

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Vedolizumab (D-802)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 11. Juli 2022

von 12:30 Uhr bis 12:59 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda GmbH**:

Frau Dr. Fanter

Herr Dr. Hahn

Herr Dr. Cavlar

Herr Dr. Kudernatsch

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

Herr Prof. Dr. Kucharzik

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

Herr Bussilliat



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Sander.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Dr. Kucharzik (DGVS):** Wenn wir einen Patienten haben, der auf Antibiotika nicht mehr anspricht oder der nur noch anspricht, wenn dauerhaft Antibiotika gegeben werden, suchen wir nach Therapiealternativen. Eine häufige Therapiealternative ist in der ersten Stufe

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Dr. Ahrens:** Guten Tag! Weil wir dieses Anwendungsgebiet heute zum ersten Mal in der Anhörung haben, hätte ich eine Rückfrage zu dem Stellenwert der Antibiotika. Auch wenn es eine chronische Pouchitis ist, die ein unzureichendes Ansprechen zeigt, gibt es in der Leitlinie doch eine Empfehlung, dass eine intermittierende Antibiotikatherapie zum Einsatz kommt.

Vielleicht könnten die klinischen Experten ausführen, ob das im Alltag tatsächlich gemacht wird oder ob das keine wesentliche Rolle spielt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Frau Groß: Ja, danke!)

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

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



Vedolizumab ist in dieser Indikation Vorreiter. Für keines der bisher eingesetzten anderen Arzneimittel liegt die klinische Evidenz vor, wie sie jetzt für Vedolizumab in dieser Indikation vorliegt, die eine verlässliche Beurteilung der Wirksamkeit und der Sicherheit der Anwendung bei der chronischen Pouchitis erlaubt. Ich denke, es ist auch klar geworden, was das für die Versorgung der spezifischen Patientengruppe in der Zielpopulation bedeutet, nicht nur in Bezug auf die Wirksamkeit, sondern auch, was wir zuletzt diskutiert haben, in Bezug auf das Sicherheitsprofil, das Vedolizumab bietet.

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

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

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12:59 Uhr