

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vedolizumab (Entyvio[®])

Takeda GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.02.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen.....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie EARNEST.....	12
Tabelle 1-8: Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit aus der Studie EARNEST.....	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	19

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
mPDAI	modified Pouchitis Disease Activity Index
NA	nicht abschätzbar
PDAI	Pouchitis Disease Activity Index
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
Pouch-OP	Pouch-Operation (restaurative Proktokolektomie)
PZN	Pharmazentralnummer
RR	relatives Risiko
SUE	schwerwiegendes UE
UE	unerwünschtes Ereignis
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Takeda GmbH
Anschrift:	Byk-Gulden-Straße 2 78467 Konstanz
Zuständige Kontaktperson:	Julia Knierim Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co KG Potsdamer Str. 125 10783 Berlin Tel.: +49 30206582396 Email-Adresse: julia.knierim@takeda.com

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Takeda Pharma A/S
Anschrift:	Delta Park 45 2665 Vallensbaek Strand Dänemark

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Vedolizumab
Handelsname:	Entyvio®
ATC-Code:	L04AA33
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	37407
Pharmazentralnummer (PZN)	10272001, 10272142, 15894517, 15894546, 15894523, 15894552, 15894581, 15894612, 15894575, 15894598, 15894606
ICD-10-GM-Code	Nicht zutreffend.
Alpha-ID	Nicht zutreffend.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Chronische Pouchitis Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben.	31.01.2022 (EU)	C
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Colitis ulcerosa Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.	22. Mai 2014 (EU)
Morbus Crohn Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.	22. Mai 2014 (EU)

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Chronische Pouchitis	Therapie nach ärztlicher Maßgabe

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“, hat am 30.09.2021 stattgefunden (Beratungsanforderung 2021-B-227). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 04.11.2021 festgehalten. Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Vedolizumab im Anwendungsgebiet bestimmt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Es wurde angenommen, dass eine Antibiotikatherapie für Patientinnen und Patienten mit Antibiotika-refraktären (chronischen) Pouchitis nicht mehr in Frage kommt. Ausgenommen von Vedolizumab sind keine Medikamente für diese Indikation zugelassen. Mit Bezug auf die deutsche S3-Leitlinie gibt der G-BA folgende Medikamente als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie an: orales oder topisches Budesonid, Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab und Tacrolimus.

Takeda stimmt der Festlegung der zVT durch den G-BA zu.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Es liegen keine vergleichenden Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Der Zusatznutzen ist nach den Kriterien der vom G-BA durchgeführten Nutzenbewertung nicht belegbar.

Vedolizumab ist der erste Wirkstoff, der zur Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen wurde, basierend auf einer nachgewiesenen pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Die vom G-BA festgestellte zVT, einer Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl ausschließlich off-label eingesetzter Arzneimittel, bestätigt den therapeutischen Bedarf nach zugelassenen und somit als wirksam und sicher bestätigten Therapien im Anwendungsgebiet. Es soll daher an dieser Stelle darauf eingegangen werden, wie der medizinische Nutzen von Vedolizumab den bestehenden therapeutischen Bedarf bei Patienten im Anwendungsgebiet chronische Pouchitis decken kann.

Die multizentrische, 1:1 randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Zulassungsstudie EARNEST (Phase 4) untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Vedolizumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis. Insgesamt sind 102 Patienten (51 je Studienarm) rekrutiert worden, bei denen gemäß Einschlusskriterien eine aktive Pouchitis (modified Pouchitis Disease Activity Index (mPDAI) ≥ 5 mit einem Endoskopie-Subscore von ≥ 2) und entweder

- a) mindestens drei Pouchitis-Episoden innerhalb des Vorjahres mit mindestens zweiwöchiger Antibiose oder anderer verschreibungspflichtiger Medikation (wiederkehrende Pouchitis) oder
- b) eine Erhaltungs-Antibiotikatherapie dokumentiert war, die mindestens vier Wochen unmittelbar vor der Baseline-Endoskopie-Visite kontinuierlich eingenommen worden ist (chronische Pouchitis).

Vedolizumab bzw. Placebo wurde zu Woche 0, 2, 6, 14, 22 und 30 intravenös verabreicht. In beiden Studienarmen erhielten die Patienten eine vierwöchige Behandlung mit Ciprofloxacin zu Studienbeginn.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die wesentlichen Ergebnisse aus der Studie EARNEST sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst:

Tabelle 1-7: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie EARNEST

Endpunkt	Vedolizumab (n=51)	Placebo (n=51)	Vedolizumab vs. Placebo
Primärer Endpunkt: Klinische Remission nach mPDAI^a (mPDAI <5 und ≥ 2 Punkte Reduktion des mPDAI im Vergleich zum Ausgangswert)			
zu Woche 14	n=16 (31,4%)	n=5 (9,8%)	RR=3,20 (95%-KI=1,27-8,08) p=0,007 ^b p=0,013 ^c
Klinische Remission nach PDAI^a (PDAI <7 und ≥ 3 Punkte Reduktion des PDAI im Vergleich zum Ausgangswert)			
zu Woche 14	n=18 (35,3%)	n=5 (9,8%)	RR=3,60 (95%-KI=1,45-8,96) p=0,002 ^b p=0,004 ^c
zu Woche 34	n=19 (37,3%)	n=9 (17,6%)	RR=2,11 (95%-KI=1,06-4,22) p=0,027 ^b p=0,045 ^c
anhaltend zu Woche 14 und 34	n=16 (31,4%)	n=4 (7,8%)	RR=4,00 (95%-KI=1,44-11,14) p=0,003 ^b p=0,005 ^c
Kortikosteroidfreie Remission nach PDAI^a (klinische Remission nach PDAI, in Patienten, die zum Zeitpunkt der Erhebung (Woche 14 bzw. 34) nicht mit Kortikosteroiden behandelt worden waren)			
zu Woche 14 ^d	n=17 (33,3%)	n=5 (9,8%)	RR=3,40 (95%-KI=1,36-8,52) p=0,004 ^b p=0,007 ^c
zu Woche 34 ^e	n=16 (31,4%)	n=9 (17,6%)	RR=1,78 (95%-KI=0,87-3,65) p=0,107 ^b p=0,167 ^c
Abkürzungen: RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall a: Patienten mit fehlenden Daten zu einem Zeitpunkt werden als Nicht-Ansprecher betrachtet. b: p-Wert berechnet nach Chi-Square-Test c: Exakter p-Wert nach Fisher d: Zu Woche 14 haben je 2 Patienten je Studienarm begleitend Kortikosteroide eingenommen. e: Zu Woche 34 hat je 1 Patienten je Studienarm begleitend Kortikosteroide eingenommen.			

88,9% (16/18) der Patienten im Vedolizumab-Arm konnten die zu Woche 14 erreichte Remission aufrechterhalten. Dies legt die nachhaltige Wirksamkeit von Vedolizumab bei Patienten dar, die eine Remission erreichen.

In der Studie traten keine Todesfälle auf.

Tabelle 1-8: Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit aus der Studie EARNEST

Endpunkt	Vedolizumab (n=51)	Placebo (n=51)	Vedolizumab vs. Placebo
Gesamtraten^a			
Zeit bis jegliche UE	n=47 (92,2%) Median (Tage)=27,0 (95%=KI-16,0-35,0)	n=44 (86,3%) Median (Tage)=30,0 (95%=KI-15,0-54,0)	HR=1,20 (95%-KI=0,79-1,82) p=0,378 ^b
Zeit bis schwere UE	n=3 (5,9%) Median (Tage)=NA (95%-KI=NA)	n=5 (9,8%) Median (Tage)=NA (95%-KI=NA)	HR=0,61 (95%-KI=0,14-2,53) p=0,488 ^b
Zeit bis schwerwiegende UE (SUE)	n=3 (5,9%) Median (Tage)=NA (95%-KI=NA)	n=4 (7,8%) Median (Tage)=NA (95%-KI=NA)	HR=0,79 (95%-KI=0,18-3,51) p=0,752 ^b
Zeit bis UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen	n=1 (2,0%) Median (Tage)=NA (95%-KI=NA)	n=5 (9,8%) Median (Tage)=NA (95%-KI=NA)	HR=0,20 (95%-KI=0,02-1,69) p=0,099 ^b
Abkürzungen: UE: unerwünschtes Ereignis; HR: Hazard Ratio; NA: nicht abschätzbar a: UE, die unter Behandlung aufgetreten sind, d.h. nach der ersten Dosis der Studienmedikation (an oder nach Tag 1 der Studie) und bis zur letzten Dosis der Studienmedikation plus der entsprechenden Nachbeobachtung (18 Wochen = 126 Tage ab dem Datum der letzten Dosis) b: p-Wert berechnet nach LogRank-Test			

Das übergeordnete Verträglichkeitsprofil von Vedolizumab ist bezogen auf die allgemeine Häufigkeit und Schwere von UE vergleichbar zu dem von Placebo. Die gute Verträglichkeit spiegelt sich auch darin wider, dass weniger Patienten im Vedolizumab-Arm die Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrechen als in der Placebo-Gruppe.

In der Gesamtschau hat sich Vedolizumab in der EARNEST-Studie als langanhaltend wirksam und gut verträglich erwiesen. Vedolizumab ist die einzige zugelassene und somit nachgewiesene wirksame und sichere Therapieoption bei Patienten im Anwendungsgebiet chronische Pouchitis. Die Behandlung mit Vedolizumab trägt daher wesentlich zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs in dieser hoch morbidem Patientenpopulation bei.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Chronische Pouchitis	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Aufgrund fehlender Studien, die für einen direkten oder indirekten Vergleich von Vedolizumab gegenüber der zVT, einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, geeignet sind, ist für Vedolizumab ein **Zusatznutzen** in der vorliegenden Indikation **nicht belegbar**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Pouchitis ist oft mit Antibiotika behandelbar. In seltenen Fällen tritt die Pouchitis aber immer wieder auf oder persistiert trotz Antibiotikagabe. Sprechen Patienten mit mindestens drei Pouchitis-Episoden pro Jahr oder aber mit persistierender Pouchitis (über vier Wochen) nicht oder nur unzureichend auf eine mindestens zwei- bis vierwöchige Antibiotika-Therapie an, geht man von einer chronischen Pouchitis aus, die weiterführender Therapieansätze bedarf.

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten, die sich in Folge einer Colitis ulcerosa einer restaurativen Proktokolektomie (Pouch-OP) unterzogen hatten und im Nachgang eine mittelschwere bis schwere aktive chronische Pouchitis entwickeln, die nur unzureichend oder gar nicht auf eine Antibiotikabehandlung anspricht. Gemäß Zulassungsstudie EARNEST wird die chronische Pouchitis bei einem mPDAI-Wert von 5-8 Punkten als mittelschwer und bei einem mPDAI-Wert von 9-12 Punkten als schwer eingestuft.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Bis zur Zulassung von Vedolizumab gab es kein zugelassenes Medikament für diese Indikation; die bisherige Behandlung basierte auf Empirie.

Für diese chronische Erkrankung ist eine langzeitige Therapiewirkung bei guter Verträglichkeit elementar. Steroide wie Budesonid stellen aufgrund der Nebenwirkungen und der fehlenden Effektivität in der Langzeit-Therapie nur eine zeitlich begrenzte Option (off-label) dar. Es besteht also Bedarf an einer zugelassenen Therapie, die dauerhaft wirksam und verträglich ist.

Mit der vorliegenden Zulassung von Vedolizumab wurde erstmals der klinische Nutzen im Sinne der nachgewiesenen Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Therapie bei chronischer Pouchitis durch die EMA bestätigt. Dies bietet Patienten und Ärzten Sicherheit bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Wahl der Behandlung. Vedolizumab hat sich in der EARNEST-Studie gegenüber Placebo als langanhaltend wirksam und gut verträglich erwiesen (siehe Abschnitt 1.5).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Chronische Pouchitis	30 (Spanne 17-42)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Chronische Pouchitis	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben.	Zusatznutzen nicht belegt	30 (Spanne 17-42)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Chronische Pouchitis	1. Jahr: 19.742,08€ Folgejahre: 16.040,45€
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Chronische Pouchitis	Ustekinumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben.	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b
C	Chronische Pouchitis	Infliximab		nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b
C	Chronische Pouchitis	Adalimumab		nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b
C	Chronische Pouchitis	Budesonid oral		nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b
C	Chronische Pouchitis	Budesonid rektal		nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b
C	Chronische Pouchitis	Tacrolimus		nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Aufgrund des Off-Label Einsatzes der gemäß G-BA von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Therapieoptionen sind die für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine zulassungskonformen Behandlungsmodi referenzierbar und umfassen damit patientenindividuelle Therapieschemata nach Maßgabe des Arztes. Folglich sind die entstehenden Kosten nicht bezifferbar.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Chronische Pouchitis

Die Behandlung sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Pouchitis verfügt. Den Patienten sollte die Gebrauchsinformation und die Hinweiskarte ausgehändigt werden.

Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg und wird als intravenöse Infusion zur Einleitung der Behandlung, nach 2 und 6 Wochen und dann alle 8 Wochen verabreicht.

Die Behandlung mit Vedolizumab sollte parallel zu einer Antibiose (z. B. vierwöchige Gabe von Ciprofloxacin) eingeleitet werden.

Ein Absetzen von Vedolizumab sollte erwogen werden, wenn nach 14-wöchiger Behandlung kein therapeutischer Nutzen nachweisbar ist.

Nur die intravenöse Gabe von Vedolizumab ist zur Therapie der chronischen Pouchitis angezeigt. Patienten müssen während jeder Infusion kontinuierlich überwacht werden. Nach den ersten 2 Infusionen müssen sie daher für etwa zwei Stunden und nach allen weiteren für etwa eine Stunde nach Abschluss der Infusion hinsichtlich Anzeichen und Symptomen einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet werden. Die anwendenden Zentren sollten über die Infrastruktur zu einer Infusionsbehandlung verfügen, inklusive der Verfügbarkeit von Ausrüstung und Medikamenten für die Notfallmedizin sowie dem Training des Personals in der Behandlung von möglichen schweren Infusionsreaktionen.

Vedolizumab ist kontraindiziert bei Vorliegen von schweren aktiven Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistischer Infektionen, wie z.B. progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML). Vor Beginn der Behandlung müssen die Patienten auf Tuberkulose untersucht werden.

Patienten, die mit Vedolizumab behandelt werden, können weiterhin Impfungen mit inaktivierten oder abgetöteten Impfstoffen erhalten.

Gebärfähige Frauen sollten zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anwenden und diese bis mindestens 18 Wochen nach der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

letzten Gabe von Vedolizumab fortführen. Der Einsatz von Vedolizumab in Schwangerschaft und/oder Stillzeit sollte nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erwogen werden.

Gemäß Risikomanagementplan ist Takeda verpflichtet, standardisierte Schulungs-materialien für Ärzte (Klappkarte: Wichtige Sicherheitsinformationen) und Patienten (Patienten-Pass) abzugeben. Das medizinische Fachpersonal sollte Patienten unter Vedolizumab auf jedes neue Auftreten bzw. jede Verschlechterung von neurologischen Symptomen überwachen und bei deren Auftreten eine Überweisung an einen Neurologen in Betracht ziehen. Wenn eine PML vermutet wird, muss die Behandlung mit Vedolizumab unterbrochen werden; bestätigt sich die Diagnose, muss die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.

Weitere Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation zu entnehmen.