

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vedolizumab (Entyvio®)

Takeda GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.02.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen.....	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Interaktion von MAdCAM-1 mit $\alpha4\beta7$ -Integrin.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CARD15	Caspase recruitment domain-containing protein 15
CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankung(en)
CU	Colitis ulcerosa
ECCO	European Crohn's and Colitis Organization
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
GALT	Darm-assoziiertes lymphatisches Gewebe (gut-associated lymphoid tissue)
ICAM	Interzelluläres Adhäsionsmolekül (intercellular adhesion molecule)
IgG1	Immunglobulin G1
IPAA	Ileopouchanale Anastomose (Ileal pouch-anal anastomosis)
MAdCAM	Mukosales Adressin-Zelladhäsionsmolekül (mucosal addressin cell adhesion molecule)
MC	Morbus Crohn
NOD2	Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2
PZN	Pharmazentralnummer
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Vedolizumab
Handelsname:	Entyvio®
ATC-Code:	L04AA33

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10272001	EU/1/14/923/001	300 mg Vedolizumab	1 Durchstechflasche
10272142	EU/1/14/923/001	300 mg Vedolizumab (Klinikpackung)	1 Durchstechflasche
15894517	EU/1/14/923/002	108 mg Vedolizumab	1 Fertigspritze
15894546	EU/1/14/923/002	108 mg Vedolizumab (Klinikpackung)	1 Fertigspritze
15894523	EU/1/14/923/004	108 mg Vedolizumab	6 Fertigspritzen
15894552	EU/1/14/923/004	108 mg Vedolizumab (Klinikpackung)	6 Fertigspritzen
15894581	EU/1/14/923/005	108 mg Vedolizumab	1 Fertigen
15894612	EU/1/14/923/005	108 mg Vedolizumab (Klinikpackung)	1 Fertigen
15894575	EU/1/14/923/005	108 mg Vedolizumab (Unverkäufliches Muster)	1 Fertigen
15894598	EU/1/14/923/007	108 mg Vedolizumab	6 Fertigen
15894606	EU/1/14/923/007	108 mg Vedolizumab (Klinikpackung)	6 Fertigen

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Vedolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper und der erste in Deutschland für die Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) zugelassene Vertreter der sogenannten Integrin-Antagonisten. Mittlerweile ist es zudem das erste Medikament mit einer Zulassung für chronische Pouchitis, die nicht oder nur unzureichend auf Antibiotika anspricht, bei Patienten, die sich einer Proktokolektomie und ileoanaler Pouch-Anlage zur Behandlung der Colitis ulcerosa (CU) unterzogen hatten. Vedolizumab blockiert spezifisch das $\alpha 4\beta 7$ -Integrin auf der Oberfläche einer Subpopulation von in der Blutbahn strömenden aktivierten Lymphozyten, die für ein Homing in den Gastrointestinaltrakt hinein vorbestimmt sind. Durch diese Blockade wird ein wesentlicher pathophysiologischer Mechanismus unterbrochen, der üblicherweise die Adhäsion der Lymphozyten am Endothel des Gastrointestinaltraktes ermöglicht. Ohne diese Adhäsion können die Lymphozyten nicht mehr von der Blutbahn in den entzündeten Gastrointestinaltrakt migrieren, wodurch die ortsständige Inflammation abklingt und die Voraussetzung zu einer langfristigen Kontrolle der Erkrankung gegeben ist. Vedolizumab unterbricht dabei nicht den

Homing-Mechanismus von Lymphozyten-Populationen in andere Gewebe, sondern wirkt selektiv auf den Gastrointestinaltrakt ohne nachgewiesene systemische Immunsuppression.

Der Wirkmechanismus von Vedolizumab ist umfänglich für die CU beschrieben. Es ist anzunehmen, dass sich die Wirkweise des Medikamentes bei chronischer Pouchitis nicht wesentlich von der CU unterscheidet.

Pathogenese von Colitis ulcerosa (CU)

Colitis ulcerosa gehört zu den chronischen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und beschreibt eine der beiden Hauptformen von CED (1). Die genaue Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung ist noch ungeklärt. Ein komplexes Zusammenspiel von genetischen und immunologischen Faktoren sowie Umwelteinflüsse (Nahrungsbestandteile, bakterielle Antigene) spielen in der Pathogenese dieser Erkrankung eine Rolle (2, 3).

Bei Colitis ulcerosa ist sowohl das native Immunsystem (Makrophagen, Neutrophile) als auch das erworbene Immunsystem (T- und B-Zellen) aktiviert (4). Das ätiologische Modell der Erkrankung geht davon aus, dass sich aufgrund einer multifaktoriellen genetischen Disposition der Patienten eine inadäquate intestinale Immunantwort entwickelt, die auf natürliche Komponenten der Mikroflora des Gastrointestinaltraktes reagiert (1, 5). Durch die genetisch bedingte verringerte Barrierefunktion der Mukosa ist das intestinale Immunsystem verstärkt Komponenten der Mikroflora ausgesetzt (1, 5-7). Die Immunreaktion verläuft in zwei Schritten:

- Die zellulären Elemente der nativen Immunantwort reagieren mit einer entzündlichen Reaktion auf den Kontakt mit Antigenen im Lumen des Gastrointestinaltraktes. Pro-entzündliche Zytokine und Chemokine (Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), Interleukin-6 oder -12 und Interferon- γ) werden sezerniert (2, 4).
- In einem zweiten Schritt reagiert die adaptive Immunantwort. Als Ergebnis der gesteigerten Synthese von Zytokinen werden T-Lymphozyten aus der kapillären und postkapillären Blutbahn in die Darmwand rekrutiert (8).

Entwicklung einer Pouchitis in Folge einer Colitis ulcerosa (CU)

Trotz des Fortschritts in der medizinischen Behandlung der CU benötigen weiterhin ca. 20% der CU-Patienten eine operative Behandlung aufgrund einer therapierefraktären Erkrankung, Dysplasien oder kolorektalem Karzinom (9, 10). Die chirurgische Behandlung der Wahl bei Patienten mit pharmakologisch refraktärer oder akuter schwerer CU ist die Entfernung des Kolons (Proktokolektomie), gefolgt von einer Konstruktion einer ileoanalen Pouch-Anastomose (IPAA, ileal pouch-anal anastomosis). Der genannte Pouch wird dabei aus Dünndarmschlingen gebildet, dient als Reservoir für Faeces und soll Funktionen des fehlenden Kolons und Rektums ersetzen. Eine häufige Komplikation der IPAA stellt eine Entzündung des Pouches dar (sog. Pouchitis), welche akut und chronisch verlaufen kann (11-13).

Chronische Pouchitis

Experten vermuten, dass es sich bei der chronischen Pouchitis um eine eigenständige Form der CED handelt, der aber eine ähnliche Pathophysiologie wie bei CU und Morbus Crohn (MC)

zugrunde liegen könnte (14). Fast ausschließlich CU-Patienten sind im Vergleich zu Pouch-Trägern, bei denen dieser wegen einer anderen Ursache (z.B. Familiärer adenomatösen Polyposis, FAP) angelegt wurde, von einer chronischen Pouchitis betroffen (15). Gemäß klinischer Leitlinie der ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) kann daher und wegen der Tatsache, dass Antibiotika therapeutisch wirken, der Rückschluss erfolgen, dass die Bakterienflora und/oder Triggerfaktoren einer CU-Entzündung bei der Pathogenese involviert sein müssen (11, 15, 16). Analog zur CU gibt es Hinweise auf eine Fehlregulation des mukosalen Immunsystems, welche möglicherweise durch eine für den zur Pouchanlage verwendeten Dünndarm ungewohnte bakterielle Flora erzeugt wird, die sich im Pouch nach IPAA ansiedelt und bei einem genetisch prädisponierten Patienten, wie z.B. bei der CU, eine chronische Entzündung auslöst (17, 18). Das Mikrobiom scheint eine wesentliche Rolle beim Erhalt der Pouch-Gesundheit bzw. bei der Entstehung der Pouchitis zu spielen (18). Dies wird dadurch verdeutlicht, dass eine Pouchitis meist nur entsteht, nachdem die Passage von Fäkalien durch den Pouch wiederhergestellt worden ist (19, 20). Die Diversität der Mukosa assoziierten Flora scheint bei der Pouchitis im Vergleich zum Pouch bei der FAP oder zum nicht entzündeten CU-Pouch verändert (18). Eine Dysbiose des Pouches ist beschrieben (15). Hinzu kommt, dass Genmutationen wie bei NOD2 (Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2) / CARD15 (caspase recruitment domain-containing protein 15) (21, 22), Interleukin-1-Rezeptorantagonist (23) und Toll-like-Rezeptor-Genen (24), die mit der angeborenen Immunantwort oder der Erkennung von Mikroben assoziiert sind, das Risiko einer Pouchitis erhöhen.

Eine Dysbiose kann zur Anziehung von Leukozyten (Homing) beitragen, indem sie die Integrin-MAdCAM-1-Interaktion im Darm verändert, was aufzeigt, dass Integrine eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie spielen können (25, 26). Bei Patienten mit entzündetem Pouch ist ein erhöhter Anteil an Integrin $\beta 7$ -exprimierenden mukosalen dendritischen Zellen vorhanden, was auf eine Signaltransduktion über Integrine bei dieser Erkrankung hindeutet (27). Zudem konnte eine hohe Zahl von $\alpha 4\beta 7$ -exprimierenden T-Zellen in der Pouch-Mukosa sowie eine bei Entzündung erhöhte Expression von MAdCAM-1 im Pouchgewebe nachgewiesen werden (28). Es kann daher angenommen werden, dass eine chronische Entzündung des Pouches durch eine vermehrte Leukozyteninfiltration aufrechterhalten wird.

Die Standardtherapie der Pouchitis beruht aktuell im Wesentlichen auf der Gabe von Antibiotika. Diese wirken bei der akuten Pouchitis. Patienten mit chronischer Pouchitis können allerdings entweder eine Abhängigkeit von Antibiotika zur Symptom- und Entzündungskontrolle entwickeln oder haben trotz durchgehender Antibiotika-Therapie weiterhin eine anhaltende Entzündung (11, 29, 30).

Wirkmechanismus von Vedolizumab

Der Lymphfluss bestimmter Gewebsabschnitte drainiert in einen zugeordneten Lymphknoten; im Falle des Darmes zumeist in mesenteriale Lymphknoten. Bei einer Immunreaktion können Antigen-präsentierende Zellen Lymphozyten aktivieren. Dadurch erhalten die aktivierten Lymphozyten die Fähigkeit bestimmte Moleküle (Integrine) zu exprimieren, um die Blutgefäße am Ort der Entzündung verlassen zu können (Homing). Hierdurch wird eine gezielte Wirkung

auf lokal auftretende Antigene erreicht (31). Das Homing von Lymphozyten entsteht durch spezifische Rezeptorpaare an Lymphozyten und an der Innenseite von Blutgefäßen (am Endothel), die für eine selektive Rückwanderung der Lymphozyten in bestimmte Zielgewebe sorgen (32). Die im Blut zirkulierenden Lymphozyten enthalten somit verschiedene Populationen, die selektiv für bestimmte Gewebe sind. Nur ein kleiner Teil der im Blut zirkulierenden Lymphozyten besitzt die Fähigkeit, Entzündungen in der Darmwand einzudämmen oder aber eine chronische Entzündungsreaktion zu unterhalten (31). Die selektive Blockade der Rekrutierung aktivierter Lymphozyten bietet die Möglichkeit, die Immunhomöostase wieder herzustellen und die Gewebereparatur zu unterstützen (32).

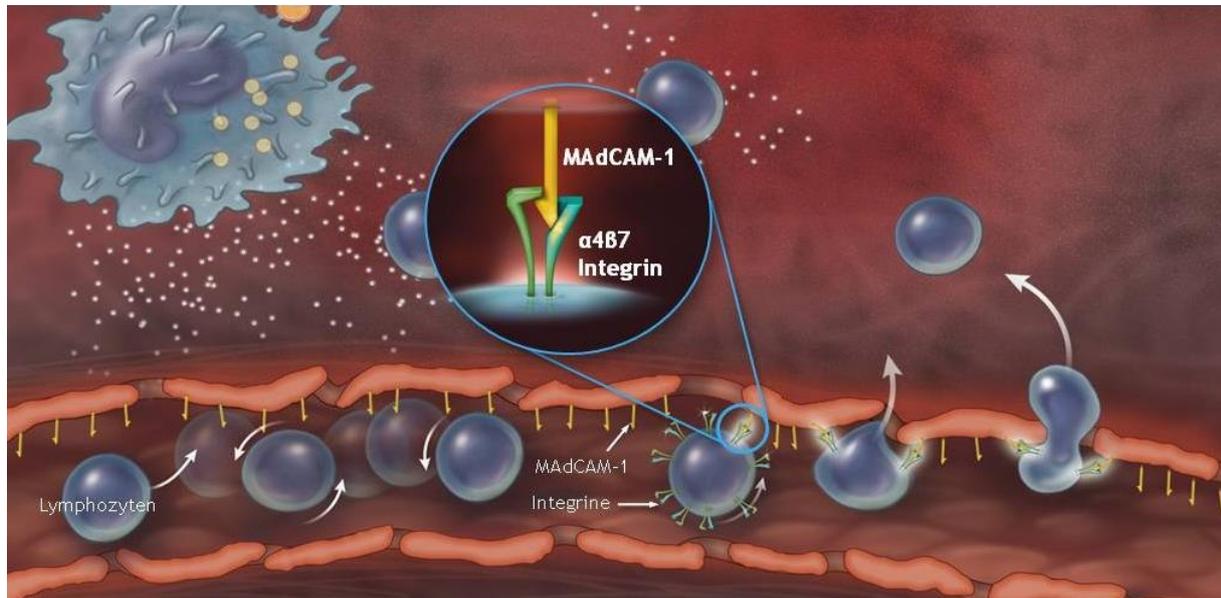
Zur Sequestrierung von T-Lymphozyten aus dem zirkulierenden Blut in die Darmwand ist eine komplexe Interaktion zwischen Lymphozyten und vaskulären Endothelzellen erforderlich. In einem mehrstufigen Adhäsionsprozess wird jeder der Schritte durch verschiedene Klassen von Adhäsionsmolekülen auf den T-Zellen oder dem Endothel vermittelt (32-34):

- Initial kommt es zu einer Annäherung der T-Zellen an das Endothel durch Interaktion zwischen Selektinen und Oligosaccharidresten der Zellen als Ligand.
- Die T-Zellen rollen über das Endothelium von einer Selektinbindung zur nächsten. Durch diesen engen Kontakt können Rezeptoren der T-Zellen mit Chemokinen interagieren, die auf der Oberfläche der endothelialen Zellen präsentiert werden.
- Durch die Interaktion mit den Chemokinen kommt es zu einer Konformationsänderung der Integrine, die dann eine feste Adhäsion der T-Zellen ans Endothel durch Bindung an interzelluläre Adhäsionsmoleküle (ICAM) ermöglichen.
- Im Anschluss können die T-Zellen die Zellmembran der Blutgefäße durchqueren (Diapedese) und einem Chemokingradienten folgend ins Gewebe einwandern (Extravasation).

Diese zielgerichtete Wanderung von T-Zellen an ihren Bestimmungsort wird durch die Interaktionen zwischen Integrinen, einer Familie von transmembranen Glycoproteinen, die auf der Oberfläche von Leukozyten exprimiert sind, und endothelialen Liganden vermittelt. Zu diesen Liganden zählen Mitglieder der Immunglobulin-Superfamilie der Adhäsionsmoleküle (8). Die Integrine bilden Heterodimere aus einer α - und einer β -Untereinheit und interagieren so jeweils spezifisch mit ihren Liganden. Für das selektive Homing von Immunzellen in den Darm ist folgendes Integrin maßgeblich:

- $\alpha 4\beta 7$ -Integrin ist auf verschiedenen Untergruppen von Lymphozyten exprimiert und bindet an das mukosale Adressin-Zelladhäsionsmolekül-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1), nicht jedoch an andere Zelladhäsionsmoleküle. MAdCAM-1 ist typischerweise auf den Gefäßendothelien des Darm-assoziierten lymphoiden Gewebes (gut-associated lymphoid tissue, GALT) exprimiert (34).

Weil MAdCAM-1 gewebespezifisch auf Endothelien der intestinalen Mukosa sowie auf darmassoziiertem lymphatischem Gewebe exprimiert wird, stellt die über MAdCAM-1/ $\alpha 4\beta 7$ -vermittelte Adhäsion (Abbildung 2-1) einen gewebeselektiven Homing-Mechanismus für den gastrointestinalen Trakt und assoziierte Gewebe dar (8, 34, 35).



MAdCAM-1: mukosales Adressin-Zelladhäsionsmolekül-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1)

Abbildung 2-1: Interaktion von MAdCAM-1 mit $\alpha 4\beta 7$ -Integrin.

Vedolizumab unterbricht die über MAdCAM-1/ $\alpha 4\beta 7$ -vermittelte Adhäsion, indem es hochspezifisch an das Heterodimer aus $\alpha 4$ -Integrin und $\beta 7$ -Integrin bindet, jedoch nicht an die $\alpha 4$ - und $\beta 7$ -Monomere (36). Dieses exklusive Bindungsprofil von Vedolizumab führt zu einer hochselektiven, auf das Gastrointestinalum gerichteten Immunregulation (36, 37). Es konnte gezeigt werden, dass Vedolizumab die MAdCAM-1/ $\alpha 4\beta 7$ -vermittelte Adhäsion von T-Zellen aus Patienten mit chronischer Antibiotika-refraktärer Pouchitis unterbindet (38). Durch die intravenöse Applikation und die hohe Bindungsaffinität kommt es zu einer raschen Sättigung der $\alpha 4\beta 7$ -Integrine von im Blut zirkulierenden Zielzellen (36, 37). Durch diese Sättigung der Rezeptoren wird ein Eindringen von neuen Entzündungszellen in die Darmmukosa blockiert. Es liegt keine nachgewiesene systemische Immunsuppression vor (39).

Vedolizumab reduziert wirksam die Entzündung des Magen-Darm-Trakts bei Patienten mit CU durch Hemmung der Migration von Leukozyten ins gastrointestinale Gewebe. Diese Wirkungsweise von Vedolizumab lässt sich auf die Behandlung der aktiven chronischen Pouchitis übertragen, die durch eine vermehrte Infiltration inflammatorischer Zellen und dadurch anhaltender Entzündung des Pouches gekennzeichnet ist.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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.	nein	31. Januar 2022	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation Entyvio®, Stand Januar 2022 (39).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: 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
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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Fachinformation Entyvio[®], Stand Januar 2022 (39).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben von Vedolizumab beruhen auf der Lauer-Taxe und der IFA-Bestätigung. Angaben zum Zulassungsstatus stammen aus der Fachinformation von Vedolizumab.

Zur Beschreibung der Pathogenese der Pouchitis als Folge der Colitis ulcerosa (CU) sowie des Wirkungsmechanismus von Vedolizumab wurden medizinische Reviews und Übersichtsarbeiten aus Stichwortsuchen in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken verwendet. Diese wurden ergänzt durch einzelne Publikationen zur Molekularbiologie der Pouchitis, die ebenfalls durch Stichwortsuchen in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken identifiziert worden sind.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007;448:427-34.
2. Mudter J, Neurath MF. Die Rolle von Zytokinen in der Pathogenese und Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2003;46:217-24.
3. Siegenthaler, Blum. Spezielle Pathophysiologie. 2006. In: *Klinische Pathophysiologie* [Internet]. Georg Thieme Verlag KG; [838-49].
4. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(7):390-407.
5. Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(3):514-21.
6. Yacyshyn BR, Meddings JB. CD45RO expression on circulating CD19+ B cells in Crohn's disease correlates with intestinal permeability. *Gastroenterology*. 1995;108(1):132-7.
7. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmunity reviews*. 2004;3(5):394-400.
8. Monteleone G, Caprioli F. T-cell-directed therapies in inflammatory bowel diseases. *Clinical science*. 2010;118(12):707-15.
9. Herfarth HH, Long MD, Isaacs KL. Use of Biologics in Pouchitis: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(8):647-54.
10. Parragi L, Fournier N, Zeitz J, Scharl M, Greuter T, Schreiner P, et al. Colectomy Rates in Ulcerative Colitis are Low and Decreasing: 10-year Follow-up Data From the Swiss IBD Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2018;12(7):811-8.
11. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-70.
12. Ng KS, Gonsalves SJ, Sagar PM. Ileal-anal pouches: A review of its history, indications, and complications. *World J Gastroenterol*. 2019;25(31):4320-42.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Sherman J, Greenstein AJ, Greenstein AJ. Ileal j pouch complications and surgical solutions: a review. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(9):1678-85.
14. Ghouri YA, Tahan V, Shen B. Secondary causes of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2020;26(28):3998-4017.
15. Ruseler-van Embden JG, Schouten WR, van Lieshout LM. Pouchitis: result of microbial imbalance? *Gut*. 1994;35(5):658-64.
16. Biancone L, Palmieri G, Lombardi A, Colantoni A, Tonelli F, Das KM, et al. Tropomyosin expression in the ileal pouch: a relationship with the development of pouchitis in ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(12):2719-26.
17. Landy J, Al-Hassi HO, McLaughlin SD, Knight SC, Ciclitira PJ, Nicholls RJ, et al. Etiology of pouchitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(6):1146-55.
18. Batista D, Raffals L. Role of intestinal bacteria in the pathogenesis of pouchitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(8):1481-6.
19. Nicholls RJ, Belliveau P, Neill M, Wilks M, Tabaqchali S. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: a pathophysiological assessment. *Gut*. 1981;22(6):462-8.
20. Santavirta J, Mattila J, Kokki M, Matikainen M. Mucosal morphology and faecal bacteriology after ileoanal anastomosis. *Int J Colorectal Dis*. 1991;6(1):38-41.
21. Meier CB, Hegazi RA, Aisenberg J, Legnani PE, Nilubol N, Cobrin GM, et al. Innate immune receptor genetic polymorphisms in pouchitis: is CARD15 a susceptibility factor? *Inflammatory bowel diseases*. 2005;11(11):965-71.
22. Tyler AD, Milgrom R, Stempak JM, Xu W, Brumell JH, Muise AM, et al. The NOD2insC polymorphism is associated with worse outcome following ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Gut*. 2013;62(10):1433-9.
23. Carter MJ, Di Giovine FS, Cox A, Goodfellow P, Jones S, Shorthouse AJ, et al. The interleukin 1 receptor antagonist gene allele 2 as a predictor of pouchitis following colectomy and IPAA in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001;121(4):805-11.
24. Lammers KM, Ouburg S, Morre SA, Crusius JB, Gionchett P, Rizzello F, et al. Combined carriership of TLR9-1237C and CD14-260T alleles enhances the risk of developing chronic relapsing pouchitis. *World J Gastroenterol*. 2005;11(46):7323-9.
25. Reinisch W, Hung K, Hassan-Zahraee M, Cataldi F. Targeting Endothelial Ligands: ICAM-1/alicaforsen, MAdCAM-1. *J Crohns Colitis*. 2018;12(suppl_2):S669-S77.
26. Ribaldone DG, Pellicano R, Saracco GM, Morino M, Astegiano M. Vedolizumab for treatment of chronic refractory pouchitis: a systematic review with pool analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020;112(1):59-63.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

27. Landy J, Al-Hassi HO, Ronde E, English NR, Mann ER, Bernardo D, et al. Innate immune factors in the development and maintenance of pouchitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(11):1942-9.
28. de Krijger M, Wildenberg ME, Mookhoek A, Verheul S, de Jonge WJ, Ponsioen CY. Expression of MAdCAM-1 and gut-homing T-cells in inflamed pouch mucosa. *J Crohns Colitis*. 2021.
29. Bar F, Kuhbacher T, Dietrich NA, Krause T, Stallmach A, Teich N, et al. Vedolizumab in the treatment of chronic, antibiotic-dependent or refractory pouchitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2018;47(5):581-7.
30. Dalal RL, Shen B, Schwartz DA. Management of Pouchitis and Other Common Complications of the Pouch. *Inflammatory bowel diseases*. 2018;24(5):989-96.
31. Salmi M, Jalkanen S. Lymphocyte homing to the gut: attraction, adhesion, and commitment. *Immunological reviews*. 2005;206:100-13.
32. Mosli MH, Rivera-Nieves J, Feagan BG. T-cell trafficking and anti-adhesion strategies in inflammatory bowel disease: current and future prospects. *Drugs*. 2014;74(3):297-311.
33. Muller WA. Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2002;82(5):521-33.
34. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005;353(4):362-8.
35. Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, Cochran N, Bloom S, Wilson J, et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *The American journal of pathology*. 1997;151(1):97-110.
36. Soler D, Chapman T, Yang LL, Wyant T, Egan R, Fedyk ER. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2009;330(3):864-75.
37. Fedyk ER, Wyant T, Yang LL, Csizmadia V, Burke K, Yang H, et al. Exclusive antagonism of the alpha4 beta7 integrin by vedolizumab confirms the gut-selectivity of this pathway in primates. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(11):2107-19.
38. Melde M, Muller TM, Schneider I, Geppert CI, Muhl L, Besendorf L, et al. alpha4beta7 integrin-dependent adhesion of T cells to MAdCAM-1 is blocked by vedolizumab in patients with chronic refractory pouchitis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211054707.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

39. Takeda Pharma A/S. Fachinformation ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2022.