

# 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 Dossierbewertung 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 vorgetragen 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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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 die-

ser 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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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 Schweregrad 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- $\alpha$ -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 die Bänke und die 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- $\alpha$ -Inhibitor ausgesetzt waren, circa 50 Prozent der Patienten bereits mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren vorbehandelt. Damit unterscheidet sich die Vorbehandlung der Gesamtpopulation der ULTRA-2-Studie von der Population der anti-TNF- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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 ausgeredet 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- $\alpha$ -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 durchge-

führt 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 Schweregradkriterien sowieso gekennzeichnet ist. Danach richtet sich dann natürlich die gesamte Bewertung dieses einzelnen Vorfalls. 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 einleitend 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- $\alpha$  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 Hei-

lung, 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 Anbetracht des Wirkmechanismus, dass  $\alpha 4\beta 7$  darm-spezifisch 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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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 vertrösten, dann müsste ich nachschlagen. Im Zweifel müssten wir es nachreichen. Aber es sind Daten, die sind bekannt. 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, das 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 ei-

nen 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 Versuch ist aber die orale Impfung gegen das Cholera-toxin. 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- $\alpha$ -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. Dignaß (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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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 Responderaten unter den TNF- $\alpha$ -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- $\alpha$ -Versagen – das waren insgesamt 58 Prozent der Studienpopulation – 50 Prozent Patienten gehabt, die vorher unzureichend auf TNF- $\alpha$ -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- $\alpha$ -Versagern hatte 39 Prozent Versagen auf einen TNF- $\alpha$ -Inhibitor, 49 Prozent hatten zwei vorherige TNF- $\alpha$ -Inhibitor-Therapien und 12 Prozent hatten drei vorherige TNF- $\alpha$ -Inhibitor-Therapien.

Unter den besagten 50 Prozent Patienten mit Anti-TNF- $\alpha$ -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- $\alpha$ -Therapien versagt hatten, also mehr als zwei Anti-TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, hatten wir eine klinische Remission in Woche 52 bei 20 Prozent 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- $\alpha$ -Inhibitoren versagt hatten. Innerhalb dieser Gruppe der TNF- $\alpha$ -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- $\alpha$ -Inhibitoren und 11 Prozent mit drei vorherigen TNF- $\alpha$ -Inhibitoren. Auch hier haben wir Daten für die Anti-TNF- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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 interessantesten 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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -Inhibitor quasi als Vorbehandlung zugelassen war. Wir haben auch Daten zu den Remissionsraten. Ich bin mir sicher, dass die in den Zusatzanalysen 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 Stirnrünzeln 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 freundlicherweise 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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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 Zeitpunkt 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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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: – desperated 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- $\alpha$ -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, deutlich 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 Adalimumab bei den TNF- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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