalazine, MMX mesalazine, Ipocol, and 5-ASA micropellets) and comparator formulations of 5-ASA (including Asacol, Claversal, and Salofalk) 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren There does not seem to be any difference in efficacy or safety among the various formulations of oral 5-ASA. Oral mesalamine is an effective and safe treatment of mild-to-moderate or quiescent ulcerative colitis regardless of the chosen formulation.
Ford 2011: Efficacy of Biological Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis.	1. Fragestellung To assess the evidence for treatment of the condition with biological therapies. 2. Methodik Population: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa Intervention: biological therapies Komparator: placebo Endpunkte: primary: failure to achieve remission and preventing relapse; secondary: adverse events Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1966 bis 12/2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 27 studies (n=k.A.) 3. Ergebnisdarstellung a. 5 der eingeschlossenen Studien sind für die Fragestellung relevant, Anzahl der Patienten (range: 11-364) <i>Induction of remission:</i> There were 5 RCTs (n=827), that reported efficacy of biological

	therapies in inducing remission in patients with moderately to severely active UC who had failed, or were receiving, therapy with corticosteroids • Remission was not achieved in 231(42.9%) of 539 patients randomized to infliximab at 6 weeks to 3 months, compared with 201 (69.8 %) of 288 assigned to placebo • There was a statistically significant benefit of infliximab over placebo, with a RR of remission not being achieved of 0.72 (95 % CI 0.57 – 0.91) <i>Preventing relapse:</i> • There were no RCTs examining this issue 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Biological therapies were superior to placebo in inducing remission of active CD and UC, and in preventing relapse of quiescent CD.
Ford et al. 2013: Opportunistic Infections With Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.	1. Fragestellung Several anti-tumor necrosis factor- α (TNF α) antibodies have demonstrated efficacy in Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). These drugs carry the theoretical risk of opportunistic infection, but no systematic review and meta-analysis has examined this issue specifically. 2. Methodik Population: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa Intervention: anti-TNF α (adalimumab, certolizumab, golimumab, or infliximab) Komparator: plazebo Endpunkte: Opportunistic infections (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , oral or esophageal candidiasis, varicella-zoster virus infection, herpes zoster infection, Epstein-Barr virus or cytomegalovirus infection, <i>Nocardia</i> infection, <i>Pneumocystis jirovecii</i> infection, <i>ycobacterium avium complex</i> infection, herpes simplex infection, or other unspecified opportunistic infections) Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1946 bis 11/2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 22 studies (n=4,135 patients) 3. Ergebnisdarstellung 7 der eingeschlossenen Studien relevant für Fragestellung, Anzahl der Patienten (n=2,488) • Subgroup analyses of RR of opportunistic infection with

	anti-TNF therapies vs. placebo in UC: 1.78; 95% CI 0.72 – 4.42 Overall risk of opportunistic infections with anti-TNF a therapy vs. placebo: - The RR of developing an opportunistic infection was significantly higher with anti-TNF α therapy (2.05; 95 % CI 1.10 – 3.85, NNH = 500; 95 % CI 200 – 1,567). - The RR of tuberculosis infection was 2.52 (95 % CI 0.62 – 10.21).
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Anti-TNF therapy doubles the risk of opportunistic infections in inflammatory bowel disease patients. This underlines the importance of adherence to guidelines for their prevention and management.
Gisbert 2009: Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis.	1. Fragestellung To review systematically the efficacy of azathioprine (AZA) and mercaptopurine (MP) in UC, and to conduct a meta-analysis of randomized clinical trials evaluating the efficacy of AZAMP for the induction or maintenance of UC clinical remission.
	2. Methodik Population: Patienten mit UC (unterschiedliche Schweregrade) Intervention: Azathioprine (AZA) und Mercaptopurin Komparator: Placebo, Mesalazin, Sulfalazin, Aminosalicylates Endpunkte: "success of treatment", defined as the induction or the maintenance of clinical remission Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Von Beginn der jeweiligen DB bis 05/2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 30 Studien (davon 7 kontrollierte Studien, die in die MA eingeschlossen) wurden/ (n=1632 Patienten)
	3. Ergebnisdarstellung 7 der eingeschlossenen Studien relevant für Fragestellung - Mean efficacy of AZA/MP was 65% for induction and 76% for maintenance of the remission. <i>Induction of remission:</i> - four studies (89 AZA/ MP-treated patients) showed mean efficacy of 73% vs. 64% in controls (OR = 1.59; 95% CI = 0.59–4.29).

	<i>Maintenance of remission:</i> • six studies (124 AZA/ MP-treated patients) showed mean efficacy of 60% vs. 37% in controls (OR = 2.56; 95% CI = 1.51–4.34). • When only studies comparing AZAMP vs. placebo were considered, OR was 2.59 (95% CI = 1.26–5.3), absolute risk reduction was 23% and number needed-to-treat (NNT) to prevent one recurrence was 5
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Thiopurine drugs (AZAMP) are more effective than placebo for the prevention of relapse in UC, with an NNT of 5 and an absolute risk reduction of 23%. (5.Hinweise durch GS) Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden eingeschlossen. Aufgrund der Therapie vermehrt Patienten mit mittelschwerer bis schwerer UC eingeschlossen.
Huang 2011: A meta-analysis of the therapeutic effects of tumor necrosis factor-α blockers on ulcerative colitis.	1. Fragestellung To evaluate the therapeutic effects of TNF-α blockers on ulcerative colitis (UC) and their safety.
	2. Methodik Population: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa Intervention: TNF-α blockers Komparator: placebo or other drugs as control Endpunkte: Clinical response and clinical relief; Colectomy; Mucosal healing, Quality of life, Side effects Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 studies (n=1,226 patients)
	3. Ergebnisdarstellung a. 9 der eingeschlossenen Studien relevant für die Fragestellung b. Infliximab was used in eight papers and adalimumab in one paper. Placebo was used in seven papers and hormones in two papers. <i>Clinical response and clinical relief:</i> • Short-term response, short-term relief, long-term response, and long-term relief were better in the TNF-α blocker group than in the control group ($P < 0.05$).

	<i>Colectomy:</i> • TNF-α blockers decreased the colectomy rate ($P < 0.05$). <i>Mucosal healing and quality of life:</i> • There were no significant differences in mucosal healing and quality of life between the two groups ($P > 0.05$). <i>Side effects:</i> • The rates of adverse reactions were similar in the two groups ($P > 0.05$), but the rate of severe adverse reactions was significantly lower in the TNF-α blocker group than in the control group ($P < 0.05$). 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren TNF-α blockers have better therapeutic effects on moderate or severe UC, which shows little response to conventional therapy. TNF-α blockers can induce short-term response, maintain long-term clinical response and clinical relief, and decrease the colectomy rate and the severe adverse reaction rate, but they fail to improve quality of life and mucosal healing.
Khan 2011: Efficacy of Immunosuppressive Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.	1. Fragestellung We performed an updated systematic review of the literature to clarify the efficacy of immunosuppressive therapy at inducing remission and preventing relapse in ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). 2. Methodik Population: Adults (> 90 % of patients aged > 16 years) with inflammatory bowel disease Intervention: AZA, 6-MP, MTX, cyclosporine or tacrolimus Komparator: placebo or no intervention Endpunkte: failure of remission, relapse by endoscopic evidence Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1966 bis 12/2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 studies (n=130 patients) 3. Ergebnisdarstellung 2 der eingeschlossenen studien relevant; 130 Patienten Immunosuppressive therapy in active UC:

	AZA vs. placebo (2 studies; n=130): - There was a trend to benefit of AZA compared with placebo but this did not achieve statistical significance (RR = 0.85; 95 % CI = 0.71 – 1.01; P = 0.07) MTX vs. placebo (1 study; n=67): - no statistically significant benefit of MTX over placebo (RR = 1.29; 95 % CI = 0.95 – 1.75) Cyclosporine vs. placebo (1 study; n=20): - a statistically significant benefit of active therapy (RR = 0.84; 95 % CI = 0.65 – 1.07) 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Most evidence relates to AZA / 6-MP where there is no statistically significant benefit at inducing remission in active CD and UC. Thiopurine analogs may prevent relapse in quiescent UC and CD. However, there is a paucity of data for immunosuppressive therapy in IBD and more research is needed. 5. Hinweise durch GS: - Nur die Ergebnisse für UC dargestellt - Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden eingeschlossen. - Aufgrund der Therapie vermehrt Patienten mit mittelschwerer bis schwerer UC eingeschlossen.
Leung et al. 2008: Exposing the Weaknesses: A Systematic Review of Azathioprine Efficacy in Ulcerative Colitis.	1. Fragestellung We performed a systematic review and meta-analysis to evaluate the clinical efficacy of 6-thioguanine anti-metabolites for the maintenance of clinical remission after standard induction with corticosteroids. 2. Methodik Population: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa Intervention: AZA Komparator: 5-ASA and/ or placebo Endpunkte: success of treatment Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1966 bis 06/2006 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 studies (n=k.A.)

	3. Ergebnisdarstellung - The pooled relative risk estimate for “success of treatment” with azathioprine (AZA) compared to 5-aminosalicylic acid or placebo was 1.42 [95% confidence interval (CI): 0.93–2.17, $p = 0.109$]; - Using only trials of a higher quality: a pooled relative risk estimate of 2.05 (95% CI: 1.30–3.23, $p = 0.002$) was obtained.
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Pooled results demonstrated a modest efficacy of AZA for the treatment of ulcerative colitis. However, the use of AZA for the management of UC is not based on high-quality evidence.
Nikfar et al. 2011: A Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy and Adverse Events of Infliximab in Comparison to Corticosteroids and Placebo in Active Ulcerative Colitis.	1. Fragestellung The present meta-analysis was performed to collect and review all the clinical trials that investigated the efficacy and tolerability of infliximab in order to determine whether infliximab is more effective than placebo or corticosteroids in inducing response and remission in UC.
	3. Methodik Population: Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa Vergleiche: infliximab vs. placebo; infliximab vs. corticosteroids Endpunkte: clinical remission, adverse events, serious adverse events Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1966 bis 09/2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 studies (n=884 patients)
	4. Ergebnisdarstellung <i>Infliximab vs. placebo (5 Studien, 827 Patienten):</i> Clinical remission: - Relative Risk (RR) for clinical remission was 1.93 with a 95% Confidence Interval (CI) of 1.62-2.3 and a significant RR ($p < 0.0001$) Adverse events: - RR was 1.07 with a 95% CI of 0.99-1.14, a non-significant RR ($p = 0.0725$) Serious adverse events: - RR was 0.83 with a 95% CI of 0.44-1.54 as a non-significant RR ($p = 0.5472$).

	<i>Infliximab vs. corticosteroids (3 Studien, 57 Patienten):</i> Clinical remission: RR was 1.07 with a 95% CI of 0.87-1.31 as a non-significant RR (p = 0.5353)
	5. Anmerkungen/Fazit der Autoren: The present meta-analysis found that patients receiving infliximab were 1.93 times more likely to go to the remission as compared to those receiving placebo while the risk of adverse events in the patients receiving infliximab was just 1.07 times as compared to the placebo group. Among these adverse events, the risk of serious ones was 0.83 times in the infliximab group in comparison to placebo. Also it was shown that patients receiving infliximab were 1.07 times more likely to go to the remission compared to those receiving corticosteroids. Comparison of remission in infliximab group and that of placebo was statistically significant but other Relative Risks (RR) were not significant.
Vogelaar 2009: The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease.	1. Fragestellung To review and evaluate the current literature on the effect of biologics on HRQoL of IBD patients.
	2. Methodik Population: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU oder CD Intervention: infliximab, adalimumab, certolizumab, and natalizumab Komparator: placebo Endpunkte: health-related quality of life (HRQoL) Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1980-2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 studies; (Anzahl der Patienten je Studie angegeben, range:79-728)
	3. Ergebnisdarstellung <i>Infliximab vs. placebo (2 RCTs):</i> - significant improvement of HRQoL compared to placebo which was sustained over the long term. <i>Adalimumab vs. placebo (1 RCT):</i> - significant and sustained improvement of HRQoL compared to placebo. - This study showed also significant decrease of fatigue in the adalimumab treated patients.

	<i>Certolizumab vs. placebo (3RCTs):</i> - significant improvement of HRQoL in the intervention group compared to placebo. <i>Natalizumab vs. placebo (2 RCTs):</i> - One study showed significant and sustained improvement compared to placebo, and also scores of HRQoL comparable to that in the general population, but in the other no significant results were found. 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren: The biologics infliximab, adalimumab, certolizumab, and natalizumab demonstrated significant improvement of HRQoL of IBD patients compared with placebo. However, we found differences in improvement of HRQoL between the different biologics. 5. Hinweise durch GS: Einschluss von Patienten Colitis ulcerosa oder mit Crohn's disease.
Wang et al. 2012: Meta-analysis of broad-spectrum antibiotic therapy in patients with active inflammatory bowel disease.	1. Fragestellung The objective of this meta-analysis was to perform a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials to assess the effectiveness of antibiotic therapy in patients with CD and UC. 2. Methodik Population: patients with active inflammatory bowel disease Intervention: antibiotics (ciprofloxacin, amoxicillin plus tetracycline plus metronidazole, tobramycin, metronidazole) Komparator: placebo Endpunkte: Remission Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1970 bis 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 studies (n=626 patients) 3. Ergebnisdarstellung <i>Remission (Antibiotika: N=310 Patienten; Placebo: N=316 Patienten):</i> - Remission was induced in 64.2% of the patients treated with antibiotics, compared with 47.5% of the placebo group - The pooling of these trials yielded an OR of 2.17 (95% CI, 1.54-3.05) in favor of antibiotic therapy

	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren
	These results suggest that antibiotics improve clinical outcomes in patients with IBD.
	5. Hinweise durch GS: Nur die Ergebnisse für UC dargestellt
	6. Anmerkungen/Fazit der Autoren
	Preoperative infliximab use does not increase the risk of early postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing abdominal surgery.

Konsensusstärken:

starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75 – 95 % der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 – 75 % der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von weniger als 50 % der Teilnehmer

Empfehlungen:

- Die Behandlung einer schweren, aktiven CU mit Zeichen einer systemischen Beteiligung sollte unter stationären Bedingungen erfolgen. [Evidenzgrad: D, Konsensusstärke: Konsens, Empfehlungsstärke: ↑]
- Ein schwer verlaufender Schub einer CU mit Zeichen einer systemischen Beteiligung soll mit einer intravenösen Steroidtherapie (z. B. 1mg/kg Körpergewicht Prednisolonäquivalent pro Tag) behandelt werden. [Evidenzgrad: B, Konsensusstärke: sehr stark, Empfehlungsstärke: ↑↑]
- Sollte eine Steroidtherapie aufgrund einer Kontraindikation oder Intoleranz nicht infrage kommen, so kann alternativ eine Therapie mit Ciclosporin A (B), Infliximab (B) oder Tacrolimus (C) zum Einsatz kommen. [Evidenzgrad: siehe Empfehlungstext, Konsensusstärke: Konsens, Empfehlungsstärke: ↑]
- Diese Patienten sollen intensiv überwacht und, insbesondere jene mit toxischem Verlauf, in enger Zusammenarbeit von Gastroenterologen/ Kindergastroenterologen und Chirurgen betreut werden. [Evidenzgrad: D, Konsensusstärke: starker Konsens, Empfehlungsstärke: ↑↑]

Colitis ulcerosa refraktär auf systemische Steroidtherapie:

- Zur Beurteilung des Ansprechens der systemischen Steroidtherapie sollen das klinische Bild und objektivierbare Parameter (z. B. Stuhlfrequenz, Blutbeimengungen im Stuhl, Hb-Wert, Ultraschallbefund, Endoskopiebefund) herangezogen werden. [Evidenzgrad: D, Konsensusstärke: starker Konsens, Empfehlungsstärke: ↑↑]
- Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf eine systemische Steroidtherapie soll Ciclosporin A (A), Infliximab (A) oder Tacrolimus (B) eingesetzt werden. Bei der Therapieentscheidung soll immer auch eine chirurgische Therapiealternative in Betracht gezogen werden (B). [Evidenzgrad: siehe Empfehlungstext, Konsensusstärke: Kon-

	sens, Empfehlungsstärke: ↑↑] • Nach Ansprechen auf eine Therapie kann eine Azathioprin- oder eine 6-Mercaptopurin-Therapie eingeleitet werden. [Evidenzgrad: B, Konsensusstärke: Konsens, Empfehlungsstärke: ↑] • Tritt unter oben genannter Therapie eine klinische Zustandsverschlechterung ein, soll eine chirurgische Therapie durchgeführt werden. Die chirurgische Therapie kann ebenso indiziert sein, wenn nach 4 – 7 Tagen keine Verbesserung des klinischen Zustands eintritt. [Evidenzgrad: D, Konsensusstärke: starker Konsens, Empfehlungsstärke: ↑↑]
Dignass 2013: Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management.	Leitlinie der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)
	Methodik Grundlage der Leitlinie: Systematisches Vorgehen bei der Literaturrecherche in Medline und Cochrane Database angegeben, aber keine weiteren Details (z.B. Suchzeitraum) beschrieben. Konsensuskonferenz wurde abgehalten.
	Empfehlungen: Severe ulcerative colitis of any extent: <i>ECCO Statement 5D</i> • Patients with bloody diarrhoea ≥ 6/day and any signs of systemic toxicity (tachycardia ≥ 90 bpm, fever ≥ 37.8 °C, Hb ≤ 10.5 g/dL, or an ESR ≥ 30 mm/h) have severe colitis and should be admitted to hospital for intensive treatment [EL5, RG D]. Intravenous-steroid refractory ulcerative colitis of any extent: <i>ECCO Statement 5F</i> • The response to intravenous steroids is best assessed objectively around the third day [EL2b, RGB]. Treatment options including colectomy should be discussed with patients with severely active UC not responding to intravenous steroids. Second line therapy with either ciclosporin [EL1b, RG B], or infliximab [EL1b, RG B] or tacrolimus [EL4, RG C] may be appropriate. If there is no improvement within 4–7 days of salvage therapy, colectomy is recommended [EL4, RG C]. Third line medical therapy may be considered at a specialist centre [EL4, RG C].

	‘Steroid-dependent’, active ulcerative colitis: <i>ECCO Statement 5F</i> - Patients with steroid-dependent disease should be treated with azathioprine/mercaptopurine [EL1b, RG B]. Oral steroid-refractory ulcerative colitis: Statement 5H - Outpatients with moderately active steroid refractory disease should be treated with anti TNF therapy [EL1b, RG B] or tacrolimus [EL2b, RG C], although surgical options or admission for par-enteral steroid therapy could also be considered [EL5 RG D] Immunomodulator-refractory ulcerative colitis: ECCO Statement 5I - Patients with moderately active ulcerative colitis refractory to thio-purines should be treated with anti TNF therapy [EL1b, RG B] or tacrolimus [EL4, RG C] although colectomy should also be consid-ered. Continued medical therapy that does not achieve a clear clinical benefit is not recommended [EL5, RG D]. Maintenance of remission <i>ECCO Statement 6A</i> - The goal of maintenance therapy in UC is to maintain steroid-free remission, clinically [EL1, RG A] and endoscopically defined [EL2, RG B] ECCO Statement 6F Choice of maintenance treatment in UC is determined by disease ex-tent [EL1b, RG B], disease course (frequency of flares) [EL5, RG D], failure of previous maintenance treatment [EL5, RG D], severity of the most recent flare [EL5, RG D], treatment used for inducing remission during the most recent flare [EL5, RG D], safety of maintenance treatment [EL1b, RG B], and cancer prevention [EL2a, RG B]
--	---

NICE 2013: Ulcerative colitis Management in adults, children and young people.	NICE Leitlinie
	Methodik Grundlage der Leitlinie: The methods and processes for developing NICE clinical guidelines are described in The guidelines manual. Suchzeitraum: Interventions that must (or must not) be used: We usually use 'must' or 'must not' only if there is a legal duty to apply the recommendation. Occasionally we use 'must' (or 'must not') if the consequences of not following the recommendation could be extremely serious or potentially life threatening. Interventions that should (or should not) be used – a 'strong' recommendation: We use 'offer' (and similar words such as 'refer' or 'advise') when we are confident that, for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm, and be cost effective. We use similar forms of words (for example, 'Do not offer...') when we are confident that an intervention will not be of benefit for most patients. Interventions that could be used: We use 'consider' when we are confident that an intervention will do more good than harm for most patients, and be cost effective, but other options may be similarly cost effective. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for a strong recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.
	Empfehlungen: Step 1 therapy • For people admitted to hospital with acute severe ulcerative colitis (either a first presentation or an inflammatory exacerbation): - offer intravenous corticosteroids to induce remission and - assess the likelihood that the person will need surgery (see recommendation) • Consider intravenous ciclosporin or surgery for people: - who cannot tolerate or who decline intravenous corticosteroids or - for whom treatment with intravenous corticosteroids is contraindicated.

	Take into account the person's preferences when choosing treatment. Step 2 therapy - Consider adding intravenous ciclosporin to intravenous corticosteroids or consider surgery for people: - who have little or no improvement within 72 hours of starting intravenous corticosteroids or - whose symptoms worsen at any time despite corticosteroid treatment. Take into account the person's preferences when choosing treatment. For guidance on infliximab for treating acute severe ulcerative colitis (all extents of disease) in people for whom ciclosporin is contraindicated or clinically inappropriate, refer to Infliximab for acute exacerbations of ulcerative colitis (NICE technology appraisal guidance 163).
Sowerby Centre for Health Informatics at Newcastle (SCHIN) 2010: Ulcerative colitis (Prodigy).	Prodigy Leitlinie Methodik Grundlage der Leitlinie: A literature search was conducted for guidelines, systematic reviews and randomized controlled trials on primary care management of ulcerative colitis. http://prodigy.clarity.co.uk/about/how_we_produce_prodigy_topics#-475152 Suchzeitraum: Date unrestricted bis 02/2010 LoE und GoR: k.A. Empfehlungen: The most commonly prescribed drugs are: - Corticosteroids — topical corticosteroids are preferred to systemic steroids; they are used only for the induction of remission. - Thiopurines (azathioprine and mercaptopurine) — although neither drug is licensed for ulcerative colitis. - Aminosalicylates (ASAs) — including balsalazide, mesalazine, olsalazine, and sulfasalazine. Ciclosporin may be used if the person has severe acute ulcerative colitis that is refractory to corticosteroid treatment. - Infliximab may be used when treatment with ciclosporin is inappropriate or contraindicated. Ist management is likely to be carried out entirely in secondary care.

	Basis for recommendation <i>Aminosalicylates:</i> • PRODIGY found evidence from systematic reviews of randomized controlled trials that aminosalicylates are effective for inducing and maintaining remission in ulcerative colitis. <i>Corticosteroids:</i> • PRODIGY found evidence from uncontrolled trials that rectal and intravenous corticosteroids are effective for inducing remission in people with ulcerative colitis. • Because they have significant adverse effects with prolonged use, corticosteroids are not used to maintain remission [BNF 59, 2010]. <i>Infliximab (a cytokine modulator):</i> • PRODIGY found evidence from systematic reviews of randomized placebo-controlled trials that infliximab is effective for both inducing and maintaining remission in people with moderately-severe ulcerative colitis. <i>Thiopurines (azothioprine and mercaptopurine):</i> PRODIGY found evidence from systematic reviews of randomized controlled trials that the thiopurines (azathioprine and mercaptopurine) are not effective for inducing remission. However, there is moderate evidence that thiopurines are effective for maintaining remission.
Kornbluth 2010: Erratum: Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee.	<i>Leitlinie des American College of Gastroenterology</i> Methodik Grundlage der Leitlinie: Leitlinie nach dem GRADE approach. Double-blind placebo controlled studies are preferable, but compassionate-use reports and expert review articles are used in a thorough review of the literature conducted through Medline with the National Library of Medicine. Suchzeitraum: k.A. LoE und GoR: • Grade A recommendations imply that there is consistent level 1 evidence (randomized controlled trials), • Grade B indicates that the evidence would be level 2 or 3, which are cohort studies or case – control studies,

	• Grade C recommendations are based on level 4 studies, meaning case series or poor-quality cohort studies, • Grade D recommendations are based on level 5 evidence, meaning expert opinion. Empfehlungen: <i>RECOMMENDATIONS FOR MANAGEMENT OF SEVERE COLITIS</i> • The patient with severe colitis refractory to maximal oral treatment with prednisone, oral aminosalicylate drugs, and topical medications may be treated with infliximab 5 mg / kg if urgent hospitalization is not necessary (Evidence A). • The patient who presents with toxicity should be admitted to hospital for a course of intravenous steroids (Evidence C). • Failure to show significant improvement within 3 – 5 days is an indication for either colectomy (Evidence B) or treatment with intravenous cyclosporine (CSA; Evidence A) in the patient with severe colitis. • Long-term remission in these patients is significantly enhanced with the addition of maintenance 6-MP (Evidence B). • Infliximab may also be effective in avoiding colectomy in patients failing intravenous steroids but its long-term efficacy is unknown in this setting (Evidence A).
Bitton 2012: Treatment of Hospitalized Adult Patients With Severe Ulcerative Colitis: Toronto Consensus Statements.	Leitlinie der Canadian Association of Gastroenterology consensus group Methodik Grundlage der Leitlinie: The modified GRADE {Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) criteria were used to rate the strength of recommendations and the quality of evidence. Suchzeitraum: ab 2005 Summary of categories used in the voting and evidence grading processes <i>Voting options: level of agreement</i> Agree strongly (A+) Agree with minor reservation (A)

	Agree with major reservation (A-) Disagree with minor reservation (D) Disagree w1th major reservation (D-) Disagree strongly (D +) <i>Grade of recommendation</i> 1A: Strang recommendatian, high-quality evidence 1B: Strang recammendatian, maderate-quality evidence 1C: Strang recammendatian, law-quality ar very law-quali(y evidence 2A: Weak recommendation, high-quality evidence 2B: Weak recommendation, maderate-quality evidence 2C: Weak recammendation, law-quality or very law-quality evidence <i>Voting options: level of agreement:</i> Agree strongly (A+); Agree with minor reservation (A); Agree with major reservation (A-); Disagree with minor reservation (D); Disagree w1th major reservation (D-); Disagree strongly (D +)
	Empfehlungen: - Routine use of antibiotics is not recommended. Vote: A + = 67%, A = 33%; Grade of recommendation: 1B <i>Steroid use and predictors of steroid failure</i> - First-line medical therapy for patients should be intravenous corticosteroids. Vote: A + = 86%, A = 14%; Grade of recommendation: 1A - Patients who fail to improve on intravenous corticosteroids within 72 h, as determined by clinical, radiological, and laboratory parameters, have poor outcomes and should be considered for either surgery or second-line medical therapy. Vote: A + = 81%, A = 19%; Grade of recommendation: 1B <i>Cyclosporine and infliximab</i> - Either intravenous cyclosporine or infliximab is an appropriate choice for selected patients who have failed intravenous corticosteroid therapy. Vote: A + =48%, A= 48%, A-=4%; Grade of recommendation: 1A

	- A decision regarding response to infliximab or cyclosporine should be made within 5-7 days after initiation of such therapy. Vote: A+ =81%, A= 19%; Grade of recommendation: 1C - Cyclosporine and infliximab should be utilized at centers with appropriate experience and support in their use. Vote: A+ =67%,A=29%; A-=4%; Grade of recommendation: 1C - Patients who respond to intravenous cyclosporine should be switched to oral cyclosporine; subsequently azathioprine or 6-MP (6-mercaptopurine) should be initiated. Vote: A + = 67%, A = 33%; Grade of recommendation: 1C - Patients who respond to a single infusion of infliximab should be given two additional induction doses at 2 and 6 weeks, followed by maintenance infliximab therapy. Vote: A + =57%, A = 38%, A- = 0%, D- = 5%; Grade of recommendation: 1B - Sequential rescue therapy with cyclosporine and infliximab should be avoided. Vote: A + = 85%, A = 10%, A- = 5%; Grade of recommendation: 1B <i>Surgical issues</i> - Urgent surgical consultation should be obtained for all patients with systemic toxicity or megacolon. Vote: A + = 100%; Grade of recommendation: 1B - Patients who have failed primary therapy and are being considered for infliximab or cyclosporine therapy should have a concomitant surgical consult. Vote: A+ =81%,A=14%,A- =5%; Grade of recommendation: 1C - Patients who fail to respond to infliximab or cyclosporine within 5-7 days have a poor outcome and surgery is advisable. Vote: A + = 81%, A = 19%; Grade of recommendation: 1B <i>Key recommendations:</i> ➤ for the treatment of hospitalized patients with severe UC include early escalation to second-line medical therapy with either infliximab or cyclosporine in individuals in whom parenteral steroids have failed after 72 h. ➤ These agents should be used in experienced centers where appropriate support is available. Sequential therapy with cyclosporine and infliximab is not recommended. ➤ Surgery is an option when first-line steroid therapy fails, and is indicated when second-line medical therapy fails and/or when complications arise during the hospitalization.
--	--

Orlando et al. 2011: The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in Inflammatory Bowel Disease.	<i>Leitlinie der</i> Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Methodik Grundlage der Leitlinie: The Oxford methodology was used to establish levels of evidence and degree of recommendations. A complete research thorough Pub Med, Embase, Cochrane database was done by each expert in order to formulate recommendations. Suchzeitraum: k.A. LoE und GoR: Levels of evidence and grades of recommendation based on the Oxford Centre for Evidence Based Medicine [8]. <table><tr><th>Level</th><th>Individual study</th><th>Technique</th></tr><tr><td>1a</td><td>Systematic review (SR) with homogeneity of Level 1 diagnostic studies</td><td>Systematic review (SR) with homogeneity of randomised controlled trials (RCTs)</td></tr><tr><td>1b</td><td>Validating cohort study with good reference standards</td><td>Individual RCT (with narrow Confidence interval)</td></tr><tr><td>1c</td><td>Specificity is so high that a positive result rules in the diagnosis ("SpPin") or sensitivity is so high that a negative result rules out the diagnosis ("SnNout")</td><td>All or none</td></tr><tr><td>2a</td><td>SR with homogeneity of level > 2 diagnostic studies</td><td>SR (with homogeneity) of cohort studies</td></tr><tr><td>2b</td><td>Exploratory cohort study with good reference standards</td><td>Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)</td></tr><tr><td>2c</td><td></td><td>"Outcomes" research; ecological studies</td></tr><tr><td>3a</td><td>SR with homogeneity of 3b and better studies</td><td>SR with homogeneity of case-control studies</td></tr><tr><td>3b</td><td>Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards</td><td>Individual case-control study</td></tr><tr><td>4</td><td>Case-control study, poor or non-independent reference standard</td><td>Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)</td></tr><tr><td>5</td><td>Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"</td><td>Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"</td></tr></table> Grades of recommendation <table><tr><td>A</td><td>Consistent level 1 studies</td></tr><tr><td>B</td><td>Consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies</td></tr><tr><td>C</td><td>Level 4 studies or extrapolation from level 2 or 3 studies</td></tr><tr><td>D</td><td>Level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level</td></tr></table>	Level	Individual study	Technique	1a	Systematic review (SR) with homogeneity of Level 1 diagnostic studies	Systematic review (SR) with homogeneity of randomised controlled trials (RCTs)	1b	Validating cohort study with good reference standards	Individual RCT (with narrow Confidence interval)	1c	Specificity is so high that a positive result rules in the diagnosis ("SpPin") or sensitivity is so high that a negative result rules out the diagnosis ("SnNout")	All or none	2a	SR with homogeneity of level > 2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of cohort studies	2b	Exploratory cohort study with good reference standards	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	2c		"Outcomes" research; ecological studies	3a	SR with homogeneity of 3b and better studies	SR with homogeneity of case-control studies	3b	Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Individual case-control study	4	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	A	Consistent level 1 studies	B	Consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies	C	Level 4 studies or extrapolation from level 2 or 3 studies	D	Level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level
Level	Individual study	Technique																																								
1a	Systematic review (SR) with homogeneity of Level 1 diagnostic studies	Systematic review (SR) with homogeneity of randomised controlled trials (RCTs)																																								
1b	Validating cohort study with good reference standards	Individual RCT (with narrow Confidence interval)																																								
1c	Specificity is so high that a positive result rules in the diagnosis ("SpPin") or sensitivity is so high that a negative result rules out the diagnosis ("SnNout")	All or none																																								
2a	SR with homogeneity of level > 2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of cohort studies																																								
2b	Exploratory cohort study with good reference standards	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)																																								
2c		"Outcomes" research; ecological studies																																								
3a	SR with homogeneity of 3b and better studies	SR with homogeneity of case-control studies																																								
3b	Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Individual case-control study																																								
4	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)																																								
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"																																								
A	Consistent level 1 studies																																									
B	Consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies																																									
C	Level 4 studies or extrapolation from level 2 or 3 studies																																									
D	Level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level																																									
	Empfehlungen: <i>Induction and maintenance of response/remission in moderate-to-severe steroid-refractory or steroid-dependent Ulcerative Colitis</i> Infliximab induction regimen can be used in patients with moderate-to-severe UC who are refractory to systemic corticosteroids																																									

	[EL 1b, RG A] and in corticosteroid-dependent patients who are intolerant/refractory to thiopurines [EL 2b, RG C] • One year scheduled treatment with Infliximab can be used in patients who have responded to infliximab induction [EL 1b, RG A]. In patients who are thiopurine-naïve, maintenance therapy with thiopurines alone is a valuable option [EL 5, RG D] • The duration of the therapy over 1 year should be carefully evaluated on a case-by-case basis [EL 4, RG C] • Maintenance therapy with infliximab that achieves only response should be carefully evaluated in the face of a colectomy [EL 5, RG D] <i>Induction and maintenance of response/remission in severe steroids refractory Ulcerative Colitis</i> • Infliximab reduces colectomy rate within 3 months in steroid-refractory severe UC [EL 1b, RG A] • A colectomy is recommended if there is no improvement within 5 days [EL 5, RG D] • Infliximab should be avoided in patients with a complicated disease [EL 5, RG D] • Re-infusions seem more effective than one single infusion to prevent early colectomy [EL 4, RG C], but there is insufficient evidence to provide recommendations on the ideal dosing schedule. Antibiotic prophylaxis against opportunistic infections is suggested [EL 5, RG D] Anti-TNF_ and malignancies • Recommendations reported for anti-TNFa agents and malignancies in CD, are also suggested for UC, although the number and follow-up of treated patients are significantly lower than for CD [EL 4, RG C] <i>Infections</i> • The risk of infections is increased in patients treated with anti-TNFa agents [EL 1] • It is not clear whether this risk is related to biologics or to steroids use, severity of disease and narcotic drugs [EL 3b] • The risk of severe infections is not usually increased [EL 1] but it seems higher in elderly patients [EL 3] • Biologics should not be started during infections [EL 5, RG D]
--	---

	<i>Bacterial and fungal infections</i> • Anti-TNFα therapy should be temporarily stopped until the resolution of the active bacterial infection [EL 5, RG D] • <i>Clostridium difficile</i> infection must be ruled out before starting anti-TNF α therapy [EL 2, RG B] • Patients on immunomodulator therapy have a higher risk of pneumococcal infection [EL 4] • Pneumococcal vaccination is recommended in elderly patients, whereas it is a valuable option in the other age groups on anti-TNFα therapy [EL 5, RG D] • Consider <i>Pneumocystis jirovecii</i> (<i>P. carinii</i>) pneumonia prophylaxis in patients treated with anti-TNFα agents who are also receiving other immunosuppressive medications, particularly high-doses of glucocorticoids [EL 4, RG D]
Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases 2010: CONSENSUS GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE.	<i>Leitlinie der Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases</i>
	Methodik Grundlage der Leitlinie: Leitlinie nach dem Grade approach (The grades standardized by the American Gastroenterological Association (AGA) were adopted by the present consensus guidelines) Suchzeitraum:k.A. The grades standardized by the American Gastroenterological Association (AGA) were adopted by the present consensus guidelines as follows: Grade A - consistent evidences from well-designed controlled randomized trials with an adequate number of patients. Grade B – evidences from at least a well-designed trial with or without randomization or from meta-analyses. Grade C - evidences based on clinical experience
	Empfehlungen: <i>Severe and fulminant UC</i> • These patients face a real risk of death and should be admitted to hospital to undergo intensive treatment. • The choice treatment is parenteral corticosteroids (e.g., hydrocortisone, 100 mg IV, 3-4 times/day). • Corticosteroid response assessment must be done between 3 and 7 days and rescue or surgical treatment is indicated in case of therapeutic failure ➤ Grade B

	➤ Besides corticosteroid treatment it is important to: a) correct hydroelectrolytic disturbances, specially potassium and magnesium b) research C. <i>difficile</i> toxin c) institute enteral diet d) suspend any anti-inflammatory, anticholinergic, antidiarrheic or opiate drug that the patient might be taking e) carry out blood transfusion if hemoglobin is lower than 10 g/dL; f) start prophylactic subcutaneous heparin Grade B • Fulminant cases with or without toxic megacolon must be clinically and radiologically evaluated and be supervised by a coloproctologist. • In such cases, rescue therapy must be carried out with cyclosporine IV, or infliximab ➤ Grade A • All patients undergoing successful rescue treatment must receive an oral aminosalicylate (SSZ or mesalazine) besides an immunosuppressor and/or infliximab. • However, the long-term possibility to preserve the colon is not promising ➤ Grade C <i>Corticosteroid-refractory IBD patients</i> • For the therapeutic approach of corticosteroid-refractory patients, the severity of disease must be considered. • Also it is important to bear in mind that immunosuppressor's time of action is longer (3-4 months). • On the other hand, anti-TNF acts more quickly and is the choice treatment for these patients. • Patients already using an immunosuppressor must take anti-TNF as well and in case of UC surgery must be considered. • Many patients benefit from adjuvant nutritional therapy preferably via an enteral feeding tube ➤ Grade C
Mowat 2011: Guidelines for the management of	These guidelines have been commissioned by the Clinical Services and Standards Committee of the British Society of Gastroenterology (BSG)

inflammatory
bowel disease in
adults.

Methodik

Grundlage der Leitlinie: The guidelines were drafted shortly after the ECCO consensus

was published in the knowledge of the extremely rigorous nature and literature review accompanying that process; throughout the current document, reference is made to the ECCO consensus statements.

Suchzeitraum:

LoE und GoR (adapted from the Oxford Centre for Evidence Based Medicine):

EL	Individual study	Technique
1a	Systematic review (SR) with homogeneity of level 1 diagnostic studies	Systematic review (SR) with homogeneity of randomised controlled trials
1b	Validating cohort studies with good reference standards	Individual RCT (with narrow CI)
1c	Specificity is so high that a positive result rules in the diagnosis (SpPin) or sensitivity is so high that a negative result rules out the diagnosis (SnNout)	All or none
2a	SR with homogeneity of >level 2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of cohort studies
2b	Exploratory cohort study with good reference standards	Individual cohort study (including low quality RCT; eg, <80% follow-up)
2c		'Outcomes' research; ecological studies
3a	SR with homogeneity of 3b and better studies	SR with homogeneity of case-control studies
3b	Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Individual case-control study
4	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case series (and poor quality cohort and case-control studies)
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, 'bench research' or 'first principles'	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology 'bench research' or 'first principles'
RG	GRADES OF EVIDENCE	
A	Consistent level 1 studies	
B	Consistent level 2 or 3 studies or extrapolation from level 1 studies	
C	Level 4 studies or extrapolation from level 2 or 3 studies	
D	Level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level	

Empfehlungen:

Recommendations for the treatment of Acute severe ulcerative colitis:

Intravenous corticosteroids:

- Either hydrocortisone 100 mg four times a day or methylprednisolone 60 mg/day (**EL1b, RGB**)
- Higher doses of steroids offer no greater benefit, but lower doses are less effective.
- Consideration of colectomy or rescue therapy with either intravenous ciclosporin (CsA) 2 mg/kg/day OR infliximab (IFX) if there is no improvement by day 3 or there is subsequent deterioration (**EL1b, RG B**)
- For patients already on immunosuppressive therapy such as AZA/MP at the time of presentation, surgery should be considered as the first option (**EL4, grade D**)

Rescue with intravenous CsA:

- 2 mg/kg/day is as effective as 4 mg/kg/day with decreased toxicity
- Magnesium, cholesterol and creatinine should be measured

	within 48 h of starting CsA • Beware contraindications ($\text{Mg}^{2+} < 0.5 \text{ mM}$ or cholesterol $< 3.0 \text{ mM}$) and be vigilant for toxicity • Following induction of remission, oral CsA for 3-6 months is appropriate (EL 1b, RG B) • Intravenous CsA alone may be as effective as methylprednisolone, but potential side effects mean that it is rarely an appropriate single first line therapy (EL1b, RG C) <i>Rescue with IFX:</i> • dose induction of 5 mg/kg (0, 2 and 6 weeks). The side effects of IFX, including therapy associated risk of mortality, should be discussed fully prior to its initiation (EL2, grade C) • IFX maintenance therapy in ulcerative colitis is not recommended because of the low corticosteroid-free remission rates after 1 year, and the limited data on subsequent need for colectomy (EL1b, grade C) • IFX should be given as a 'bridge' to longer term immunosuppressive therapy such as AZA/MP. • If no response to rescue therapy is seen within 4-7 days, colectomy is recommended (EL5, RG D). Specifically, we do not recommend CsA after IFX or vice versa (EL5, RG B) <i>Other factors to consider:</i> • The long-term follow-up of patients following an attack of acute severe ulcerative colitis reveals 50% of those who do not enter complete remission with steroids will require colectomy within 1 year • Patients who avoid surgery should be considered for maintenance therapy with a thiopurine. • On discharge, oral steroids should be tapered over 8 weeks. Supplementation with calcium and vitamin D is recommended.
--	---

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 21.01.2014

Schritt	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Inflammatory Bowel Diseases] explode all trees
3	ulcerative colitis:ti
4	ulcerative colitis:ab
5	#1 or #2 or #3 or #4
6	#5 from 2009 to 2014
7	#5 from 2013 to 2014

MEDLINE (PubMed) am 21.01.2014

Schritt	Suchfrage
#1	Search "colitis, ulcerative"[MeSH Terms]
#2	Search "ulcerative colitis"[Title/Abstract]
#3	Search inflammatory bowel diseases [mh:noexp]
#4	Search ((#1) OR #2) OR #3
#5	Search ((((((activi*[Title/Abstract]) OR active*[Title/Abstract]) OR activa*[Title/Abstract]) OR acute[Title/Abstract]) OR severe[Title/Abstract]) OR mild[Title/Abstract])
#6	Search (#4) AND #5
#7	Search #6 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis
#8	Search (((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))))))
#9	Search (#6) AND #8
#10	Search #7 OR #9 Filters: published in the last 5 years
#11	Search (#7) OR #9 Publication date from 2013/07/01 to 2014/12/31

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 21.01.2014

Schritt	Suchfrage
#1	Search "colitis, ulcerative"[MeSH Terms]
#2	Search "ulcerative colitis"[Title/Abstract]
#3	Search inflammatory bowel diseases [mh:noexp]
#4	Search ((#1) OR #2) OR #3
#5	Search ((((((activi*[Title/Abstract]) OR active*[Title/Abstract]) OR activa*[Title/Abstract]) OR acute[Title/Abstract]) OR severe[Title/Abstract]) OR mild[Title/Abstract])
#6	Search ((#4) AND #5 Filters: Guideline; Practice Guideline
#7	Search guideline*[Title] AND #7
#8	Search #7 OR #6 Filters: published in the last 5 years
#9	Search #7 OR #6 Filters: Publication date from 2013/07/01 to 2014/12/31

Literatur:

Assasi N, Blackhouse G, Xie F, Gaebel K, Marshall J, Irvine EJ, Giacomini M, Robertson D, Campbell K, Hopkins R, Goeree R. Anti-TNF- α drugs for refractory inflammatory bowel disease: clinical- and cost-effectiveness analyses. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2009.

Behm BW, Bickston SJ. Humanized antibody to the $\alpha 4\beta 7$ integrin for induction of remission in ulcerative colitis. Stand: Oktober 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (1): CD007571.

Bitton A, Buie D, Enns R, Feagan BG, Jones JL, Marshall JK, Whittaker S, Griffiths AM, Panaccione R. Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements. Am J Gastroenterol 2012; 107 (2): 179-94.

Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases (BSGIBD). Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. Arq Gastroenterol 2010; 47 (3): 313-25.

Bultman E, Kuipers EJ, Woude CJ. Systematic review: steroid withdrawal in anti-TNF-treated patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32 (3): 313-23.

Chande N, MacDonald JK, Wang JJ, McDonald JW. Unfractionated or low molecular weight heparin for induction of remission in ulcerative colitis: a Cochrane inflammatory bowel disease and functional bowel disorders systematic review of randomized trials. Inflamm Bowel Dis 2011; 17 (9): 1979-86.

Chande N, McDonald John WD, MacDonald JK, Wang JJ. Unfractionated or low-molecular weight heparin for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; (10): CD006774.

Chang KH, Burke JP, Coffey JC. Infliximab versus cyclosporine as rescue therapy in acute severe steroid-refractory ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2013; 28 (3): 287-93.

Dignass A, Preiß JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauf A, Barretton G, Bokemeyer B, Fichtner-Feigl S, Hagel S, Herrlinger KR, Jantschek G, Kroesen A, Kruis W, Kucharzik T, Langhorst J, Reinshagen M, Rogler G, Schleiermacher D, Schmidt C, Schreiber S, Schulzel H, Stange E, Zeitz M, Hoffmann JC, Stallmach A. Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011. Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. Stand 2011. Z Gastroenterol 2011; 49: 1276-341.

Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek T, Öresland T, Reinisch W, Sands M, Stange E, Vermeire S, Travis G, van Assche G. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. Journal of Crohn's and Colitis 2013; Article in Press. https://www.ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_3_ECCO%20Guidelines/2012_UC_Consensus_2_Current_management.pdf. Zugriff am 21.1.2014.

Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of Oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? evidence from cochrane reviews. Inflamm Bowel Dis 2013; 19 (9): 2031-40.

Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis 40. Am J Gastroenterol 2011; 106 (4): 644-59.

Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic Infections With Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Gastroenterol 2013; 108(8):1268-76.

Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Mate J, Gomollon F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30 (2): 126-37.

Huang X, Lu B, Zhang S. [A meta analysis of tumor necrosis factor alpha blockers therapy for ulcerative colitis]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2011; 50 (6): 499-504.

Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (4): 630-42.

Kornbluth A, Sachar DB, The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Erratum: Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105:500; 2010; 105-500; **Correction to:** *Am J Gastroenterol* 2010;105:501 - 523.

Leung Y, Panaccione R, Hemmelgarn B, Jones J. Exposing the weaknesses: a systematic review of azathioprine efficacy in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2008; 53 (6): 1455-61.

Mowat C, On behalf of the IBDSection of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2010; 1-37.

National Institute for Health and Care Excellence. Ulcerative Colitis. Management in adults, children and young people. Stand: Juni 201. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2013 (NICE clinical guideline 166).

Nikfar S, Ehteshami AS, Abdollahi M. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and adverse events of infliximab in comparison to corticosteroids and placebo in active ulcerative colitis. *International Journal of Pharmacology* 2011; 7 (3): 325-32.

Orlando A, Armuzzi A, Papi C, Annese V, Ardizzone S, Biancone L, Bortoli A, Castiglione F, D'Inca R, Gionchetti P, Kohn A, Poggioli G, Rizzello F, Vecchi M, Cottone M. The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2011; 43 (1): 1-20.

Sherlock ME, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (10): CD007698.

Sowerby Centre for Health Informatics at Newcastle (SCHIN) . Ulcerative colitis (Prodigy). Stand: Juni 2010.
http://www.prodigy.clarity.co.uk/ulcerative_colitis/management/scenario_established_ulcerative_colitis#417881006, Zugriff am 21.01.2014.

Timmer A, McDonald John WD, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (9): CD000478.

Vogelaar L, Spijker AV, van der Woude CJ. The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2009; 2: 101-9.

Wang SL, Wang ZR, Yang CQ. Meta-analysis of broad-spectrum antibiotic therapy in patients with active inflammatory bowel disease. *Exp Ther Med* 2012; 4 (6): 1051-6.

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2013-B-126 Vedolizumab (Morbus Crohn)

Stand: Januar 2014

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

Vedolizumab

[Erwachsene Patienten mit Morbus Crohn]

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.

Patientenindividuell Operation

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

Therapiehinweis zu Infliximab bei Morbus Crohn (Beschluss vom 16.10.2000)

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

Siehe systematische Literaturrecherche

[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.

„nicht angezeigt“

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vedolizumab ATC-Code Entyvio®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Vedolizumab ist zugelassen für die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder einen Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF-α) Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt
Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren	
Infliximab L01XC11 Remicade®	Remicade ist indiziert zur: • Behandlung eines mäßig- bis schwergradig aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. • Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einer konventionellen Behandlung (einschließlich Antibiotika, Drainage und immunsuppressiver Therapie) nicht angesprochen haben.
Adalimumab L01XC04 Humira®	Humira ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.
Aminosalicylsäuren	
Mesalazin A07EC02 Salofalk® (Tab)	Morbus Crohn: zur Behandlung des akuten Schubs

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sulfasalazin
A07EC01
Azulfidine®

Akutbehandlung des milden bis moderaten Morbus Crohn bei Befall des Kolons.

Quellen: Fachinformationen

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

Indikation für die Recherche bei Vedolizumab:

Vedolizumab ist zugelassen für die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder einen Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α) Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

TNF-alpha-Blocker: Infliximab, Adalimumab; **Kortikosteroide:** Prednisolon; **Immunsuppressiva:** Azathioprin; **Weitere:** Budesonid, Mesalazin, Sulfasalazin

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**Morbus Crohn**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **14.01.2014** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **421** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **113** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **21** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

5-ASA	5-Aminosalicylsäure
6-MP	6-mercaptopurine
AE	Adverse event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AZA	Azathioprine
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CD	Crohn's disease
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CR	Clinical response
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of recommendation
HBI	Harvey-Bradshaw Index
IBD	Inflammatory bowel disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LoE	Level of evidence
MD	Mean difference
MTX	Methotrexat
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
NNT	Number needed to treat
OR	Odds ratio
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relative risk
SR	Systematic review
TNF	Tumornekrosefaktor
TRIP	Turn Research into Practice Database
UC	Ulcerative colitis

1. Cochrane Reviews

Doherty et al. (2009). Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4): CD006873.	1. Fragestellung To undertake a systematic review of the use of medical therapies for the prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease
	2. Methodik Population: Patients with Crohn's disease who have undergone surgical resection (ileal resection, ileo-colonic resection, colonic resection) and were subsequently commenced on medical therapy to prevent recurrence of the disease. Cases where surgery was performed with resection of diseased segments and anastomosis of non-involved intestines were considered "surgical resection". Intervention: Mesalamine (mesalazine), 5-aminosalicylate, sulfasalazine (sulphasalazine), metronidazole, ornidazole, azathioprine, 6-mercaptopurine (6-MP), methotrexate, probiotics, enteral nutrition, infliximab, adalimumab, certolizumab, and natalizumab. Komparator: placebo, or other medical therapies Endpunkt: clinical recurrence within 12 month Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs Suchzeitraum: 1966-2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 trials
	3. Ergebnisdarstellung 5-ASA vs. Placebo (4 trials, n=652): statistically significant difference in favor of 5-ASA, RR 0.76 (0.62-0.94), $I^2=0\%$. NNT=12 Immunosuppressives vs. 5-ASA (4 trials, n=349): no statistically significant difference Immunosuppressives vs. Placebo (2 trials, n=167): statistically significant difference in favor of immunosuppressives, (RR 0.59; 95% CI 0.38 to 0.92, NNT = 7)
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Our current approach is to recommend short term use of antibiotic therapy in the immediate post-operative period to patients with risk factors for early recurrence (and where tolerated). This may then be followed by endoscopic re-assessment (by colonoscopy at 3 to 6 months post surgery) with discussion of the risks and benefits of 5-ASA versus immunosuppressive or anti-TNF therapy with patients in the context of the degree of endoscopic recurrence observed.

Benchimol et al. (2009). Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (1)	1. Fragestellung The primary objective was to assess the efficacy of budesonide therapy for maintenance of remission in Crohn's disease.
	2. Methodik Population: patients of any age with CD Intervention: Oral budesonide Komparator: k.A. Endpunkt: Maintenance of remission Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs Suchzeitraum: up to 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 trials
	3. Ergebnisdarstellung <u>Maintenance of Clinical Remission</u> Budesonide 6 mg vs placebo: no statistically significant difference Budesonide 3 mg vs placebo, 3 month (4 trials, n=263): significant difference in favor of budesonide, RR 1.31 [1.03, 1.67], I ² =0%. no statistically significant difference after 6 and 12 month <u>Time to Relapse</u> Budesonide 6 mg vs placebo (4 trials, n=171): statistically significant difference in favor of budesonide, MD 59.93 [19.02, 100.84], I ² =58% Budesonide 3 mg vs placebo (5 trials, n=340): statistically significant difference in favor of budesonide, MD 30.59 [9.10, 52.09], I ² =2% <u>Proportion of Patients with Treatment-Related Adverse Events at 12 Months</u> Budesonide 6 mg vs placebo (5 trials, n=419): statistically significant difference in favor of placebo RR 1.49 [1.01, 2.19], I ² =34% Budesonide 3 mg vs placebo (5 trials, n=440): no statistically significant difference
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren The existing data suggest that budesonide is not effective for maintenance of remission in CD, particularly when used beyond 3 months following induction of remission. Budesonide may confer benefit in terms of a lower mean CDAI score and a longer time to relapse of disease. However these mild benefits are outweighed by the risk of adrenocorticoi suppression when using budesonide for extended periods of time. Patients receiving 6 mg daily of budesonide for extended periods of time experienced a higher rate of treatment-related adverse events,

	although these events did not result in study withdrawal and therefore may have been relatively mild. In light of these results, budesonide cannot be recommended for maintenance therapy in quiescent Crohn's disease.
McDonald et al. (2012). Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12 CD003459.	1. Fragestellung The primary objective was to assess the efficacy and safety of methotrexate used for the treatment of active refractory Crohn's disease.
	2. Methodik Population: Patients greater than 17 years of age with refractory Crohn's disease Intervention: oral or parenteral methotrexate Komparator: placebo or a control medication Endpunkt: clinical remission, adverse events Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs Suchzeitraum: up to 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 trials
	3. Ergebnisdarstellung The seven included studies differed with respect to participants, intervention, and outcomes to the extent that it was considered to be inappropriate to pool the data for meta-analysis. <u>Induction of remission</u> • Two studies which employed low doses of oral methotrexate showed no statistically significant difference for induction of remission between methotrexate and placebo treated patients. • no statistically significant difference for induction of remission between oral methotrexate and oral 6-mercaptopurine • Maté-Jiménez 2000 did find a statistically significant difference in efficacy between oral methotrexate and oral 5-ASA. Twenty per cent (3/15) of patients administered methotrexate and 86% (6/7) of patients administered 5-ASA failed to enter remission (RR 0.23, 95%CI 0.08 to 0.67). • no advantage for induction of remission with the combination of intravenous and oral methotrexate with infliximab compared to infliximab alone • The Feagan 1995 study which employed a higher dose of intramuscularly administered methotrexate showed a statistically significant benefit relative to placebo.

	<u>Adverse events</u> - Two studies reported the proportion of patients who experienced at least one adverse event (Ardizzone 2003; Schröder 2006). The proportion of patients who experienced at least one adverse event was significantly higher in methotrexate patients compared to azathioprine. - Schröder 2006 reported no significant difference in adverse events between the combination of methotrexate and infliximab compared to infliximab monotherapy. 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren There is evidence from a single large randomized trial which suggests that intramuscular methotrexate (25 mg/week) provides a benefit for induction of remission and complete withdrawal from steroids in patients with refractory Crohn's disease. Lower dose oral methotrexate does not appear to provide any benefit relative to placebo or active comparator (e.g. azathioprine or 6-mercaptopurine). The addition of methotrexate to infliximab therapy does not appear to provide any additional benefit over infliximab monotherapy.
Patel et al. (2009). Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4): CD006884.	1. Fragestellung To conduct a systematic review of randomized trials examining the efficacy and safety of methotrexate for maintenance of remission in patients with Crohn's disease. 2. Methodik Population: Adult patients (> 18 years of age) with chronic active Crohn's disease Intervention: methotrexate Komparator: placebo or an active comparator Endpunkt: maintaining clinical remission, relapse, adverse events Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs Suchzeitraum: 1980-2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 trials 3. Ergebnisdarstellung <u>maintaining clinical remission</u> Methotrexate versus placebo (2 trials, n=98): statistically significant difference in favor of methotrexate, OR 3.11 (95% CI 1.31 to 7.41; P = 0.01, I²=0%) Methotrexate versus 6-mercaptopurine: no statistically significant difference

	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren There is evidence from a single, well-designed randomized trial that methotrexate 15mg intramuscularly weekly can be safely used for maintenance of remission in Crohn's disease. Intramuscular and subcutaneous routes have similar pharmacokinetics; however, self-injecting via a subcutaneous route is easier and better tolerated by patients (Balis 1988; Egan 1999b; Arthur 2002). Accordingly, methotrexate is usually administered subcutaneously in practice.
Prefontaine et al (2009). Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (1)	1. Fragestellung We performed a meta-analysis of all published randomized, double-blind, placebo-controlled trials of azathioprine or 6-mercaptopurine therapy in patients with quiescent Crohn's disease.
	2. Methodik Population: Patients greater than 18 years of age with quiescent Crohn's disease Intervention: azathioprine or 6-mercaptopurine Komparator: k.A. Endpunkt: maintenance of remission Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs Suchzeitraum: up to 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 trials
	3. Ergebnisdarstellung <u>Maintenance of remission</u> Azathioprine (8 trials, n=463): statistically significant difference in favor of azathioprine OR 2.32 [1.55, 3.49], I²=10% 6-MP (1 trial, n=87): statistically significant difference in favor of 6-MP, OR 3.32 [1.40, 7.87]. <u>Withdrawals due to adverse events</u> Azathioprine (6 trials, n=530): statistically significant difference in favor of placebo (OR 3.74; 95% CI 1.48 to 9.45, I²=61%)
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Among patients in remission, azathioprine has a benefit for maintaining remission (Peto OR 2.32; 95% CI 1.55 to 3.49). There is weak evidence for a steroid sparing effect with azathioprine treatment. 6-Mercaptopurine may provide benefit for maintenance of remission. The

	trials were of relatively short duration, so the long term effectiveness of azathioprine and 6-mercaptopurine is unclear. Although azathioprine and 6-mercaptopurine may be effective for maintenance of remission in Crohn's disease their use is limited by serious adverse events which lead to cessation of therapy in 9 to 25% of patients.
Prefontaine et al. (2010). Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2010; (6): CD000545.	1. Fragestellung To determine the effectiveness of azathioprine and 6-mercaptopurine for induction of remission in active Crohn's disease.
	2. Methodik Population: Adult patients (age > 18 years) with Crohn's disease Intervention: Oral azathioprine (2.0 to 3.0 mg/kg/d) or 6-mercaptopurine (50 mg/d or 1.5 mg/kg/d) Komparator: placebo Endpunkt: induction of remission Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs Suchzeitraum: up to 2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 trials
	3. Ergebnisdarstellung <u>Induction of remission</u> azathioprine, 6-Mercaptopurine, combined azathioprine and 6-mercaptopurine (8 trials, n=425): statistically significant difference in favor of intervention OR 2.43 [1.62, 3.64], I²=73% 6-Mercaptopurine vs. Methotrexate: no statistically significant difference <u>Adverse effects:</u> statistically significant difference in favor of placebo, OR 3.44 [1.52, 7.77], I²=39%
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Azathioprine and 6-mercaptopurine are effective therapy for inducing remission in active Crohn's disease. Adverse events were more common among patients on active therapy.
Lim et al. (2010). Aminosalicylates for induction of remission or re-	1. Fragestellung To critically examine current available data on the efficacy of sulfasalazine and mesalamine for inducing remission or clinical response in patients with mildly to moderately active Crohn's disease.

sponse in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2010; (12): CD008870.	2. Methodik Population: Adults with mildly to moderately active Crohn's disease. Intervention: oral sulfasalazine or mesalamine alone Komparator: placebo, corticosteroids, and other aminosalicylates (alone or in combination with corticosteroids) Endpunkt: Induction of remission, Response to treatment Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs Suchzeitraum: 1966-2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 trials
	3. Ergebnisdarstellung <u>Sulfasalazine versus placebo (3 trials)</u> Induction of remission (CDAI <150), therapeutic response (VHI decrease $\geq 25\%$) or clinical improvement: no statistically significant difference (RR 1.51 [0.97, 2.35]) Induction of remission (CDAI <150): statistically significant difference in favor of Sulfasalazine RR 1.38 [1.02, 1.87], $I^2=0\%$ <u>Sulfasalazine versus corticosteroids (2 trials)</u> Induction of remission (CDAI <150): statistically significant difference in favor of corticosteroids RR 0.66 [0.53, 0.81], $I^2=0\%$ <u>Sulfasalazine versus combination therapy with sulfasalazine and corticosteroids (1 trial)</u> Induction of remission: statistically significant difference in favor of sulfasalazine and corticosteroids RR 0.64 [0.47, 0.86] <u>Mesalamine versus placebo (8 trials)</u> Controlled-release mesalamine Decrease in CDAI ≥ 50, HBI ≥ 2 or improvement/remission: no statistically significant difference Induction of remission (CDAI ≤ 150 + decrease of ≥ 50): no statistically significant difference Delayed-release mesalamine Induction of remission or clinical improvement: statistically significant difference in favor of Placebo compared to olsalazine (2 g/day), RR 0.36 [0.18, 0.71], 1 trial. Statistically significant difference in favor of Asacol (3.2 g/day) compared to placebo, RR 2.70 [1.06, 6.88], 1 trial. <u>Mesalamine versus corticosteroids (4 trials conventional corticosteroids, 1 trial budesonid)</u> Induction of remission (CDAI < or =150 with or without decrease of

	at least 60 points): no statistically significant difference compared to corticosteroids. Induction of remission (CDAI < or = 150): statistically significant difference in favor of budesonide RR 0.56 [0.40, 0.78] <u>Mesalamine versus sulfasalazine alone or in combination with corticosteroids (2 trials)</u> Induction of remission (CDAI < 150) or clinical improvement: no statistically significant difference
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren 1. Sulfasalazine at 3 to 6 g/day was only modestly superior to placebo, with benefit confined to those with colitis. 2. Sulfasalazine was inferior and not a useful adjunct to corticosteroid therapy. 3. Olsalazine and mesalamine at 1 to 2 g/day were ineffective and not superior to placebo. 4. Higher doses of mesalamine at 3 to 4.5 g/day: a. Have resulted in statistically significant but clinically insignificant changes in CDAI scores but have not been consistently shown to be effective for induction of remission in mild to moderately active Crohn's disease. b. Are inferior to budesonide. Although the superiority of conventional steroids has not been consistently demonstrated, in the absence of a sufficiently powered formal equivalence or non-inferiority study, it is likely that mesalamine would be inferior to conventional steroids. 5. There was a lack of good quality clinical trials comparing sulfasalazine with other mesalamine formulations. To date, while a body of evidence suggests a small benefit of aminosalicylates on clinical indices used to assess Crohn's disease activity, there is insufficient evidence to indicate that they are effective for induction of remission or mucosal healing.
Gordon et al. (2011). Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced	1. Fragestellung The primary objective was to evaluate the efficacy of 5-ASA agents for the maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. The secondary objective was to determine the frequency of adverse events associated with the use of 5-ASA agents for the maintenance of remission in Crohn's disease.

remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (1).	2. Methodik Population: Patients of any age with Crohn's disease who were in remission following surgery, defined by a recognized Crohn's disease activity index or endoscopy, or who have undergone a curative surgical resection, as defined by the authors were considered for inclusion. Intervention: 5-ASA Komparator: Placebo, other intervention Endpunkt: clinical relapse, endoscopic recurrence Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs Suchzeitraum: 1966-2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 trials 3. Ergebnisdarstellung <u>5-ASAs vs. Placebo</u> Relapse (8 trials, n=1,061): statistically significant difference in favor of 5-ASA, OR 0.71 [0.54, 0.94], I²=0% Safety (4 trials, n=664): no statistically significant difference <u>5-ASA vs. Immunosuppressives</u> Relapse (2 trials, n=233): no statistically significant difference Safety (2 trials, n=233): statistically significant difference in favor of 5-ASA, OR 0.46 [0.22, 0.97], I²=0% 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren The results of the pooled analyses suggest that 5-ASA preparations may be marginally superior to placebo for the maintenance of surgically induced remission in patients with Crohn's disease. The results of the pooled analyses should be interpreted with caution due to methodological and statistical issues as well as possible publication bias. The potential benefit provided by 5-ASA drugs is modest with a number needed to treat of approximately 16 to 19 patients to avoid one relapse which raises issues about the cost-effectiveness of this therapy. However, 5-ASA drugs are safe and well tolerated. The incidence of adverse events did not appear to be different in patients receiving 5-ASA compared with those receiving placebo. We found no evidence in this review to suggest that 5-ASA preparations differ in efficacy to purine antimetabolites
--	--

2. Systematische Reviews

Mills et al. (2011). Crohn's disease. http://clinicalevidance.bmj.com/x/systematic-review/0416/overview.html, Zugriff am 16.01.2014.	1. Fragestellung What are the effects of medical treatments to induce remission in adults with Crohn's disease? What are the effects of medical interventions to maintain remission in adults with Crohn's disease; and to maintain remission following surgery?
	2. Methodik Population: adults with Crohn's disease Intervention: aminosalicylates, antibiotics, zathio-prine/mercaptopurine, ciclosporin, corticosteroids (oral), enteral nutrition, fish oil, infliximab, methotrexate, probiotics, resection, segmental colectomy, smoking cessation, and strictureplasty Komparator: Placebo, another intervention Endpunkt: k.A. Methode: systematic review of systematic reviews of RCTs, RCTs, observational studies Suchzeitraum: 1966-2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 93 systematic reviews, RCTs and observational studies
	3. Ergebnisdarstellung <u>What are the effects of medical treatments to induce remission in adults with Crohn's disease?</u> Oral corticosteroids: • Methylprednisolone or prednisolone compared with placebo Methylprednisolone and prednisolone (combined analysis) are more effective at increasing remission rates at 15 weeks and longer in people with Crohn's disease (high quality evidence). • Budesonide compared with placebo Budesonide is more effective at increasing the rate of clinical remission at 12, 24, and 38 weeks in people with ileocolonic Crohn's disease not extending beyond the hepatic flexure (high-quality evidence). • Budesonide compared with methylprednisolone or prednisolone Budesonide and methylprednisolone or prednisolone seem equally effective at increasing remission rates in the shorter term (12 weeks) in people with Crohn's disease, but budesonide seems less effective at increasing remission rates in the longer term (24–28 weeks) in people with • Crohn's disease (high-quality evidence).

	Aminosalicylates: • Mesalazine compared with placebo (3 SRs, 1 RCT): Mesalazine seems more effective at reducing Crohn's Disease Activity Index scores at 3 months, but not at increasing remission at 6 weeks or 4 months, in people with Crohn's disease (moderate-quality evidence) • Olsalazine compared with placebo (1 RCT): Olsalazine seems less effective at increasing remission rates in people with Crohn's disease (moderate-quality evidence). • Sulfasalazine compared with placebo (1 RCT): Sulfasalazine seems more effective at increasing remission rates at 17 weeks in people with Crohn's disease (moderate-quality evidence). Azathioprine or mercaptopurine (1 RCT): • Compared with placebo: Azathioprine or mercaptopurine seem more effective at increasing remission rates at 17 weeks in people with Crohn's disease (moderate-quality evidence). Infliximab (2 SRs): • Compared with placebo: Infliximab seems more effective at increasing remission rates at 4 weeks in people with moderate to severe Crohn's disease (moderate-quality evidence). <u>What are the effects of medical interventions to maintain remission in adults with Crohn's disease?</u> Aminosalicylates: • Compared with placebo (1 SR): Aminosalicylates (mesalazine or olsalazine) seem no more effective at reducing recurrence in people with Crohn's disease in medically induced remission (moderate-quality evidence). • Mesalazine compared with placebo (1 SR): Mesalazine is more effective at maintaining medically induced remission in people with Crohn's disease. pH7-dependent mesalazine is more effective at maintaining remission in people with medically induced remission, but pH6-dependent and controlled-release mesalazine are no more effective at maintaining medically induced remission in people with Crohn's disease (high-quality evidence). Azathioprine • Compared with placebo (1 SR): Azathioprine is more effective at maintaining remission in people with Crohn's disease at 6 to 24 months (high-quality evidence). • Compared with budesonide (1 RCT): Azathioprine and budesonide seem equally effective at maintaining remission at 12 months in people with Crohn's disease (moderate-quality evidence).
--	--

	Methotrexate • Compared with placebo (1 SR): Methotrexate seems more effective at maintaining clinical remission in people with Crohn's disease (moderate-quality evidence). Infliximab • Compared with placebo (3 SRs): Infliximab is more effective at maintaining clinical remission in people with Crohn's disease at 44 to 54 weeks (high-quality evidence). • Compared with placebo Infliximab may be more effective at improving quality of life (assessed using IBDQ and SF-36 questionnaire) at 54 weeks in people with Crohn's disease (low-quality evidence). • The most recent review (search date 2007, 3 RCTs) found that infliximab (5 mg or 10 mg every 8 weeks) significantly increased the proportion of people who maintained clinical remission at 44 to 54 weeks (2 RCTs, 404 people, Crohn's Disease Activity Index [CDAI] <150 after induction of remission with infliximab: 93/259 [36%] with infliximab v 22/145 [15%] with placebo; RR 2.50, 95% CI 1.64 to 3.80; P = 0.00001).
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Aminosalicylates may be used for induction of remission in ambulatory people with mild to moderate disease who can tolerate oral intake. However, evidence suggests that benefit over placebo is marginal, and previous response to aminosalicylates should be taken into account when deciding whether to prescribe these drugs. Treatment decisions are often based on the site of disease and whether it is active, but there are not enough participant numbers in the RCTs to confirm this approach. Although previously published reviews found no benefit for aminosalicylates in maintenance of remission, the possibility of a minor beneficial effect in maintaining remission, combined with the relative safety of this drug and the suggestion that mesalazine may have a role in reducing cancer risk in inflammatory bowel disease, means that in practice many people have remained on aminosalicylates in the long term. There is good evidence to support the use of infliximab to maintain remission in people with Crohn's disease that is refractory to corticosteroids or conventional immunosuppressants (azathioprine, mercaptopurine, and methotrexate).

Ford et al. (2011). 5-aminosalicylates prevent relapse of Crohn's disease after surgically induced remission: systematic review and meta-analysis. eingeschlossen. Am J Gastroenterol. 106(3), 413-420. 2011.	1. Fragestellung Evidence from randomized controlled trials (RCTs) for the use of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) drugs in Crohn's disease (CD) in remission after a surgical resection is conflicting. We conducted a systematic review and meta-analysis of RCTs to examine this issue.
	2. Methodik Population: Adults (> 90 % of patients aged > 16 years) with luminal Crohn's disease who were in remission after an intestinal resection Intervention: 5-ASA (Sulfasalazine, mesalamine, balsalazide, or olsalazine) Komparator: placebo or no therapy Endpunkt: relapse of disease activity Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs Suchzeitraum: 1966-2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (n=1,282)
	3. Ergebnisdarstellung All trials used either sulfasalazine or mesalamine <u>Relapse of disease activity:</u> 5-ASA vs. placebo or no therapy (11 trials, n=1,282): statistically significant difference in favor of 5-ASA, (RR = 0.86; 95 % CI = 0.74 – 0.99, I ² =35%) Sulfasalazine vs. placebo or no therapy (5 trials, n=448): no statistically significant difference Mesalamine vs. placebo or no therapy (6 trials, n=834): statistically significant difference in favor of 5-ASA, (RR = 0.80; 95 % CI = 0.70 – 0.92, I ² =0%) Safety (3 trials): No statistically significant difference in the incidence of adverse events
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren This systematic review and meta-analysis has demonstrated that 5-ASA drugs are more effective than placebo or no treatment in preventing relapse of luminal CD after a surgically induced remission, with an NNT to prevent one patient experiencing a relapse of disease activity of 13. This modest beneficial effect appeared to be limited to mesalamine, with sulfasalazine demonstrating no superiority over control therapy in five trials containing over 400 patients.

Kawalec et al. (2013). Tumor necrosis factor-α antibodies (infliximab, adalimumab and certolizumab) in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. Arch Med Sci 9(5), 765-779.	1. Fragestellung This meta-analysis compares the effectiveness and safety of tumor necrosis factor α (TNF-α) antibodies (infliximab, adalimumab and certolizumab) with either a placebo or each of them in the treatment of Crohn's disease (CD).
	2. Methodik Population: adults (≥ 18 years old) with moderate to severe, as well as fistulizing, active CD. Intervention: infliximab, adalimumab and certolizumab Komparator: infliximab, adalimumab and certolizumab or placebo Endpunkt: clinical response (a reduction of ≥ 70 points (CR-70) or of ≥ 100 points (CR-100) from the baseline in the CDAI score), clinical remission (a decrease in the CDAI score of ≤ 150 points from baseline), safety Methode: systematic review and meta-analysis of randomized studies. The studies included had to be performed with a control group but not necessarily with random allocation and/or blinding. Suchzeitraum: up to Nov. 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 trials (18 RCTs, 1 CCT)
	3. Ergebnisdarstellung <u>TNF-α antibodies vs. placebo</u> Induction of remission at week 4 (8 trials, n=2277): statistically significant difference in favor of TNF-α antibodies (RR = 1.90, 95% CI: 1.55–2.33, $p < 0.00001$, $I^2=0\%$). Maintenance of remission at weeks 48-56 (6 trials, n=1141): statistically significant difference in favor of TNF-α antibodies (RR = 1.86, 95% CI: 1.61–2.15, $p < 0.00001$, $I^2=2\%$) Safety: In the overall analysis, there was no significant difference in the frequency of any AEs between anti-TNF therapy and the placebo (RR = 1.00, 95% CI: 0.90–1.12, $p = 0.97$) in the short-term induction treatment (range: 4–12 weeks). <u>Infliximab vs. placebo</u> Induction of remission at week 4 (1 trial, n=98): no statistically significant difference, RR 4.88 (0.72, 33.24), $p=0,11$ Maintenance of remission at weeks 48-56 (2 trials, n=408): statistical-

	ly significant difference in favor of infliximab, RR 2.28 (1.48, 3.50), p=0,0002, I²=0% <u>Adalimumab vs. placebo</u> Induction of remission at week 4 (3 trials, n=714): statistically significant difference in favor of adalimumab, RR 2.42 (1.60, 3.63), p<0,0001, I²=0% Maintenance of remission at weeks 48-56 (4 trials, n=733): statistically significant difference in favor of adalimumab, RR 3.03 (2.21, 4.16), p<0,0001, I²=27% 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren The results of the meta-analysis demonstrated that anti-TNF therapy has a beneficial effect on induction and maintenance of clinical remission and response, as well as fistula healing, when compared with placebo. Based on a safety analysis, there was no evidence for an increase in the incidence of any adverse events related to anti-TNF when compared with placebo. In conclusion, the risk-benefit ratio of therapy with infliximab, adalimumab or certolizumab in CD is therefore in favor of these agents.
Ford et al. (2011). Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011; 106 (4): 644-59.	1. Fragestellung Systematic review and meta-analysis of RCTs to estimate the efficacy and safety of TNF-alpha drugs in IBD. 2. Methodik Population: adult patients (> 90 % of participants over the age of 16 years) with active or quiescent IBD Intervention: infliximab, adalimumab, certolizumab, natalizumab Komparator: placebo Endpunkt: failure of remission, relapse of disease activity Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs Suchzeitraum: 1966-2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 27 trials 3. Ergebnisdarstellung <u>Remissionsinduktion</u> TNF-alpha Antikörper (10 trials, n=2756): statistically significant difference in favor of TNF-alpha antibodies vs. placebo, RR 0.87 (0.80, 0.94), I²=68%.

	Infliximab (3 trials, n=562): statistically significant difference in favor of Infliximab (RR 0.68; 95%CI 0.52, 0.90, I²=78%) Adalimumab (3 trials, n=714): statistically significant difference in favor of Adalimumab (RR 0.85; 95%CI 0.79, 0.91, I²=0%) <u>Remissionserhaltung:</u> TNF-alpha Antikörper (5 trials, n=1390): statistically significant difference in favor of TNF-alpha antibodies vs. placebo, RR 0.71 (0.65, 0.76), I²=5%. Infliximab (2 trials, n=408): statistically significant difference in favor of Infliximab (RR 0.72; 95%CI 0.63, 0.83, I²=0%) Adalimumab (2 trials, n=554): no statistically significant difference 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Infliximab and adalimumab were superior to placebo in inducing remission of active luminal CD, while there was no statistically significant difference detected between certolizumab and placebo. However, when the SONIC study was excluded from the analysis, there was no statistically significant difference detected between infliximab and placebo. In preventing relapse of quiescent luminal CD, once remission or response to therapy had been achieved, both infliximab and certolizumab appeared more effective than placebo, although the latter was studied in only one trial.
Costa et al. (2013). Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 19(10), 2098-2110.	1. Fragestellung We systematically reviewed infliximab benefit in reducing hospitalizations and/or major surgery rates in patients with inflammatory bowel disease (IBD) 2. Methodik Population: All types of study participants were allowed irrespective of IBD severity, baseline diseases, and risk factors. Only studies evaluating adult patients (aged 18 years or older) were considered. Intervention: infliximab Komparator: placebo Endpunkt: hospitalization, major surgery rate Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs and observational studies Suchzeitraum: up to 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 RCTs, 18 observational studies (n=1912)

	3. Ergebnisdarstellung Hospitalization (3 RCTs): statistically significant difference in favor of Infliximab (OR, 0.51; 95% CI, 0.40–0.65; I²=0%) Major surgery rate (3 RCTs): statistically significant difference in favor of Infliximab (OR, 0.31; 95% CI, 0.15–0.64; I²=0%)
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Taken together, our results suggest an important role of infliximab treatment in hospitalization and surgery (at least for patients with CD) risk reduction. This impact is clinically and economically relevant because hospitalization and surgery are considered to be markers of disease severity and significantly contribute to the total direct costs associated with IBD falling on the health care system. Specific designed prospective long-term effectiveness studies are required to establish definite conclusions and to better estimate the true magnitude of this impact.
	5. Hinweise durch GS Obwohl auch Ergebnisse von Beobachtungsstudien berichtet werden, werden in der vorliegenden Synopse nur Ergebnisse der gepoolten RCTs dargestellt
Lin et al. (2011). Meta-analysis: efficacy and safety of combination therapy of infliximab and immunosuppressives for Crohn's disease. Eur J Gastroenterol. Hepatol. 23(12), 1100-1110.	1. Fragestellung To compare the combination therapy with the monotherapy in induction and maintenance remission by comparing studies with similar designs.
	2. Methodik Population: diagnosis of CD, patients > 18 Intervention: infliximab and immunosuppressives Komparator: monotherapy Endpunkt: steroid-free clinical remission, safety Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs and cohort studies Suchzeitraum: up to 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (n=1026)
	3. Ergebnisdarstellung <u>Induction of remission</u> Combination therapy vs. infliximab (2 trials, n=353): no statistically

	significant difference Combination therapy vs. immunosuppressives (2 trials, n=450): statistically significant difference in favor of combination therapy, OR 3.10 [2.07–4.62], $I^2=0\%$ Combination therapy vs. monotherapy (4 trials, n=803): statistically significant difference in favor of combination therapy OR 2.50 [1.46–4.30], $I^2=60,5\%$ <u>Maintenance of remission</u> Combination therapy vs. infliximab (2 trials, n=353): statistically significant difference in favor of combination therapy OR 1.64 [1.07–2.49], $I^2=0\%$ Combination therapy vs. immunosuppressives (2 trials, n=450): statistically significant difference in favor of combination therapy, OR 3.13 [2.12–4.62], $I^2=0\%$ Combination therapy vs. monotherapy (4 trials, n=803): statistically significant difference in favor of combination therapy OR 2.32 [1.75–3.08], $I^2=39,5\%$ Safety: In overall analysis, there was no significant difference in the frequency of total adverse events between combination therapy and monotherapy (OR=1.07; 95% CI= 0.72–1.59; P=0.75).
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Overall, the results of our meta-analysis demonstrated that combination therapy of infliximab and immunosuppressives is safe and more effective compared with monotherapy in patients with CD refractory to first-line therapy. 5. Hinweise durch GS 3 der 5 eingeschlossenen Studien sind RCTs. Anhand der Beschreibung der Studien in der Meta-Analyse ist zu vermuten, dass die zwei weiteren Studien auch RCTs sind, dies ist aber der Meta-Analyse nicht eindeutig zu entnehmen.
Ford et al (2011). Glucocorticosteroid therapy in inflammatory	1. Fragestellung The use of glucocorticosteroids to treat both Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) is widespread, but no systematic review and meta-analysis has examined the issue of efficacy of these agents in its entirety.

bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 106(4), 590-599.	2. Methodik Population: Adults (> 90 % of patients aged > 16 years) with inflammatory bowel disease Intervention: Standard glucocorticosteroids, budesonide Komparator: placebo Endpunkt: remission, prevention of relapse Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs Suchzeitraum: up to 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20 (15 for CD) 3. Ergebnisdarstellung <u>Induction of remission</u> standard glucocorticosteroids vs. placebo (2 trials, n=267): no statistically significant difference budesonide vs. placebo (2 trials, n=458): statistically significant difference in favor of budesonide (RR of failure to achieve remission = 0.73; 95 % CI 0.63 – 0.84, $I^2 = 0\%$, $P = 0.82$) standard glucocorticosteroids vs. budesonide (6 trials, n=669): statistically significant difference in favor of standard oral glucocorticosteroids (RR of failure to achieve remission = 0.82; 95 % CI 0.68 – 0.98, $I^2=0\%$) <u>Maintenance of remission</u> budesonide vs. placebo (5 trials, n=559): no statistically significant difference 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren There were only two placebo-controlled trials that evaluated standard glucocorticosteroids in active CD, and there was no statistically significant benefit in our primary analysis. This is likely to be a reflection of the modest amount of data available, as both trials reported a definite benefit of active therapy, and other approaches to the analysis also suggested a significant benefit with the NNT of 3. Budesonide appeared superior to placebo for inducing remission in active CD, but was inferior to standard glucocorticosteroids, again suggesting that the latter are indeed effective for the treatment of active CD.
Khan et al. (2011)...Efficacy of immunosuppressive therapy	1. Fragestellung To clarify the efficacy of immunosuppressive therapy at inducing remission and preventing relapse in ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD).

for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011; 106 (4): 630-42.	2. Methodik Population: adult patients (> 90 % over 16 years) with IBD (either CD or UC) Intervention: 6-MP, AZA, MTX, cyclosporine, and tacrolimus Komparator: placebo, no intervention Endpunkt: remission, relapse Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs Suchzeitraum: up to 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20
	3. Ergebnisdarstellung <u>Induction of remission</u> AZA or 6-MP vs. placebo (5 trials, n=380): no statistically significant difference MTX vs. placebo (2 trials, n=193): no statistically significant difference Overall data for immunosuppressive therapy vs. placebo: statistically significant difference in favor of immunosuppressant therapy, (RR = 0.84; 95 % CI = 0.76 – 0.94, I²=0%) Safety: no statistically significant difference <u>Maintenance of remission</u> AZA or 6-MP vs. placebo (2 trials, n=198): no statistically significant difference MTX vs. placebo (1 trials, n=76): statistically significant difference in favor of MTX (RR = 0.57; 95% CI = 0.35 – 0.94). Study had a high risk of bias. Overall data for immunosuppressive therapy vs. placebo: no statistically significant difference Safety: no statistically significant difference
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Overall, the quality of trials that evaluate these interventions is poor with only two having a low risk of bias. A Cochrane systematic review suggests AZA / 6-MP is effective at inducing remission in active CD. Our systematic review, however, suggests that there is insufficient evidence that AZA / 6-MP is effective at inducing remission in CD. When high quality systematic reviews come to divergent conclusions it is important to establish the reason for the discrepancy. The Cochrane systematic review included improvement of symptoms as a primary outcome as well as induction of remission. Furthermore, they included one trial that

	measured improvement in symptoms at 1 year whereas our review excluded induction trials that evaluated patients > 17 weeks. Even if this trial were included, the results would not be statistically significant using RR as a summary statistic. The Cochrane review used the Peto OR as a summary statistic.
--	--

3. Leitlinien

Hofmann et al. (2008). S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ Ergebnisse einer Evidenz-basierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zusammen mit dem Kompetenznetz Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Z Gastroenterol 2008 ; 46: 1094 – 1146.	Leitlinie getragen von: Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin, Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie, Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung, Deutsche Gesellschaft für Pathologie.										
	Methodik Grundlage der Leitlinie: Systematische Literaturrecherche nach Systematischen Reviews und Primärstudien. Alle Empfehlungen sind mit Literaturstellen belegt. Suchzeitraum: 2001-2007 Gültigkeit der Leitlinie ist seit dem 1.6.2013 ausgelaufen LoE und GoR <table><tr><th>Empfehlungs-grad</th><th>Definition</th></tr><tr><td>A</td><td>Direkt anwendbare Studien der Evidenzklasse 1</td></tr><tr><td>B</td><td>Studien der Evidenzklasse 2 oder 3; oder Extrapolationen von Studien der Evidenzklasse 1 oder Studien der Evidenzklasse 1 mit Mehrheitsentscheidung</td></tr><tr><td>C</td><td>Studien der Evidenzklasse 4; oder Extrapolationen von Studien der Evidenzklasse 2 oder 3 oder Empfehlungsgrad B mit Mehrheitsentscheidung</td></tr><tr><td>D</td><td>Studien der Evidenzklasse 5; oder Extrapolationen von Studien der Evidenzklasse 4 oder Empfehlungsgrad C mit Mehrheitsentscheidung oder auffällig inhomogene oder nicht aussagekräftige Studien irgendeiner Evidenzklasse</td></tr></table>	Empfehlungs-grad	Definition	A	Direkt anwendbare Studien der Evidenzklasse 1	B	Studien der Evidenzklasse 2 oder 3; oder Extrapolationen von Studien der Evidenzklasse 1 oder Studien der Evidenzklasse 1 mit Mehrheitsentscheidung	C	Studien der Evidenzklasse 4; oder Extrapolationen von Studien der Evidenzklasse 2 oder 3 oder Empfehlungsgrad B mit Mehrheitsentscheidung	D	Studien der Evidenzklasse 5; oder Extrapolationen von Studien der Evidenzklasse 4 oder Empfehlungsgrad C mit Mehrheitsentscheidung oder auffällig inhomogene oder nicht aussagekräftige Studien irgendeiner Evidenzklasse
Empfehlungs-grad	Definition										
A	Direkt anwendbare Studien der Evidenzklasse 1										
B	Studien der Evidenzklasse 2 oder 3; oder Extrapolationen von Studien der Evidenzklasse 1 oder Studien der Evidenzklasse 1 mit Mehrheitsentscheidung										
C	Studien der Evidenzklasse 4; oder Extrapolationen von Studien der Evidenzklasse 2 oder 3 oder Empfehlungsgrad B mit Mehrheitsentscheidung										
D	Studien der Evidenzklasse 5; oder Extrapolationen von Studien der Evidenzklasse 4 oder Empfehlungsgrad C mit Mehrheitsentscheidung oder auffällig inhomogene oder nicht aussagekräftige Studien irgendeiner Evidenzklasse										
	Empfehlungen										

Morbus Crohn mit Ileozökalbefall

Mäßige Entzündungsaktivität

- Patienten mit Ileozökalbefall und mäßiger Entzündungsaktivität sollten vorzugsweise mit Budesonid oder systemisch wirkenden Glukokortikoiden behandelt werden (A). Die enterale Ernährungstherapie ist ebenfalls effektiv und kann bei ausgewählten Patienten angewandt werden (A).
- Antibiotika sollten bei Verdacht auf infektiöse Komplikationen im Rahmen der Grunderkrankung zusätzlich verabreicht werden (GoR D).
- Neben Budesonid oder systemisch wirkenden Glukokortikoiden ist die enterale Ernährungstherapie ebenfalls effektiv und kann bei ausgewählten Patienten (Patienten mit guter Therapietreue und deutlich erniedrigtem Körpergewicht) angewandt werden (GoR A).

Hohe Entzündungsaktivität

- Morbus Crohn Patienten mit Ileozökalbefall und hoher Entzündungsaktivität sollten initial mit systemisch wirkenden Glukokortikoiden behandelt werden (A).
- Bei inkomplettem Ansprechen auf systemisch wirkende Glukokortikoide sollten zusätzlich zu systemisch wirkenden Glukokortikoiden Azathioprin bzw. 6-MP als Immunsuppressiva (oder, falls Unverträglichkeiten bestehen bzw. Nebenwirkungen auftreten, Methotrexat) eingesetzt werden (GoR A). Die Behandlung mit Antikörpern gegen TNF-alpha sollte bei Nichtansprechen auf Glukokortikoide und Immunsuppressiva bzw. bei Nebenwirkungen dieser Therapieformen – nach Ausschluss chirurgischer Therapieoptionen – durchgeführt werden (GoR A). Im Einzelfall können bei Persistenz der hohen Krankheitsaktivität trotz adäquater Steroiddosis oder Kontraindikation für Glukokortikoide anti-TNF-alpha-Antikörper vor Immunsuppressiva eingesetzt werden (GoR A).

Colitis Crohn

Mäßige Entzündungsaktivität

- Patienten mit Crohn-Kolitis mit leichter bis mäßiger Aktivität sollten entweder mit Sulfasalazin oder systemisch wirksamen Glukokortikoiden behandelt werden (GoR A).

Hohe Entzündungsaktivität

- Für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität gelten dieselben Therapieprinzipien wie für Patienten mit Ileozökalbefall (GoR A).
- Bei Patienten mit Frührezidiv sollte Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin zusätzlich (oder, falls Unverträglichkeiten bestehen

bzw. Nebenwirkungen auftreten, Methotrexat) eingesetzt werden (B).

Ausgedehnter Dünndarmbefall

Mäßige bis hohe Entzündungsaktivität

- Ein Morbus Crohn mit ausgedehntem Dünndarmbefall sollte mit systemisch wirkenden Glukokortikoiden behandelt werden (B).
- Bei mäßiger bis schwerer Krankheitsaktivität sollte diese Therapie frühzeitig durch eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin bzw. 6-MP (oder, falls Unverträglichkeiten bestehen, Methotrexat) ergänzt werden (C).
- Die Behandlung mit TNF-alpha-Hemmern sollte bei Nichtansprechen auf Glukokortikoide und Immunsuppressiva nach Ausschluss chirurgischer Therapieoptionen durchgeführt werden (GoR nicht angegeben).
- Da bei Patienten mit Dünndarmbefall eine Mangelernährung droht, sollte eine enterale Ernährungstherapie frühzeitig in Betracht gezogen werden (GoR C).

Steroidrefraktärer Verlauf

- Der steroidrefraktäre Morbus Crohn sollte mit Azathioprin/6-MP (oder, falls Unverträglichkeiten bestehen, Methotrexat) behandelt werden (GoR A).
- Wenn keine infektiösen Komplikationen vorhanden sind, wenn kein Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie erfolgt, wenn Kontraindikationen für diese bestehen oder wenn ein schnelles Ansprechen notwendig ist, ist eine zusätzliche Therapie mit TNF-alpha-Hemmern indiziert. Chirurgische Therapieoptionen sollten vorher erwogen und in die Diskussion miteinbezogen werden (GoR A).
(Anmerkung der Autoren: In den großen kontrollierten Studien, die die Wirkung von TNF-alpha-Hemmern bei Patienten mit therapierefraktärem Verlauf überprüfen, ist nur ein Teil der Patienten mit Glukokortikoiden vorbehandelt. Die Ergebnisse dieser Studien können also nur eingeschränkt auf Patienten übertragen werden, die auf eine hoch dosierte Steroidmedikation (1mg/kg KG) nicht ansprechen.

Man kann davon ausgehen, dass bei Patienten, bei denen durch die Behandlung mit systemisch wirkenden Steroiden innerhalb eines adäquaten Zeitraums (der auch durch die Krankheitsaktivität bestimmt wird) keine Remission erreicht werden kann, die Behandlung mit TNF-alpha-Hemmern (Infliximab, Adalimumab) zu einem Therapieerfolg in bis zu 70% der Patienten führt.

Rezidiv nach steroidabhängigem Verlauf

	• Kommt es in dieser Situation zu einem akuten Schub, scheint eine erneute Stoßtherapie mit systemisch wirkenden Glukokortikoiden weniger effektiv als eine Induktionstherapie mit TNF-alpha-Hemmern (GoR D). • Vor dem Hintergrund der potenziellen Nebenwirkungen ist eine sorgfältige Abwägung beider Therapieoptionen sowie chirurgischer Therapieoptionen notwendig (GoR D). Remissionserhaltende Therapie • Steroide sind für die remissionserhaltende Therapie ungeeignet (A). • Bei Patienten mit komplexem Krankheitsverlauf sollte Azathioprin/ 6-Mercaptopurin als remissionserhaltende Therapie verabreicht werden (A). • Bei Patienten, bei denen eine Azathioprin- oder 6-Mercaptopurin-Behandlung zur Remissionserhaltung durchgeführt wird und die einen Schub erleiden, sollten Dosis und Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme überprüft werden (GoR B). • Bei Azathioprin/ 6-Mercaptopurin-Versagen: Es können Methotrexat (GoR C) oder TNF-alpha-Hemmer (GoR A) eingesetzt werden allein oder in Kombination (GoR A) eingesetzt werden. Eine Operation muss insbesondere bei lokalisiertem Befall als Option mitbedacht werden (GoR B). Für Infliximab ist eine Erhaltungstherapie einer einmaligen Induktionstherapie bzw. einer an der Krankheitsaktivität orientierten Wiederholungstherapie überlegen (GoR nicht angegeben). • Remission nach Anti-TNF-alpha Therapie: Wenn eine Remission durch anti-TNF-alpha-Hemmer induziert werden konnte, sind Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat oder TNF-alpha-Hemmer für die remissionserhaltende Therapie geeignet (GoR A). Eine Operation muss insbesondere bei lokalisiertem Befall als Option mitbedacht werden (GoR C). • Postoperative Remissionserhaltung: Mesalazin hat in der postoperativen Remissionserhaltung eine geringe Wirkung und kann eingesetzt werden (GoR A). Antibiotika der Imidazol-Gruppe sollten wegen der hohen Nebenwirkungsrate zur Remissionserhaltung nicht eingesetzt werden (GoR A). Eine generelle Indikation zur postoperativen medikamentösen Therapie gibt es nicht (GoR A).
Dignass et al.	Leitlinie der European Crohn's and Colitis Organisation

(2010). European Crohns and Colitis Organization (**ECCO**) The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. Journal of Crohn's and Colitis 2010; 4 28-62.

Methodik

Grundlage der Leitlinie: Systematisches Vorgehen bei der Literaturrecherche in Medline und Cochrane Database angegeben, aber keine weiteren Details (z.B. Suchzeitraum) beschrieben. Konsensuskonferenz wurde abgehalten.

LoE, GoR:

Level	Individual study	Technique
1a	Systematic review (SR) with homogeneity of Level 1 diagnostic studies	Systematic review (SR) with homogeneity of randomised controlled trials (RCTs)
1b	Validating cohort study with good reference standards	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)
1c	Specificity is so high that a positive result rules in the diagnosis ("SpPin") or sensitivity is so high that a negative result rules out the diagnosis ("SnNout")	All or none
2a	SR with homogeneity of level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of cohort studies
2b	Exploratory cohort study with good reference standards	Individual cohort study (including low quality RCT; e. <80% follow up)
2c		"Outcomes" research; ecological studies
3a	SR with homogeneity of 3b and better studies	SR with homogeneity of case-control studies
3b	Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Individual case-control study
4	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"
Grades of recommendation		
A	Consistent level 1 studies	
B	Consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies	
C	Level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies	
D	Level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level	

Empfehlungen

Morbus Crohn mit Ileozökalbefall

Mäßige Entzündungsaktivität

- bei aktivem, steroidrefraktärem Krankheitsverlauf sollte die Therapie mit TNF-alpha-Hemmern in Betracht gezogen werden (LoE 1b, GOR B).

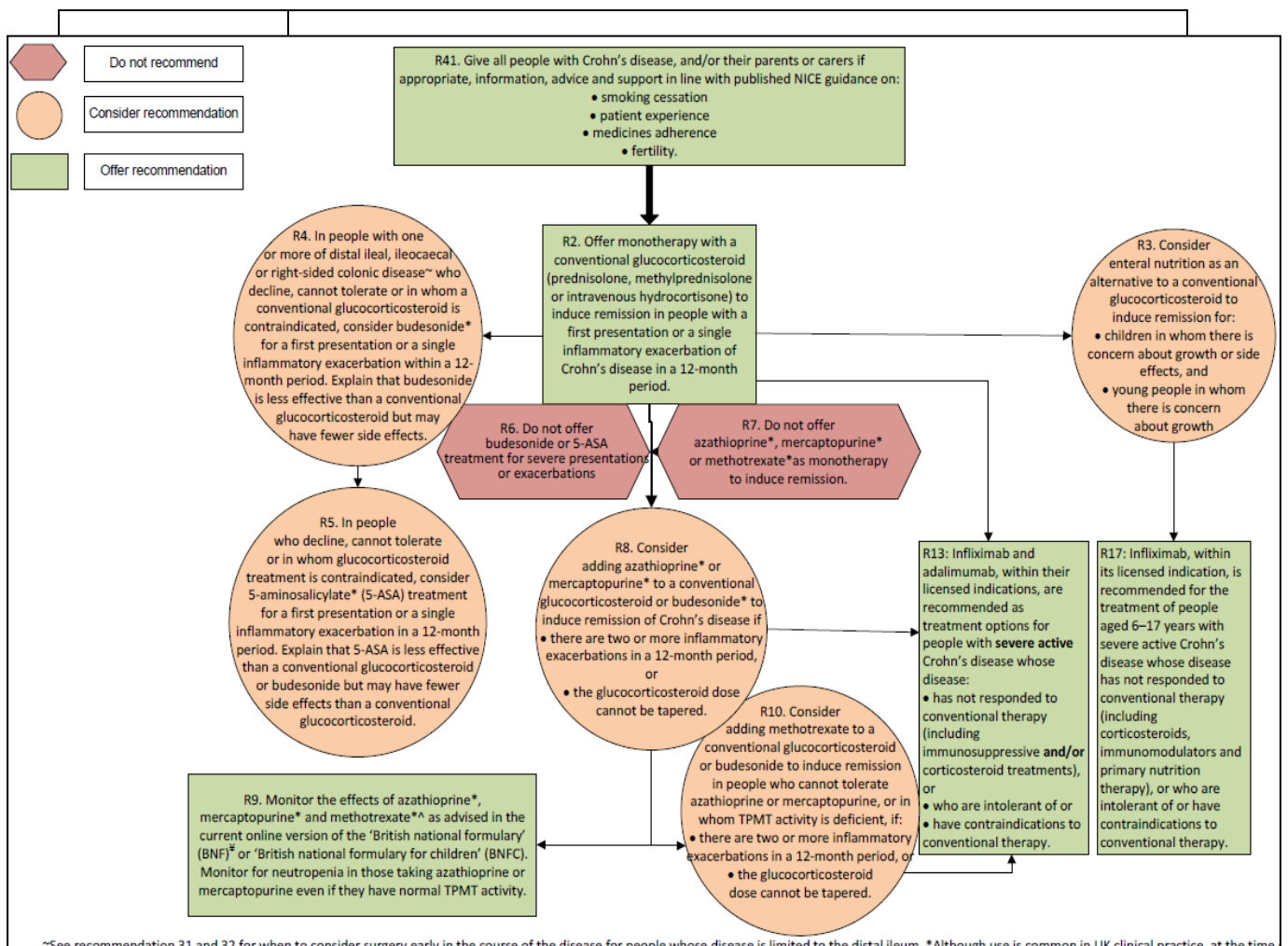
Hohe Entzündungsaktivität

- TNF-alpha-Hemmer sollten bei Patienten mit nachweisbarem aktivem Krankheitsverlauf eingesetzt werden, wenn der Patient ein Rezidiv aufweist (LoE 1a, GOR B für Infliximab).
- Chirurgische Optionen sind eine Alternative und sollten in Betracht gezogen werden (LoE 5, GOR D).

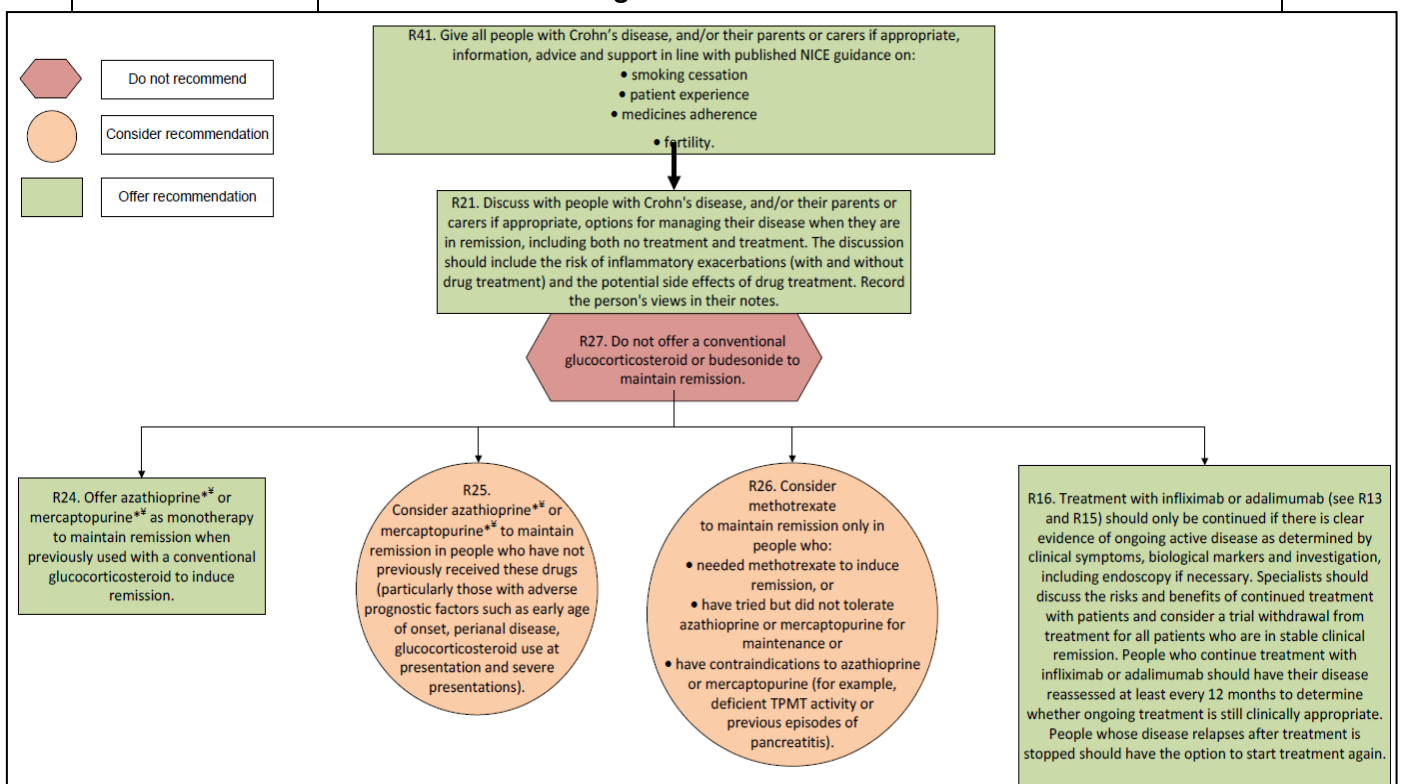
Colitis Crohn

- Bei Vorkommen eines Rezidiv sollte Anti-TNF-alpha Therapie in Betracht gezogen werden (LoE 1a, GOR B für Infliximab).
- Chirurgische Optionen sind eine Alternative und sollten vor Behandlung mit TNF-alpha-Hemmern in Betracht gezogen werden (LoE 5,

	GOR D). <u>Ausgedehnter Dünndarmbefall</u> • Nach Remissionsinduktion mit Steroiden und Immunsuppressiva, bei Vorkommen eines Rezidiv Anti-TNF-alpha Therapie in Betracht ziehen, wenn ein Nachweis eines moderaten bis schweren aktiven Krankheitsgeschehens vorliegt (LoE 5, GOR D). • Zusätzliche Ernährungstherapie ist angebracht (LoE 4, GOR C). <u>Befall des Ösophagus und Magens</u> • Behandlung mit Protonenpumpenhemmern mit oder ohne Steroide ist angezeigt (LoE 5, GOR D). • Die Therapie mit Antikörpern gegen TNF-alpha ist eine Option bei schwerem oder therapierefraktärem Verlauf (LoE 4, GOR D). <u>Steroidrefraktärer Verlauf</u> • Bei nachweisbar aktivem Krankheitsverlauf sollten steroidrefraktäre Patienten mit TNF-alpha-Hemmern mit oder ohne Immunsuppressiva (Methotrexat oder Thiopurin) behandelt werden (LoE 1a, GOR B für Infliximab). • Steroidabhängige Patienten sollten mit Thiopurin oder Methotrexat mit oder ohne TNF-alpha Hemmern behandelt werden (LoE 1a, GOR A für Thiopurin und Methotrexat, LoE 1a, GOR B für Infliximab und Adalimumab).												
NICE (2012). Crohn's disease: Management in adults, Children and young people (CG152), Stand: 10/2012. London (UK).	Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence Methodik Grundlage der Leitlinie: Systematische Literatursuche nach RCTs (und, wenn keine RCTs vorlagen, Primärstudien auf niedrigerem Evidenzniveau). Qualität der eingeschlossenen Studien mit GRADE bewertet. Validierungsprozess mit öffentlicher Konsultation. Suchzeitraum: bis 13 März 2012 <table border="1" data-bbox="459 1556 1402 1803"> <thead> <tr> <th colspan="2">Overall quality of outcome evidence in GRADE</th></tr> <tr> <th>Level</th><th>Description</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>High</td><td>Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect</td></tr> <tr> <td>Moderate</td><td>Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate</td></tr> <tr> <td>Low</td><td>Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate</td></tr> <tr> <td>Very low</td><td>Any estimate of effect is very uncertain</td></tr> </tbody> </table> Empfehlungen Remissionsinduktion	Overall quality of outcome evidence in GRADE		Level	Description	High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect	Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate	Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate	Very low	Any estimate of effect is very uncertain
Overall quality of outcome evidence in GRADE													
Level	Description												
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect												
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate												
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate												
Very low	Any estimate of effect is very uncertain												



Remissionserhaltung



Remissionsinduktion

- Infliximab und Adalimumab werden empfohlen bei Personen mit hoher Entzündungsaktivität bei denen kein Ansprechen auf Kortikosteroide oder die immunsuppressive Therapie erfolgt, bei denen Kontraindikationen bestehen oder die intolerant auf die Behandlung reagieren.
- 5-ASA kann gegeben werden, wenn Kortikosteroide nicht in Frage kommen.
- 5-ASA nicht bei schwerer Krankheitsaktivität empfohlen.
- Immunsuppressiva nicht generell als Monotherapie empfohlen (nur add-on zu Steroiden).

In a meta-analysis of six RCTs (n = 718) (follow-up 6 to 18 weeks) 5-ASA treatment was more effective for induction of remission in adults than placebo (RR 1.51 [95% CI 1.2 to 1.92]). [VERY LOW QUALITY]

In a meta-analysis of three RCTs (n = 256) (follow-up 16 weeks) there was no significant difference in adverse events between 5-ASAs and placebo (RR 1.04 [0.8 to 1.36]). [VERY LOW QUALITY]

In a meta-analysis of two RCTs (n = 156) (follow-up 16 to 30 weeks) there was no significant difference in remission between 5-ASA treatment and AZA/MP (RR 0.81 [0.52 to 1.24] fixed effect; RR 0.48 [0.68 to 1.67] random effects). [VERY LOW QUALITY]

Remissionserhaltung

- Infliximab und Adalimumab Therapie nur fortsetzen, wenn eindeutige Hinweise auf aktives Krankheitsgeschehen vorliegen.
- Remissionserhaltung nach OP: 5-ASA Behandlung kann in Betracht gezogen werden. Enterale Ernährung nicht empfohlen.

In a meta-analysis of six RCTs (n = 1112) comparing 5-ASA to placebo for relapse (not including withdrawals) for a 12-month trial duration, patients taking 5-ASA were significantly less likely to relapse than those taking placebo (RR 0.76 [0.64 to 0.90]). [MODERATE QUALITY]

In a meta-analysis of six RCTs (n = 1112) comparing 5-ASA to placebo for relapse (including all withdrawals) for a 12-month trial duration, there was no significant difference in relapse between patients taking 5-ASA or placebo. (RR 1.01 [0.91 to 1.12] [fixed effect]; RR 0.96 [0.80 to 1.15] [random effects]). [MODERATE QUALITY]

In one RCT (n = 161) comparing 5-ASA to placebo for maintenance of

	remission for a two-year trial duration, there was no significant difference in relapse between patients taking 5-ASA vs. placebo (RR 0.84 [0.58 to 1.23]).[LOW QUALITY] In one RCT (n = 159) there was no significant difference in maintenance of remission at one year or two years between patients taking sulfasalazine vs. placebo. (RR 0.96 [0.75 to 1.24] and RR 0.76 [0.43 to 1.34] respectively).[HIGH-LOW QUALITY] In a meta-analysis of two RCTs comparing azathioprine vs. placebo for maintenance of remission (n = 134) azathioprine therapy was significantly more effective than placebo for relapses at 12 months (RR 0.21 [0.06 to 0.68]).[MODERATE QUALITY]
Orlando et al. (2011). The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease	Leitlinie der Italian Society of Gastroenterology zu TNF-alpha Hemmern bei Morbus Crohn Methodik Grundlage der Leitlinie: Systematisches Vorgehen bei der Literaturrecherche in Medline, Embase und Cochrane Database angegeben, aber keine weiteren Details (z.B. Suchzeitraum) beschrieben. Konsensuskonferenzen wurden abgehalten. LoE, GoR:

(IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis; 43 (1): 1-20.	1a	Systematic review (SR) with homogeneity of Level 1 diagnostic studies	Systematic review (SR) with homogeneity of randomised controlled trials (RCTs)
	1b	Validating cohort study with good reference standards	Individual RCT (with narrow Confidence interval)
	1c	Specificity is so high that a positive result rules in the diagnosis ("SpPin") or sensitivity is so high that a negative result rules out the diagnosis ("SnNout")	All or none
	2a	SR with homogeneity of level > 2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of cohort studies
	2b	Exploratory cohort study with good reference standards	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)
	2c		"Outcomes" research; ecological studies
	3a	SR with homogeneity of 3b and better studies	SR with homogeneity of case-control studies
	3b	Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Individual case-control study
	4	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)
	5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"
	Grades of recommendation		
	A	Consistent level 1 studies	
	B	Consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies	
	C	Level 4 studies or extrapolation from level 2 or 3 studies	
	D	Level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level	
Empfehlungen			
• TNF-alpha-Hemmer sind eine effektive Option bei moderatem bis schwerem steroidrefraktärem MC (Infliximab: LoE 1b, GoR A; Adalimumab: LoE 1b, GoR B). Immunsuppressiva können bei Therapie-naiven Pateinten zusätzlich gegeben werden (LoE 1b, GoR B) • Adalimumab als Zweitlinientherapie für Patienten mit primärem Therapieversagen bei Infliximab (LoE 4, GoR C) oder mit Verlust des Ansprechens oder Unverträglichkeit gegenüber Infliximab (LoE 1b, GoR B). • TNF-alpha-Hemmer (Infliximab, Adalimumab) sind effektiv für Remissionserhaltung bis zu einem Jahr wenn der Patient auf die Induktionstherapie angesprochen hat (LoE 1a, GoR A). • TNF-alpha-Hemmer (Infliximab, Adalimumab) sollten die Therapie			

	der Wahl sein, wenn Remissionserhaltung mit Immunsuppressiva fehlgeschlagen ist (LoE 1b, GoR B).											
Sadowski et al. (2009). Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: The use of tumour necrosis factor-alpha antagonist therapy in Crohn's disease. Can J Gastroenterol 2009; 23 (3): 185-202.	Leitlinie der Canadian Association of Gastroenterology zu TNF-alpha Hemmern bei Morbus Crohn											
	Methodik Grundlage der Leitlinie: Systematische Literaturrecherche in Embase, Medline und CINAHL. Bewertung der Studienqualität mit GRADE. Die Konsensgruppe, bestehend aus 25 Mitgliedern, bewertete die aus der Literatur extrahierten und gegradeten Aussagen. Suchzeitraum: 2004-2008											
	Schemata for voting and grading the evidence in the literature											
	Voting options for the Consensus Committee											
	<table><tr><td>A</td><td>Agree strongly</td></tr><tr><td>B</td><td>Agree with minor reservation</td></tr><tr><td>C</td><td>Agree with major reservation</td></tr><tr><td>D</td><td>Disagree with minor reservation</td></tr><tr><td>E</td><td>Disagree with major reservation</td></tr><tr><td>F</td><td>Disagree strongly</td></tr></table>	A	Agree strongly	B	Agree with minor reservation	C	Agree with major reservation	D	Disagree with minor reservation	E	Disagree with major reservation	F
A	Agree strongly											
B	Agree with minor reservation											
C	Agree with major reservation											
D	Disagree with minor reservation											
E	Disagree with major reservation											
F	Disagree strongly											
	Levels of evidence using the GRADE approach											
	<table><tr><td>High</td><td>Additional research is unlikely to change the Committee's confidence in the estimate of the effect</td></tr><tr><td>Moderate</td><td>Additional research is likely to add important information thereby impacting the Committee's confidence in the estimate of the effect. In turn, this may lead to a change in the estimate of the effect</td></tr><tr><td>Low</td><td>Additional research is likely to impact both the Committee's confidence in the estimate of the effect and change their estimate of the effect</td></tr><tr><td>Very Low</td><td>Any estimate of the effect is uncertain</td></tr></table>	High	Additional research is unlikely to change the Committee's confidence in the estimate of the effect	Moderate	Additional research is likely to add important information thereby impacting the Committee's confidence in the estimate of the effect. In turn, this may lead to a change in the estimate of the effect	Low	Additional research is likely to impact both the Committee's confidence in the estimate of the effect and change their estimate of the effect	Very Low	Any estimate of the effect is uncertain			
High	Additional research is unlikely to change the Committee's confidence in the estimate of the effect											
Moderate	Additional research is likely to add important information thereby impacting the Committee's confidence in the estimate of the effect. In turn, this may lead to a change in the estimate of the effect											
Low	Additional research is likely to impact both the Committee's confidence in the estimate of the effect and change their estimate of the effect											
Very Low	Any estimate of the effect is uncertain											
	<i>GRADE Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>											
	Empfehlungen											
	Remissionsinduktion Therapie mit Infliximab, Adalimumab oder Certolizumab ist klinisch wirksam zur Remissionsinduktion bei Patienten die auf konventionelle Therapie (Immunsuppressiva (Purin Antimetaboliten / Methotrexat) und / oder Kortikosteroide) nicht ansprechen. (GRADE: High; Vote: A 96%, B 4%).											

	Remissionserhaltung • Für Patienten, die auf eine Remissionsinduktion angesprochen haben, sind Infliximab (5 mg / kg alle 8 Wochen), Adalimumab (40 mg subkutan alle zwei Wochen) oder Certolizumab (400 mg subkutan alle vier Wochen) effektiv zur Remissionserhaltung. (GRADE: High; Vote: A 72%, B 28%). • Für Patienten die suboptimal auf TNF-alpha Hemmer ansprechen kann die Erhaltungstherapie mit einem anderen TNF-alpha Hemmer fortgesetzt werden. (GRADE: Low; Vote: A 28%, B 64%, C 4%, D 4%.) Previous exposure to a TNF antagonist agent is associated with a reduced response to a new TNF antagonist drug compared with those who are TNF antagonist naive. However, in a group of patients specifically selected for loss of response to infliximab maintenance therapy, switching to adalimuab resulted in a 14% increase in the remission rate at week 4 compared with placebo (21% versus 7%; $P < 0.001$). This trend was also observed in two earlier small pilot studies as well as an open-label trial.
--	--

4. Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 13.01.2014

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Inflammatory Bowel Diseases] explode all trees
3	Crohn or crohn's or inflammatory bowel diseases:ti,ab,kw
4	#1 or #2 or #3
5	#1 or #2 or #3 from 2009 to 2014

SR, HTAs in PubMed (Medline) am 13.01.2014

#	Suchfrage
1	"Crohn Disease"[Mesh]
2	"inflammatory bowel diseases/drug therapy"[MeSH Terms]
3	((Crohn[Title/Abstract]) OR crohn's[Title/Abstract]) OR „inflammatory bowel diseases"[Title/Abstract]
4	((#1) OR #2) OR #3
5	(((((activi*[Title/Abstract]) OR active*[Title/Abstract]) OR activa*[Title/Abstract]) OR flare[Title/Abstract]) OR acute[Title/Abstract]) OR severe[Title/Abstract]) OR mild[Title/Abstract]
6	(#4) AND #5
	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract]
7	(#6) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
8	(#6) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
9	#7 OR #8
10	(#9) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/01/13"[PDAT])

Leitlinien in PubMed (Medline) am 13.01.2014

#	Suchfrage
1	"Crohn Disease"[Mesh]
2	"inflammatory bowel diseases/drug therapy"[MeSH Terms]
3	((Crohn[Title/Abstract]) OR crohn's[Title/Abstract]) OR „inflammatory bowel diseases"[Title/Abstract]
4	((#1) OR #2) OR #3
5	(((((activi*[Title/Abstract]) OR active*[Title/Abstract]) OR activa*[Title/Abstract]) OR flare[Title/Abstract]) OR acute[Title/Abstract]) OR severe[Title/Abstract]) OR mild[Title/Abstract]
6	(#4) AND #5
12	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title])
13	(#12) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/01/13"[PDAT])

5. Literatur:

Benchimol E, I, Seow CH, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (1):

Costa J, Magro F, Caldeira D, Alarcao J, Sousa R, Vaz CA. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2013; 19 (10): 2098-110.

Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollon F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Öresland T, Windsor A, Stange EF, S.P.L.Travis f or the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohns Colitis 2010; 4 (28): 62.https://www.ecco-ibd.eu/images/stories/docs/guidelines/2010_cd_guidelines_current_management.pdf, Zugriff am 04.01.2013.

Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4): CD006873.

Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011; 106 (4): 590-9.

Ford AC, Khan KJ, Talley NJ, Moayyedi P. 5-aminosalicylates prevent relapse of Crohn's disease after surgically induced remission: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011; 106 (3): 413-20.

Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011; 106 (4): 644-59, quiz.

Gordon M, Naidoo K, Thomas AG, Akobeng AK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (1):

Hoffman JC, Preis JC, Autschbach F, Buhr HJ, Häuser W, Herrlinger K, Höhne W, Koletzko S, Krieglstein CF, Kruis W, Matthes H, Moser G, Reinshagen M, Rogler G, Schreiber S, Schreyer AG, Sido B, Siegmund B, Stallmach A, Bokemeyer B, Stange EF, Zeitz M. Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn. S3-Leitlinie, Stand:01.06.2008 (Gültigkeit am 31.12.2013 abgelaufen). Ergebnisse einer Evidenz-basierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zusammen mit dem Kompetenznetz Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Berlin (Ger): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2008; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-004l_S3_Morbus_Crohn_2008-06.pdf, Zugriff am 13.01.2014.

Kawalec P, Mikrut A, Wisniewska N, Pilc A. Tumor necrosis factor-alpha antibodies (infliximab, adalimumab and certolizumab) in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. Arch Med Sci 2013; 9 (5): 765-79.

Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011; 106 (4): 630-42.

Lim WC, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2010; (12): CD008870.

Lin Z, Bai Y, Zheng P. Meta-analysis: efficacy and safety of combination therapy of infliximab and immunosuppressives for Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011; 23 (12): 1100-10.

McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12 CD003459.

Mills SC, von Roon AC, Tekkis PP, Orchard TR. Crohn's disease. Clin Evid 2011; <http://clinicalevidence.bmj.com/x/systematic-review/0416/overview.html>, Zugriff am 16.01.2014.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Crohn's disease: Management in adults, Children and young people (CG152), Stand: 10/2012. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2012; <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13936/61001/61001.pdf>, Zugriff am 17.12.2012.

Orlando A, Armuzzi A, Papi C, Annese V, Ardizzone S, Biancone L, Bortoli A, Castiglione F, D'Inca R, Gionchetti P, Kohn A, Poggioli G, Rizzello F, Vecchi M, Cottone M. The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis 2011; 43 (1): 1-20.

Patel V, Macdonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4): CD006884.

Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2010; (6): CD000545.

Prefontaine E, Sutherland LR, MacDonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (1):

Sadowski DC, Bernstein CN, Bitton A, Croitoru K, Fedorak RN, Griffiths A. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: The use of tumour necrosis factor-alpha antagonist therapy in Crohn's disease. Can J Gastroenterol 2009; 23 (3): 185-202.