

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vedolizumab (Entyvio®)

Takeda GmbH

Modul 3 C

Chronische Pouchitis

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 28.02.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	66
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	67
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	70
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	70
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	81
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	82
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	82
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	85
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	85
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	86
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	87
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	88

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: (modified) Pouchitis Disease Activity Index ((m)PDAI); adaptiert nach (25, 68).....	18
Tabelle 3-2: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie EARNEST.....	28
Tabelle 3-3: Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit aus der Studie EARNEST.....	29
Tabelle 3-4: In der Analyse berücksichtigte Diagnose- und Prozeduren-Schlüssel.....	30
Tabelle 3-5: Patienten mit Pouch-Operationen in den Jahren 2016-2021 und Anteil an Patienten mit Colitis ulcerosa.....	32
Tabelle 3-6: Mittlere Inzidenz innerhalb von 1-, 2- und 5-Jahren an einer Pouchitis zu erkranken.....	33
Tabelle 3-7: Pouchitis Inzidenzraten nach Jahren nach erfolgter Pouch-OP.....	34
Tabelle 3-8: Anzahl an Pouch-OPs zwischen 2017 und 2021 und daraus ergebende Pouchitisfälle (pro Jahr sowie als Summe (2021) für die vergangenen 5 Jahre).....	35
Tabelle 3-9: Prävalente CU-Patienten mit Pouchitis basierend auf der 5-Jahresprävalenz	35
Tabelle 3-10: Inzidenz und 5-Jahresprävalenz für eine Pouchitis in den Jahren 2023-2027 ..	36
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2022.....	37
Tabelle 3-12: Prävalenz für Patienten in der Zielpopulation (5-Jahresprävalenz).....	38
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	53
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	56
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	57
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	61
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	63
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ...	64
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	65
Tabelle 3-22: Nebenwirkungen von Vedolizumab nach Systemorganklassen.....	78

Tabelle 3-23: Zusammenfassung des Risikomanagementplans (RMP Vers. 7.0 nach
Tabelle V.3 Summary of pharmacovigilance activities and risk minimization activities by
safety concern) 84

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des
zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 87

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Pathogenesefaktoren der Pouchitis, adaptiert nach (42)	15
Abbildung 3-2: Endoskopische Bilder eines gesunden Pouches (links, a) und einer Pouchitis (rechts, c), Bilder extrahiert aus (63).....	17
Abbildung 3-3: Differentialdiagnose einer Pouchitis; adaptiert nach (11, 13, 71).....	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CARD15	Caspase recruitment domain-containing protein 15
CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankung(en)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019)
CU	Colitis ulcerosa
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppe (Diagnosis Related Group)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECCO	European Crohn's and Colitis Organization
EIM	extraintestinale Manifestation
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FMT	fäkale Mikrobiota-Transplantation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	GKV-Spitzenverband

ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IPAA	ileopouchanale Anastomose (ileal pouch-anal anastomosis)
IPS	irritables Pouch-Syndrom
IR	infusionsbedingte Reaktion
IU	International Unit
JC	John Cunningham
KI	Konfidenzintervall
MAdCAM	Mukosales Adressin-Zelladhäsionsmolekül (mucosal addressin cell adhesion molecule)
MC	Morbus Crohn
mg	Milligramm
mPDAI	Modified Pouchitis Disease Activity Index
N	Normgröße
NOD2	Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2
NSAID	Nichtsteroidaler antiinflammatorischer Wirkstoff
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
p-ANCA	perinukleäre anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper
Pckg	Packung
PDAI	Pouchitis Disease Activity Index
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
Pouch-OP	Pouch-Operation (restaurative Proktokolektomie)
PSC	Primäre sklerosierende Cholangitis
PZN	Pharmazentralnummer

RR	Relatives Risiko
RMP	Risk Management Plan
SF-36	Short Form-36
SGB	Sozialgesetzbuch
St	Stück
TBC	Tuberkulose
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Gemäß Fachinformation von Vedolizumab ist Entyvio 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.“ (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Indikation lautet:

- **Therapie nach ärztlicher Maßgabe,**

wobei folgende Therapien als geeignet erachtet werden: **Orales oder topisches Budesonid, Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab und Tacrolimus.**

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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 (2). Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Vedolizumab im Anwendungsgebiet bestimmt:

- **Therapie nach ärztlicher Maßgabe**

Gemäß der Einschätzung des G-BA im Beratungsgespräch kommt eine Antibiotikatherapie für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht mehr in Frage. Außer 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 (3): **orales oder topisches Budesonid, Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab und Tacrolimus.** Da Alicaforsen nicht in Deutschland zugelassen ist und der therapeutische Stellenwert von Rifaximin laut G-BA fraglich ist, kommen diese Medikamente nicht als Komparatoren in Frage.

Der G-BA wies zudem darauf hin, dass den Ärztinnen und Ärzten in einer klinischen Studie eine Auswahl der oben genannten Behandlungsoptionen zur Verfügung gestellt werden sollte, im Sinne einer Multikomparator-Studie.

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

Die pivotale Phase-4-Zulassungsstudie EARNEST ist placebokontrolliert und erfüllt nicht die Kriterien der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit ist die Ableitung eines Zusatznutzens formal nicht möglich. Die EARNEST-Studie bleibt die bislang einzige randomisierte kontrollierte Studie, die positive Ergebnisse einer medikamentösen Intervention bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Pouchitis zeigt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA wird gefolgt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation zu Vedolizumab und der Niederschrift zum Beratungsgespräch, die vom G-BA zur Verfügung gestellt wurde.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Takeda Pharma A/S. Fachinformation ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift, Beratung. 2021.
3. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline. AWMF online. 2021;AWMF-Registriernummer: 021-009.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) wie Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC) einschließlich Pouchitis, sind komplexe, multifaktorielle Störungen, die aus einem Zusammenspiel zwischen genetischen, umweltbedingten und immunologischen Faktoren resultieren und zu einer fehlregulierten Immunantwort des Darms als Wirt auf das intestinale Mikrobiom führen (1, 2).

Trotz des Fortschritts in der medizinischen Behandlung der CU benötigen ca. 20% der CU-Patienten eine operative Behandlung aufgrund einer refraktären Erkrankung, Dysplasien oder kolorektalem Karzinom (3, 4). Die chirurgische Behandlung der Wahl bei Patienten mit pharmakologisch refraktärer chronischer oder akuter schwerer CU ist die Entfernung des Kolons und des Rektums (Proktokolektomie), gefolgt von einer Konstruktion einer ileoanalen Pouch-Anastomose (IPAA, ileal pouch-anal anastomosis). Dennoch können weiterhin vielfältige Komplikationen eintreten, mit der Pouchitis als häufigste Form (5-7).

Die Pouchitis wird in verschiedene Entitäten klassifiziert, je nach Verlauf, Dauer der Symptomatik (akut <4 vs. chronisch ≥ 4 Wochen) und Anzahl der Episoden (selten [<3 Episoden pro Jahr], wiederkehrend [≥ 3 Episoden pro Jahr] oder kontinuierlich) (5, 8, 9). Die Pouchitis repräsentiert ein Erkrankungsspektrum, das vom akuten Phänotyp, der auf Antibiotika anspricht, bis hin zu einer chronischen, Antibiotika-refraktären Form reicht (10). Pouch-Dysfunktionen, zu denen auch die Pouchitis gehört, können eine Reihe anderer Ursachen haben, die von denen einer Pouchitis abzugrenzen sind. Dazu gehören Sekundärinfektionen, operationsbedingte und mechanische Komplikationen, Anwendung nichtsteroidaler antiinflammatorischer Wirkstoffe (NSAIDs), irritables Pouch-Syndrom (IPS) oder andere autoimmune-assoziierte Ursachen wie Zöliakie oder Morbus Crohn des Pouchs (11, 12). Die genannten Differentialdiagnosen können ebenfalls zu einer Entzündung im Pouch führen. Es wird bei diesen Formen daher von einer sekundären Pouchitis gesprochen. Es wird angenommen, dass für bis zu 30% der Patienten mit chronischer Pouchitis eine sekundäre Ursache identifiziert werden kann (5, 13).

Experten vermuten, dass es sich bei der chronischen Pouchitis um eine eigenständige Form der CED handelt, der eine ähnliche Pathophysiologie wie bei CU und MC zugrunde liegt (10). Auch wenn die Ätiologie der Pouchitis noch unbekannt ist, kann gemäß klinischer Leitlinie der

ECCO (European Crohn's and Colitis Organization), basierend auf der Tatsache, dass CU-Patienten bevorzugt betroffen sind und Antibiotika wirken, der Rückschluss erfolgen, dass die Bakterienflora und/oder Triggerfaktoren einer CU-Entzündung involviert sind (5, 14, 15). Patienten mit chronischer Pouchitis entwickeln entweder eine Abhängigkeit von Antibiotika zur Symptomkontrolle oder haben trotz durchgehender Antibiotika-Therapie weiterhin Symptome (5, 11, 16). Die Zielpopulation für die Behandlung mit Vedolizumab stellen Patienten dar, die in Folge einer CU-Erkrankung einen ileoanalen Pouch angelegt bekommen haben und im Nachgang eine mittelschwere bis schwere aktive chronische Pouchitis entwickeln, die nur unzureichend oder gar nicht auf eine Antibiotikabehandlung anspricht.

Eine Pouchitis beeinträchtigt die Lebensqualität erheblich, insbesondere wenn sie chronisch wird (17). Stuhlfrequenzen > 10/ Tag, teilweise auch nachts, Inkontinenz, imperativer Stuhldrang und Bauchkrämpfe sind typische Symptome.

Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage/ restaurative Proktokolektomie (Pouch-OP)

Proktokolektomie bezeichnet die operative Entfernung des Kolons sowie des Rektums. Die restaurative Proktokolektomie wurde erstmals von Sir Alan Parks 1978 beschrieben (18) und hat sich in den letzten Jahrzehnten zur Operation der Wahl nach therapierefraktären Verläufen der CU oder CU assoziierter maligner Erkrankung entwickelt (19). Sie beinhaltet die Anlage eines aus Dünndarmschlingen geformten Reservoirs (Pouch, ileoanale Pouchanlage), welches in Abwesenheit des Kolons und des Rektums Fäkalien sammelt und somit eine verträgliche Stuhlfrequenz ermöglicht. Dadurch wird die Lebensqualität bestmöglich erhalten mit durchschnittlich vier bis acht Stuhlgängen pro Tag und dem Erhalt der Kontinenz in über 90 % der Patienten (20-27).

Um das Risiko einer Morbidität sowie als Folge davon eines Pouch-Versagens zu minimieren wird empfohlen, die restaurative Proktokolektomie in mehreren Operationsschritten durchzuführen (19, 28). Der Eingriff wird in der Regel auf zwei (zweizeitig) oder drei Operationen (dreizeitig) aufgeteilt, wobei für Hochrisikopatienten, die z.B. unter einer schweren akuten Colitis leiden und in einem schlechten Allgemein- und Ernährungszustand sind, der dreizeitige Eingriff empfohlen wird (19, 29).

Die dreizeitige restaurative Proktokolektomie unterteilt sich wie folgt (19):

1. Subtotale Kolektomie mit endständigem Ileostoma
2. Restproktomukosektomie mit ileoanaler Pouchanlage und doppelläufigem Ileostoma
3. Ileostomarückverlagerung

Beim zweizeitigen Eingriff werden Schritt 1 und 2 zusammengefasst. Beim modifiziert zweizeitigen Vorgehen wird zunächst Schritt 1 durchgeführt und es erfolgt dann im zweiten Schritt die Pouchanlage ohne protektives Stoma.

Es gibt verschiedenste Möglichkeiten einen Pouch aus Dünndarmschlingen zu konstruieren. Der sogenannte J-Pouch hat sich dabei durchgesetzt, da er am einfachsten anzulegen ist und langfristig eine gegenüber den anderen Pouchverfahren vergleichbare Funktionalität aufweist (19).

Die belassene Rektummukosa sollte nicht länger als 2 cm sein (5, 19). Häufig kann es beim Klammern zu langen Überresten kommen, was eine persistierende Entzündung auslösen kann (Cuffitis), die wiederum die Funktionalität des Pouches beeinträchtigt und ein Risiko für Dysplasien oder maligne Erkrankungen darstellt (30, 31). Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt letztendlich nur bei einer Neoplasie im Rektum explizit die Mukosektomie mit Handnaht; ansonsten sind sowohl die Handnaht als auch die sogenannte Stapleranastomose adäquate Methoden, wobei letztere möglicherweise eine etwas bessere Kontinenzfunktion bedingt (19).

Bei Frauen und Männern kann die restaurative Proktokolektomie, wie auch jeder andere Eingriff im Becken, zu einer erhöhten Infertilitätsrate führen (19).

Ein minimalinvasiver operativer Eingriff stellt ein mindestens gleichwertiges und in einigen Endpunkten überlegenes Verfahren gegenüber dem offen chirurgischen Vorgehen dar. Insbesondere für Frauen mit Kinderwunsch wird das minimalinvasive Prozedere empfohlen (19).

Insgesamt handelt es sich bei diesem Eingriff um ein komplexes Verfahren, weshalb die Durchführung spezialisierten Zentren mit entsprechender Erfahrung vorbehalten sein sollte, um Komplikationen zu vermeiden (5). Im Folgenden wird die restaurative Proktokolektomie zumeist vereinfacht als Pouch-OP bezeichnet.

Pouchitis

Die primäre Pouchitis ist eine Schleimhautentzündung des Pouches und ist die häufigste Komplikation nach einer Pouch-OP bei CU (5). Als solche ist sie von operativen Komplikationen und anderen sekundären Ursachen abzugrenzen (19). Da keine sekundären Ursachen vorliegen, wird die primäre Pouchitis auch als idiopathische Pouchitis beschrieben. Bei Patienten, die einen Pouch in Folge einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP) angelegt bekommen haben, ist eine primäre Pouchitis mit einer Häufigkeit von <10% der Fälle wesentlich seltener (32, 33). Bei CU-Patienten hingegen kommt es nach Pouchanlage bei bis zu 50% zu einer Pouchitis (5, 19).

Nach einer Pouch-OP stellt sich in der Regel eine tägliche Stuhlfrequenz von vier bis acht Stuhlgängen ein (20-25). Dabei werden etwa 700 mL halbgeformter/ flüssiger Stuhl am Tag abgegeben (22, 24, 25), im Vergleich zu etwa 200 mL pro Tag bei gesunden Menschen. Eine Pouchitis äußert sich in Symptomen wie erhöhter Stuhlfrequenz und -liquidität, abdominellen Krämpfen, Stuhl drang, Tenesmus und Unterleibsbeschwerden (34, 35). Zudem kann es zu transanal Blutungen, Fieber und extraintestinalen Manifestationen (EIM) kommen. Nach der Pouchanlage kann generell Stuhlinkontinenz auftreten. Allerdings ist sie bei Patienten mit Pouchitis häufiger (5).

Gelegentlich treten bei Patienten mit schwerer Pouchitis Fieber, Dehydratation und Unterernährung auf, die einen Krankenhausaufenthalt erfordern (36).

Ursachen und Risikofaktoren

Nach operativer Pouch-Anlage verändert sich die bakterielle Besiedlung der Dünndarmmukosa, welche zur Pouchanlage verwendet wurde. Dies begünstigt unter Umständen die Entstehung einer Pouchitis.

Studien konnten zeigen, dass im Vergleich zu Patienten mit Pouch bei FAP und Patienten ohne chronische Pouchitis die Mikrobiota weniger vielfältig ist (37, 38) und auffällige Unterschiede in der Häufigkeit bestimmter Taxa aufweist (39). Eine verringerte Diversität der Mikrobiota ist charakteristisch für die Dysbiose bei entzündlichen Darmerkrankungen. Eine Antibiotikabehandlung kann daher die Dysbiose bei Pouchitis eventuell verstärken (38, 40). Weiterhin zeigen Untersuchungen, dass dem veränderten Mikrobiom funktionell wichtige Spezies fehlen, die für die Produktion Schleimhaut-protektiver Substanzen entscheidend sind (41).

Neben dem Aspekt der Dysbiose und einer resultierenden CU-ähnlichen Entzündung werden weitere Faktoren wie Mangel an kurzkettigen Fettsäuren, mukosale Ischämie und Schädigung durch freie Sauerstoffradikale, genetische Prädisposition sowie eine Deregulation des Immunsystems für die Pathogenese einer Pouchitis diskutiert (42).



Abbildung 3-1: Pathogenesefaktoren der Pouchitis, adaptiert nach (42)

Im Folgenden sind die Risikofaktoren für die Entstehung einer Pouchitis dargestellt:

- Ausprägung der Erkrankung:
 - Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), die schließlich zum Leberversagen führt, ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Pouchitis (43). PSC erhöht das Risiko einer akuten und chronischen Pouchitis (44, 45). In einer Studie mit über 1.000 Patienten lag das kumulative Risiko einer Pouchitis nach 10 Jahren bei 79 % der CU-Patienten mit PSC im Vergleich zu 46 % der Patienten ohne PSC (45).
 - Extraintestinale Manifestationen (EIM) der CU wie Arthritis sind ein Risikofaktor sowohl für akute als auch für chronische Pouchitis (32). Arthritis ist eine der häufigsten EIMs, die gleichzeitig mit der Entwicklung einer Pouchitis auftreten können (46).
 - Präoperative Backwashileitis vor Pouch-OP (19), also die retrograde Ausbreitung der Entzündung bei einer Colitis ulcerosa in Richtung Ileum
- Medikamente:
 - Anti-TNF- α -Therapie vor Pouch-OP (47)
 - Anwendung nichtsteroidaler antiinflammatorischer Wirkstoffe (NSAIDS) (48)
 - Anwendung von Kortikosteroiden vor Pouch-OP (49)
- Immungenetische Faktoren, welche zur bakteriellen Dysbiose beitragen wie Polymorphismen in NOD2 (Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2) / CARD15 (caspase recruitment domain-containing protein 15) (50, 51), Interleukin-1-Rezeptorantagonist (52) und Toll-like-Rezeptor-Genen (53).

Folgende Risikofaktoren begünstigen zusätzlich die Chronifizierung der Pouchitis:

- Alter, wobei die Literatur unschlüssig diesbezüglich ist (54).
- Geschlecht, wobei Männer ein erhöhtes Risiko für chronische Pouchitis und insbesondere für chronische Antibiotika-refraktäre Pouchitis aufweisen (55).
- Kurze CU-Erkrankung (56)
- Ausgedehnte Kolitis (Pankolitis) (56, 57)
- Perinukleäre anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper (p-ANCA) (58)
- Infiltration und Verteilung mononukleärer Zellen sowie die Infiltration von Eosinophilen in der Histologie (59)
- Thrombozytose vor Pouch-OP (49, 60)

Ob Rauchen vor der Entwicklung einer Pouchitis nach Pouch-OP schützen kann, ist unklar (19, 61, 62).

Diagnostik

Die Diagnose einer primären Pouchitis beruht in der Regel auf einer Kombination aus klinischen Symptomen, endoskopischem Befund, Labor und Histologie. Patienten, die unter Symptomen einer Pouchitis leiden, sollten einer Endoskopie (Pouchoskopie) unterzogen werden, um anderweitige Komplikationen ausschließen zu können (5). Rötung, Ödem, Erosionen, Ulzerationen, Spontaneinblutungen und Fibrinbeläge sind typische makroskopische Zeichen einer Pouchitis (19). Zudem empfiehlt sich eine histologische Untersuchung, um die Intensität und Art einer Infiltration durch Entzündungszellen zu dokumentieren (19). Ergänzt werden diese Maßnahmen durch klinische Untersuchungen wie der rektal-digitalen Untersuchung (25).

Der **Pouchitis Disease Activity Index (PDAI)** beschreibt alle wesentlichen Parameter zur Diagnose der Pouchitis (siehe (modified) Pouchitis Disease Activity Index ((m)PDAI)).

Pouchoskopie

Weist der Pouch Merkmale einer chronischen, aber nicht penetrierenden Entzündung auf, während das Ileum vor dem Pouch und der übrige Gastrointestinaltrakt normal erscheinen, deutet dies auf eine Pouchitis hin (Abbildung 3-2). Wenn der Patient ähnliche Symptome wie bei einer Pouchitis aufweist, die Endoskopie jedoch keine Entzündung zeigt und keine andere Ursache für die klinischen Beschwerden gefunden wird, kann die Diagnose irritables Pouchsyndrom (IPS) gestellt werden (46).

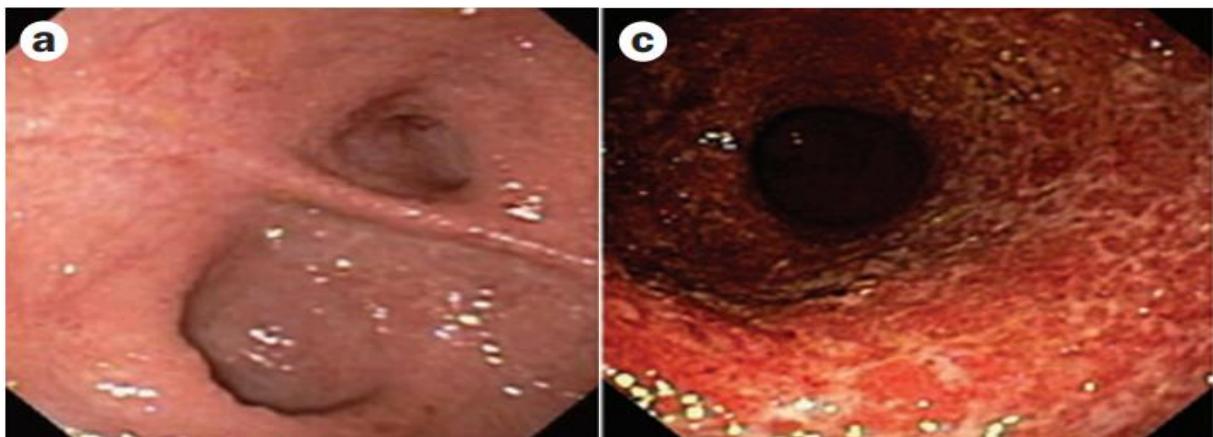


Abbildung 3-2: Endoskopische Bilder eines gesunden Pouches (links, a) und einer Pouchitis (rechts, c), Bilder extrahiert aus (63)

Histologie

Die histologischen Befunde der Pouchitis sind relativ unspezifisch und umfassen eine akute Entzündung mit polymorphkerniger Infiltration, Ulzerationen und Kryptenabszessen, die in Verbindung mit einem chronischen Entzündungsinfiltrat auftreten (64, 65).

Als Reaktion auf das Vorhandensein von Fäkalien kommt es im Laufe der Zeit zu einer Anpassung (Transformation) der Schleimhaut im Pouch, wodurch die Dünndarmschleimhaut Charakteristika der Kolonschleimheit entwickelt (42). Zwei der am häufigsten auftretenden histologischen Veränderungen sind Zottenatrophie und Kryptenhyperplasie; der Grad der Kolonmetaplasie korrelierte in einigen Studien mit dem Schweregrad der Pouchitis (66, 67).

(modified) Pouchitis Disease Activity Index ((m)PDAI)

Der PDAI (18-Punkte-Gesamtscore, Tabelle 3-1), der entwickelt wurde, um die diagnostischen Kriterien zu standardisieren und den Schweregrad der Pouchitis zu beurteilen, ist ein quantitatives Instrument zur Beurteilung der Pouch-Entzündung nach restaurativer Proktokolektomie (25). Er enthält drei separate 6-Punkte-Skalen basierend auf klinischen Symptomen, endoskopischen Befunden und histologischen Veränderungen und setzt einen Schwellenwert von 7 zur Unterscheidung zwischen Pouchitis (≥ 7 Punkte) und keiner Pouchitis (< 7 Punkte) (25).

Obwohl der PDAI für die Diagnose von Pouchitis hilfreich ist, ist er aufgrund seiner Komplexität für den Einsatz im klinischen Alltag unpraktisch (68), weshalb mit dem mPDAI (12-Punkte-Gesamtscore, Tabelle 3-1) eine modifizierte Skala zur Beurteilung der Aktivität der Pouchitis entwickelt wurde. Dabei wird auf die histologische Komponente verzichtet, sodass nur noch die klinische Symptomatik und die endoskopischen Befunde in die Berechnung des Scores einfließen. Ein mPDAI-Score ≥ 5 Punkte stellt dabei einen Pouchitis-Befund dar (68). Eine klinisch relevante Remission ist definiert als mPDAI-Wert < 5 und eine Verringerung des mPDAI-Wertes um ≥ 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (68).

Insgesamt ist die Endoskopie/ Pouchoskopie neben der klinischen Situation sowohl beim PDAI als auch beim mPDAI entscheidend (69).

Tabelle 3-1: (modified) Pouchitis Disease Activity Index ((m)PDAI); adaptiert nach (25, 68)

Kriterien	Score
Klinik	
Stuhlfrequenz	
Übliche postoperative Stuhlfrequenz	0
1-2 Stühle/Tag $>$ postoperative üblich	1
3 oder mehr Stühle/Tag $>$ postoperative üblich	2
Rektalblutung	
Keine oder selten	0
Täglich vorhanden	1
Defäkationsdrang oder abdominale Krämpfe	
Keine(r)	0
Gelegentlich	1
Üblich	2
Fieber (Temperatur $> 37,8^{\circ}\text{C}$)	
Keines	0
Vorhanden	1
Endoskopische Entzündung	
Ödeme	1

Kriterien	Score
Granularität	1
Friabilität (Verletzlichkeit der Schleimhaut)	1
Verlust der Gefäßstruktur	1
Schleimausscheidungen	1
Ulzeration	1
Akute histologische Entzündung (irrelevant für mPDAI)	
Polymorphe kernhaltige Leukozyteninfiltration	
Keine	0
Mild	1
Moderat + Kryptenabzess	2
Schwer + Kryptenabzess	3
Ulzeration per <i>low power-field</i> (Mittelwert)	
0%	0
<25%	1
25-50%	2
>50%	3

Differentialdiagnostik

Um die Diagnose einer Pouchitis zu sichern, muss eine Reihe anderer Ursachen/Komplikationen ausgeschlossen werden. Hierzu gehören u.a. Morbus Crohn, perianale Fisteln, Abszesse, chronische Anastomoseninsuffizienz, Ischämie und/oder eine opportunistische Infektion wie *C. difficile* oder CMV (5, 19). Entsprechende Histologie und eine Beteiligung des Dünndarms in der zuführenden Schlinge vor dem Pouch sprechen für einen Morbus Crohn (19). Weitere Komplikationen, die es auszuschließen gilt, sind eine Cuffitis, ein zu kleines Pouch-Volumen, eine Pouchentleerungsstörung, unvollständige Pouch-Passage, Volvulus des Pouches oder eine Infektion im kleinen Becken (5). Zudem können NSAIDs unspezifische Ileitis hervorrufen (70).

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt zum Ausschluss chirurgischer Ursachen einer Pouchitis den Einsatz von Computertomografie, Kernspintomografie, Kontrasteinlauf und Endosonografie (19).

Können bei Bestehen einer Pouchitis-Symptomatik sekundäre Ursachen ausgeschlossen werden und aufgrund fehlender endoskopischer und histologischer Belege für eine Pouchitis diese nicht diagnostiziert werden, wird die Diagnose eines irritablen Pouchsyndroms (IPS) gestellt.

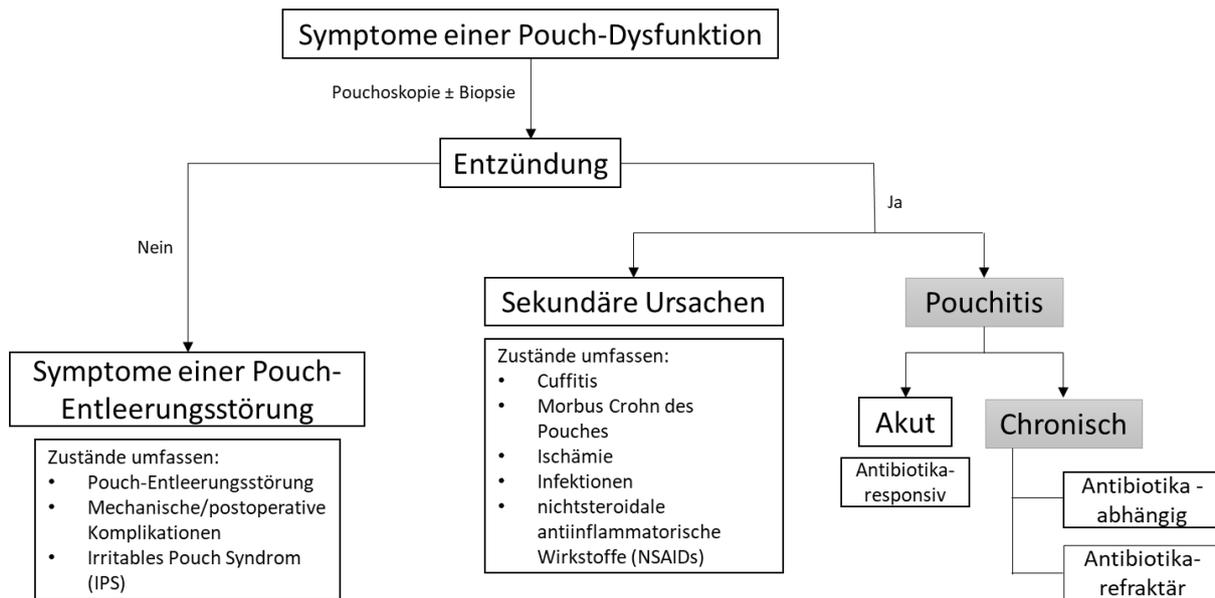


Abbildung 3-3: Differentialdiagnose einer Pouchitis; adaptiert nach (11, 13, 71)

Komplikationen der Pouchitis

Im Laufe der Erkrankung können wegen der häufigen Stühle und Stuhlinkontinenz perianale Entzündungen und Reizungen auftreten. Diese stellen ein großes und häufiges Problem für Pouchitis-Patienten dar (19).

Zu den Komplikationen gehören Abszesse, Fisteln, Stenose der Pouch-Analen-Anastomose und Adenokarzinom des Pouches (5, 70, 72, 73). Auch wenn das Adenokarzinom des Pouches eine seltene Entität darstellt, wird eine jährliche Kontrollpouchoskopie als sinnvoll erachtet (19, 74).

Behandlung der akuten Pouchitis

Die akute Pouchitis - mutmaßlich getrieben durch eine bakterielle Überwucherung im Pouch (42) - erfordert den Einsatz von Antibiotika. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie für Colitis ulcerosa sollen Pouchitis-Patienten mit Ciprofloxacin oder Metronidazol als Ersttherapie behandelt werden (19). Diese Empfehlung stützt sich auf wenige klinische Studien (19, 35, 75). Eine randomisierte kontrollierte Studie von Shen et al. 2001 deutete dabei eine Überlegenheit in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ciprofloxacin gegenüber Metronidazol in der Monotherapie an (35).

Es bestehen keine festen Empfehlungen zu Dauer und Dosierung der Antibiotika-Therapien. Es wird darauf verwiesen, dass die Antibiotika üblicherweise oral über zwei Wochen gegeben werden, mit 2x250 mg täglich bis 2x500 mg täglich Ciprofloxacin oder 2-3x400 mg täglich Metronidazol (19).

Eine doppelt-verblindete, randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studie konnte keine ausreichende Wirksamkeit für Rifaximin als Erstlinientherapie nachweisen (76), wobei die Interpretation der Ergebnisse durch die geringe Zahl an Studienteilnehmern beeinträchtigt ist.

Nach erfolgreicher Primärtherapie mit einhergehender Remission der akuten Erkrankung bietet sich eine Erhaltungstherapie an, um das Ansprechen aufrecht zu erhalten. Allerdings gibt es hierzu nur wenige Daten.

In randomisierten Placebo-kontrollierten Studien wurde untersucht, inwiefern die probiotische De Simone-Formulierung in der Erhaltung Wirkung zeigt (77, 78). In beiden Studien profitieren Patienten von der Behandlung. Allerdings wird die Qualität der Studien als gering eingeschätzt (79). Die deutsche S3-Leitlinie weist zudem darauf hin, dass eine Unsicherheit bzgl. der heutigen Zusammensetzung der Formulierung besteht, und spricht keine explizite Empfehlung für den Einsatz in der Erhaltungstherapie aus (19).

Auch andere Therapiekonzepte zur Erhaltung konnten sich bislang nicht durchsetzen.

Behandlung der chronischen Pouchitis

Bei manchen Patienten kehren die Symptome nach Absetzen der Antibiotika wieder und erfordern einen zyklischen/ alternierenden oder gar einen langzeitigen Einsatz von Antibiotika (Antibiotika-Abhängigkeit) (80). Die Erkrankung chronifiziert. Dabei ist auf Nebenwirkungen zu achten, bei deren Auftreten die Antibiotika-Therapie eingestellt werden sollte (80).

Antibiotika-Kombinationstherapien mit Ciprofloxacin und Metronidazol (78) oder Ciprofloxacin und Rifaximin (81) oder Ciprofloxacin und Tinidazol (82) können erwogen werden (19, 80).

Bei Vorliegen einer chronischen Antibiotika-refraktären Pouchitis ist die Behandlung aufgrund des Mangels an randomisierten kontrollierten Studien bislang empirischer Natur (83). Patienten werden also individuell und ohne Sicherheit auf Erfolg behandelt. Es besteht eine „Try and Error“-Situation, die für Patienten und Ärzte unbefriedigend ist.

Ist die Erkrankung chronisch, ist von einer fixierten Funktionsstörung des lokalen Mikrobioms mit einer dauerhaften Aktivierung des mukosalen Immunsystems im Pouch auszugehen. Hierbei dürfte die genetische Prädisposition eine begünstigende Rolle spielen (84). Daher wurden im Laufe der Jahre Immunsuppressiva, Biologika und „small molecules“ als Therapieoptionen versucht, ähnlich wie bei den Behandlungsstrategien für entzündliche Darmerkrankungen. Die Tatsache, dass die chronische Antibiotika-refraktäre Pouchitis fast ausschließlich bei Patienten mit einer Colitis ulcerosa in der Vorgeschichte auftritt und kaum bei FAP-Patienten mit Pouch, unterstreicht die Relevanz der Immunsystem-Mikrobiom-Interaktion für das Entstehen der Erkrankung (83).

Vor der Zulassung von Vedolizumab gab es keine zugelassenen Therapien für Patienten mit chronischer Pouchitis, die nicht oder nur unzureichend auf Antibiotika anspricht. Auch die vom G-BA genannten Therapieoptionen (orales oder topisches Budesonid, Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab und Tacrolimus) sind nicht für die Pouchitis zugelassen (vgl. Abschnitt 3.3.1).

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt bei Antibiotika-Refraktärität orales oder lokales Budesonid (19). Diese Empfehlung (Empfehlungsgrad B) beruht auf einem starken Konsens, aber einem schwachen Evidenzgrad (Evidenzgrad 3). Zum einen wird auf die einarmige Studie von Gionchetti et al. 2007 verwiesen. Hierin wurde 20 Patienten 9 mg Budesonid täglich oral verabreicht für acht Wochen (85). Dies führte bei 75% (15/20) zu einer Remission, definiert als eine Reduktion des klinischen PDAI-Subscores um mindestens zwei Punkte gepaart mit einer Reduktion des endoskopischen PDAI-Subscores um mindestens einen Punkt und einem Gesamt-PDAI-Score von maximal vier Punkten (85). Zum anderen wird auf die doppelverblindete, randomisierte, kontrollierte Studie von Sambuelli et al. 2002 verwiesen. Patienten erhielten entweder 2 mg/ 100 ml Budesonid rektal oder 500 mg Metronidazol oral für sechs Wochen (86). Eingeschlossen wurden Patienten mit einer akuten Pouchitis-Episode, wobei 7/12 Patienten im Budesonid-Arm als chronisch eingestuft worden sind (86). Angaben zur Antibiotika-Refraktärität der Patienten sind der Publikation nicht zu entnehmen (86). Die Wirksamkeit der beiden Medikamente war vergleichbar, aber Budesonid besser verträglich (86). Trotz der schwachen Evidenzlage wird Budesonid bei Patienten mit chronischer Antibiotika-refraktärer Pouchitis regelhaft eingesetzt, bevor ggf. weitere Therapien z.B. mit Biologika in Betracht kommen. In der Vedolizumab-Zulassungsstudie EARNEST konnten Patienten mit chronischer Pouchitis Steroide mit Maximaldosen pro Tag von 90 mg Prednison, 9 mg Budesonid oder 5 mg Beclometasondipropionat (oder Äquivalentes) einnehmen, sofern die Therapie mindestens vier Wochen vor Randomisierung gestartet worden ist und die Dosierung stabil blieb (87). Zu Woche 4 sollte begonnen werden diese zu reduzieren (87). In beiden Studienarmen (Vedolizumab vs. Placebo) erhielten jeweils sieben von 51 Patienten (13,7%) Budesonid als Begleitmedikation (88). Es liegen keine Langzeitstudien zum Einsatz von Budesonid bei Pouchitis über acht Wochen hinaus vor. Da Budesonid ein Glucocorticoid darstellt und eine Langzeitwirkung bei CED bisher nicht gezeigt werden konnte, wird eine Langzeittherapie oder Remissionserhaltung mit Budesonid nicht empfohlen (89, 90). Daher ist Budesonid auch bei der Pouchitis eher als Induktionsmedikament, nicht aber als Langzeittherapie einzuschätzen. Spricht die chronische Pouchitis nicht auf Budesonid an oder rezidiert sie nach Absetzen, schlägt die S3-Leitlinie andere Therapieansätze vor (19). Hierzu zählen unter anderem die Anti-TNF- α -Antikörper Infliximab und Adalimumab, der Anti-p40(IL-12, IL-23)-Antikörper Ustekinumab, der Anti- $\alpha 4\beta 7$ -Integrin-Antikörper Vedolizumab und Calcineurininhibitoren, welche eine direkte immunregulierende Funktion ausüben (19). Die Evidenz für Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab und Tacrolimus beschränkt sich auf eine kleine Anzahl z.T. retrospektiver Studien ohne randomisierte Kontrolle und ggf. hierauf basierende Meta-Analysen (19, 91). Zwar berichten Kjaer et al. 2019 von einer doppelverblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit Adalimumab bei chronischer Antibiotika-refraktärer Pouchitis (92). Allerdings wurden insgesamt nur 13 Patienten rekrutiert (6 Adalimumab, 7 Placebo) und es konnte keine Überlegenheit von Adalimumab gegenüber Placebo nachgewiesen werden (klinisches Ansprechen zu Woche 12: 3/6 (50%) vs. 3/7 (43%)) (92). In einer anderen retrospektiven Studie haben sich Infliximab und Adalimumab zwar kurzfristig als wirksam erwiesen, aber bis zu 40 % der Patienten brachen die Behandlung ab, weil sie nicht mehr ansprachen, die Krankheit wiederkehrte oder schwere immunologische Reaktionen auftraten (93). Eine frühere Studie von Barreiro-de Acosta et al. 2011 ergab, dass eine hohe Zahl von Patienten die Infliximab-Behandlung nach einem Jahr abbrach (39 %,

n=13); vier brachen die Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit ab, vier wegen Verlusts des Ansprechens und fünf wegen unerwünschter Ereignisse (94). Zudem wiesen Ergebnisse eines systematischen Reviews mit Meta-Analyse darauf hin, dass TNF- α -Antagonisten zwar eine hohe Ansprechrate bei Morbus Crohn-artigen Komplikationen des Pouches aufweisen, aber eine wesentlich geringere Wirksamkeit bei Patienten mit chronischer Antibiotika-refraktärer Pouchitis im Sinne einer idiopathischen Pouchitis zeigen (95). Insgesamt deuten die Studien darauf hin, dass Anti-TNF- α -Antikörper kein dauerhaftes Ansprechen bei chronischer Antibiotika-refraktärer Pouchitis aufweisen. Gemäß Fachinformationen gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen von Anti-TNF- α -Antikörpern unter anderem opportunistische Infektionen und maligne Erkrankungen (96, 97). Außerdem zeigen neuere Erkenntnisse, dass die präoperative Einnahme von Anti-TNF- α -Antikörpern ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung einer Pouchitis sein kann (98). Infliximab und alternativ Adalimumab bei Infliximab-Versagen werden in der ECCO-Leitlinie von 2017 als Therapieoption mit niedrigem Evidenzlevel aufgeführt (5). Andere Biologika finden dort noch keine Erwähnung, da entsprechende Fallberichte bei der Erstellung der Leitlinie im Jahr 2017 noch nicht vorlagen.

Für die Anwendung von Ustekinumab liegen Daten einer retrospektiven monozentrischen Studie vor, hierbei zeigte sich ein endoskopisches und klinisches Ansprechen bei Patienten mit chronischer Antibiotika-refraktärer Pouchitis (99). Eine weitere retrospektive Studie konnte eine Effektivität für Ustekinumab nur für Patienten mit Crohn-artigen Veränderungen des Pouches zeigen (100); ein Nachweis der Effektivität für chronische Pouchitis gelang nicht.

Das International Ileal Pouch Consortium hat mittlerweile die Empfehlung herausgegeben Vedolizumab gegenüber den TNF- α -Antagonisten bei der Therapie der chronischen Antibiotika-refraktären Pouchitis zu bevorzugen und beruft sich dabei auf eine vermutlich höhere Wirksamkeit, trotz des Fehlens direkter Vergleiche (101).

Pouch-Versagen und Mortalitätsrisiko

Patienten mit chronischer Pouchitis, die unzureichend oder nicht mehr auf konventionelle Therapien ansprechen, leiden häufig unter andauernden Symptomen (Durchfälle, Inkontinenz, Drangsymptomatik und Schmerzen). Oft werden in dieser Situation viele Antidiarrhoika verwendet. Es bestehen soziale, berufliche und familiäre Probleme. Letztendlich ist die Lebensqualität nicht selten so stark eingeschränkt, dass ein Leben mit dem Pouch nicht mehr möglich ist. Man spricht dann von einem Pouch-Versagen (5). In diesen Fall und sofern keine Möglichkeit besteht den Pouch operativ neu anzulegen (Pouchneuanlage, i.d.R. bei zusätzlich mechanischen Problemen), muss der Patient mit einem dauerhaften Ileostoma leben. Im Einzelfall kann dem Ileostoma ein sogenannter Kock-Pouch vorgeschaltet werden. Beim Kock-Pouch wird der Stuhl über einen Katheter entleert und der Stuhlabgang ist besser zu kontrollieren. Die Anlage eines Kock-Pouches erfordert aber erneut mehrere Operationen, ist häufig nicht erfolgreich und ist nur in sehr spezialisierten Zentren möglich (19). In jedem Fall hat Pouchversagen ein dauerhaftes Ileostoma zur Folge, wobei der Pouch, der dann aus dem Fäkalstrom ausgeschaltet ist, selbst nur bei einem Teil der Patienten entfernt wird.

Es wird angenommen, dass im Laufe des Lebens etwa 10-15% aller Pouches versagen (5, 102). Bei einem relevanten Teil dieser Patienten mit Pouchversagen ist eine Pouchitis ursächlich für den ungünstigen Verlauf (103, 104). Bei chronischer Pouchitis sind es 18% der Patienten, bei denen innerhalb von 8,5 Jahren der Pouch versagt (105). Pouchversagen kann aber auch andere Gründe wie septische Komplikationen, anhaltende Pouch-Dysfunktion, fehldiagnostizierter MC oder Fisteln haben (5).

Das Mortalitätsrisiko der chronischen Pouchitis wird als gering eingeschätzt (6). In einer monozentrischen Studie mit 820 Patienten, die infolge einer CU einer restaurativen Proktokolektomie unterzogen wurden, kam es zwischen 2002 und 2008 zu sieben Todesfällen, wovon drei auf eine chronische Pouchitis zurückzuführen waren (106).

Krankheitslast

Für die Patienten können die Symptome der Pouchitis (Durchfall, Harndrang, Tenesmus, Inkontinenz, Schmerzen und Blutungen) sehr einschränkend sein und die Arbeit, das häusliche Leben und die soziale Interaktion beeinträchtigen.

Eine finnische Studie untersuchte die Lebensqualität von 26 Patienten mit Pouch-Insuffizienz und fand heraus, dass Patienten mit Pouch-Insuffizienz signifikant niedrigere Werte im Short Form-36 (SF-36) hatten, sowohl im Vergleich zur gesunden finnischen Bevölkerung als auch zu den entsprechenden Kontrollgruppen, die nach restaurativer Proktokolektomie einen funktionierenden Pouch hatten (107). Zu den Parametern der Lebensqualität, die beeinträchtigt waren, gehörten körperliche und soziale Funktionen, Energie und körperliche Funktionalität.

Die Beeinträchtigung der Lebensqualität nimmt zu, wenn die Pouchitis-Entzündung chronisch wird (17). In einer Studie traten bei Patienten mit chronischer Pouchitis häufiger Stuhlinkontinenz (32 % gegenüber 4 % bei den Kontrollpersonen; $p < 0,01$), vermehrte Stuhlgänge (7,7/Tag gegenüber 6,2/Tag; $P < 0,05$) und eine höhere Rate an schweren Bauchschmerzen ($P < 0,05$) und Depressionen auf als bei Patienten ohne chronische Pouchitis (108). Darüber hinaus war die Zufriedenheit der Patienten mit ihrer Operation bei Patienten mit chronischer Pouchitis signifikant niedriger als bei Patienten ohne chronische Pouchitis (7,4 vs. 8,9; $p = 0,01$), wenn sie auf einer Skala von 1 (niedrigste) bis 10 (höchste) bewertet wurde (108). Die Lebensqualität von Patienten mit chronischer Pouchitis oder Pouch-bezogenen Symptomen ist im Vergleich zu Patienten ohne chronische Pouchitis deutlich schlechter (108, 109).

In dieser Patientenpopulation gibt es eine hohe Abneigung gegen ein Ileostoma, wobei die Patienten bereit sind, weitere chirurgische Eingriffe, mehrere Medikamente und andere Therapien wie eine fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT) zu ertragen, um ihren Pouch zu behalten und kein Ileostoma zu erhalten (110).

Krankheitsausprägung

Ist anhand von Symptomen, endoskopischen und ggf. auch histologischen Befunden mithilfe des (m)PDAI die Diagnose der primären Pouchitis gestellt worden, lässt sich diese weiter spezifizieren. Dauern die Symptome länger als vier Wochen an, spricht man von einer chronischen Pouchitis in Abgrenzung zur akuten (5). Tritt die Pouchitis mindestens dreimal im

Jahr auf, spricht man von einer wiederkehrenden Pouchitis, die häufig ebenfalls als chronisch eingeordnet wird (91, 111). In seltenen Fällen entwickeln Patienten eine chronische Pouchitis, die refraktär gegenüber Medikamenten ist (21). Besonders das Ansprechen auf Antibiotika wird unterschieden in responsiv, abhängig und refraktär. Die Erkrankung gilt als responsiv, sofern eine Remission mit einer etwa zweiwöchigen Antibiotikabehandlung erreicht werden kann. Ist eine dauerhafte Antibiose notwendig, um die Symptome zu kontrollieren spricht man von einer Antibiotika-Abhängigkeit. Wird trotz mindestens zwei- bis vierwöchiger Antibiose kein adäquates Ansprechen erreicht, gilt die Pouchitis als Antibiotika-refraktär (63, 112). Allerdings können auch Patienten mit wiederkehrender Pouchitis und andauernden Symptomen trotz Antibiose der chronischen Antibiotika-refraktären Pouchitis zugeordnet werden (91, 112).

Betrachtet man nur die chronische Pouchitis, lässt sich diese in chronische Antibiotika-abhängige Pouchitis und chronische Antibiotika-refraktäre Pouchitis unterteilen.

Beschreibung der Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten, die sich in Folge einer Colitis ulcerosa einer 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.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Pouchitis, insbesondere die chronische Pouchitis, ist ein selten auftretendes Krankheitsbild. Infolgedessen liegt vergleichsweise wenig Evidenz zu möglichen Behandlungen vor. Durchgeführte Studien leiden unter geringen Patientenzahlen und explorativen Studiendesigns. So gibt es insgesamt nur wenige randomisierte kontrollierte Studien mit wenigen Patienten, insbesondere für chronische Pouchitis (101). Im Sinne der evidenzbasierten Medizin mangelt es daher an zuverlässigen, die Therapieentscheidungen unterstützenden Daten.

Vedolizumab ist der erste Wirkstoff, der eine europäische Zulassung zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis erhalten hat, für den also die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der indikationsgerechten Anwendung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und die Europäische Kommission bestätigt wurde. Die vom G-BA als geeignete Wirkstoffe im Rahmen der zVT benannten Arzneimittel sind nicht zur Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen; es existieren hierfür keine einheitlichen Behandlungsschemata mit belegter Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Die Pouchitis stellt ein Krankheitsspektrum mit verschiedenen pathogenetischen Treibern, klinischen Erscheinungsbildern und Krankheitsverläufen dar (von akutem Ansprechen auf Antibiotika bis hin zu chronischer Antibiotikarefraktärität), weshalb die Behandlungsschemata variieren (113).

Die Ziele der Pouchitis-Therapie sind die Linderung der Symptome, das Erreichen und die Erhaltung einer Remission, die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten und die Vermeidung eines permanenten Stomas bei gleichzeitiger Minimierung der medikamentösen Toxizität.

Therapeutischer Bedarf

Die Leitlinienempfehlungen stützen sich überwiegend auf klinische Daten niedriger Evidenzstufe. Bis zur Zulassung von Vedolizumab gab es kein zugelassenes Medikament für die vorliegende Indikation; die bisherige Behandlung basierte daher auf Empirie. Für diese chronische Erkrankung ist eine langzeitige Therapiewirkung bei guter Verträglichkeit elementar. Allerdings mangelt es an Langzeitdaten. Zudem sollten Steroide wie Budesonid aufgrund der Nebenwirkungen und der fehlenden Effektivität in der Langzeit-Therapie (89, 90) nur zeitlich begrenzt eingesetzt werden (114, 115). Wirkstoffe wie die Anti-TNF- α -Antikörper hingegen wirken womöglich in der idiopathischen refraktären Pouchitis wesentlich schwächer als bei Morbus-Crohn-artigen Komplikationen (95) und zeigen ein erhöhtes Risiko aufgrund

von nachlassender Wirksamkeit oder Nebenwirkungen abgesetzt zu werden ((93, 94), 3.2.1). Es besteht also Bedarf an einer zugelassenen Therapie, die dauerhaft wirksam und verträglich ist.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Die Phase-4-Studie EARNEST ist die erste randomisierte (Placebo-)kontrollierte klinische Studie bei aktiver chronischer Pouchitis mit positiven Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Arzneimitteltherapie. Mit der 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 der Wahl der Behandlung. Vedolizumab hat sich in der EARNEST-Studie als langanhaltend wirksam und gut verträglich erwiesen:

In der Studie traten keine Todesfälle auf.

Die in Tabelle 3-2 dargestellten Ergebnisse der EARNEST Studie zeigen die Wirksamkeit von Vedolizumab bei der Behandlung einer aktiven chronischen Pouchitis.

Dargestellt wird der primäre Endpunkt gemäß mPDAI. Vor dem Hintergrund der Beurteilung der Wirksamkeit durch die EMA wird im weiteren Verlauf auf die Ergebnisse gemäß PDAI eingegangen (116).

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.

Der Vorteil bzgl. der Wirksamkeit ist auch bei Patienten zu beobachten, die zum Zeitpunkt der Erhebung (Woche 14 bzw. 34) nicht mit Kortikosteroiden behandelt worden waren. Die Daten zeigen, dass Vedolizumab auch unabhängig vom Einsatz von Kortikosteroiden wirksam ist und der Einsatz von Steroiden vermieden werden kann.

Tabelle 3-2: 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.			

Anhand der in Tabelle 3-3 dargestellten Ergebnisse ist ersichtlich, dass das übergeordnete Verträglichkeitsprofil von Vedolizumab bezogen auf die allgemeine Häufigkeit und Schwere von UE vergleichbar zu dem von Placebo ist. 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.

Tabelle 3-3: 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 gute Verträglichkeitsprofil deckt sich mit den Erfahrungen beim Einsatz in der bereits seit 2014 zugelassenen Therapie der Colitis ulcerosa und des Morbus Crohn. Diese Beobachtung lässt sich auf den Darm-spezifischen Wirkmechanismus von Vedolizumab zurückzuführen, der die Hemmung der MadCAM-1/ α 4 β 7-Integrin-Interaktion zwischen Darmendothel- und T-Zellen adressiert (siehe Modul 2).

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 mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die nur unzureichend oder gar nicht auf eine Antibiotikabehandlung anspricht. Die Behandlung mit Vedolizumab trägt somit wesentlich zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs in dieser hoch morbidem Patientenpopulation bei.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu

eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Prävalenz und Inzidenz der Pouchitis werden in Deutschland nicht systematisch erfasst. Auch aufgrund fehlender Pouchitis-spezifischer ICD (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)-Schlüssel ist eine Bestimmung mittels Krankenkassen-Routinedaten nicht möglich (117). Für die Herleitung der inzidenten und prävalenten Patienten im Anwendungsgebiet in Deutschland wurde daher ein Ansatz basierend auf den im „INEK Datensatz“ (§21 KHEntgG) (118) dokumentierten stationären Fällen von Pouch-Operationen bei Patienten mit Colitis ulcerosa (CU) und die Bezugnahme auf Literaturquellen gewählt, einschließlich der deutschen sowie europäischer klinischer Leitlinien (5, 19). Tabelle 3-4 weist die für die Herleitung zugrunde gelegten stationären Diagnose- (ICD-10) und Prozedurencodes (OPS) aus, die für die nachfolgenden Darstellungen berücksichtigt wurden.

Tabelle 3-4: In der Analyse berücksichtigte Diagnose- und Prozeduren-Schlüssel

Diagnose (ICD Code)	Bezeichnung
K51.-	Colitis Ulcerosa
K51.0	Ulzeröse (chronische) Pankolitis
K51.2	Ulzeröse (chronische) Proktitis
K51.3	Ulzeröse (chronische) Rektosigmoiditis
K51.4	Inflammatorische Polypen des Kolons
K51.5	Linksseitige Kolitis
K51.8	Sonstige Colitis ulcerosa
K51.9	Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet
Prozedur (OPS-Code)	
5-456.0	Kolektomie
5-456.01	Kolektomie : Offen chirurgisch mit ileorektaler Anastomose mit Reservoir (Pouch)
5-456.03	Kolektomie : Offen chirurgisch mit ileoanaler Anastomose mit Reservoir (Pouch)
5-456.05	Kolektomie : Laparoskopisch mit Anastomose mit Reservoir (Pouch)
5-456.1	Proktokolektomie
5-456.11	Proktokolektomie : Offen chirurgisch mit ileorektaler Anastomose mit Reservoir (Pouch)
5-456.13	Proktokolektomie : Offen chirurgisch mit ileoanaler Anastomose mit Reservoir (Pouch)
5-456.15	Proktokolektomie : Laparoskopisch mit Anastomose mit Reservoir (Pouch)
5-456.2	Kolektomie mit Proktomukosektomie
5-456.21	Kolektomie mit Proktomukosektomie : Offen chirurgisch mit ileorektaler Anastomose mit Reservoir (Pouch)
5-456.23	Kolektomie mit Proktomukosektomie : Offen chirurgisch mit ileoanaler Anastomose mit Reservoir (Pouch)
5-456.25	Kolektomie mit Proktomukosektomie : Laparoskopisch mit Anastomose mit Reservoir (Pouch)
5-456.x	Sonstige

Diagnose (ICD Code)	Bezeichnung
5-456.x1	Sonstige : Offen chirurgisch mit ileorektaler Anastomose mit Reservoir (Pouch)
5-456.x3	Sonstige : Offen chirurgisch mit ileoanaler Anastomose mit Reservoir (Pouch)
5-456.x5	Sonstige : Laparoskopisch mit Anastomose mit Reservoir (Pouch)
DRG	
G02B	Bestimmte komplexe Eingriffe an Dünn- und Dickdarm oder andere Eingriffe an den Verdauungsorganen bei angeb. Fehlbildung, Alter < 2 Jahre oder bestimmte Eingriffe an Dünn- und Dickdarm mit komplizierender Diagnose, ohne bestimmte komplizierende Faktoren
G16A	Komplexe Rektumresektion od. and. Rektumres. m. best. Eingr. od. kompl. Diagnose od. mehrz. Enterostomaanlage und -rückverlagerung, m. kompliz. Konst. od. plast. Rekonstruktion m. myokut. Lappen od. IntK > 196/368/ - P. od. endorektale Vakuumtherapie
G16B	Komplexe Rektumresektion od. andere Rektumres. mit best. Eingr. od. kompl. Diag. od. mehrz. Enterostomaanlage u. -rückverlagerung, ohne kompliz. Konst. od. plast. Rekonstruktion m. myokut. Lappen od. IntK > 196/368/ - P. ohne endorekt. Vakuumtherapie
https://www.dimdi.de/static/de/klaskifikationen/ops/kode-suche/opshtml2021/ (117), ICD - International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, OPS - Operationen- und Prozedurenschlüssel	

Inzidenzrate Pouchitis

Die Herleitung der Inzidenz innerhalb der Zielpopulation erfolgt in drei Schritten:

1. Ermittlung der Colitis ulcerosa-(CU-)Patienten mit Pouch-Operation (OP), davon
2. Ableitung der Patienten mit Pouchitis, und davon
3. Ableitung des Anteils der CU-Patienten mit Pouchitis, bei denen diese in eine chronische Form übergeht, die nur unzureichend oder gar nicht auf eine Antibiotikabehandlung anspricht (Zielpopulation)

Schritt 1: Ermittlung der CU-bedingten Pouch-Operationen in den Jahren 2016-2020

Die Dokumentation der stationären Fälle in dem INEK-Datensatz gemäß KHEntg §21 ist für alle DRG-Krankenhäuser verpflichtend; es kann daher davon ausgegangen werden, dass dieser Datensatz hinsichtlich der Behandlungen, die zu Lasten der GKV durchgeführt werden, repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung ist.

Im überarbeiteten DRG-Browser war mit dem Datensatz 2019 erstmalig eine Verknüpfung von Hauptdiagnose (ICD-10) und im Krankenhaus durchgeführter Prozeduren (OPS-Schlüssel) möglich (118). Somit konnte die Anzahl an CU-Patienten mit Pouch-OP für 2019 sowie 2020 bestimmt werden. Berücksichtigt wurden bei der Recherche mittels DRG-Browser die für die Colitis ulcerosa spezifischen ICD-Codes sowie als Pouch-relevant identifizierte Prozeduren mittels entsprechender OPS-Schlüssel (Tabelle 3-4). Es handelt sich dabei sowohl um offene als auch laparoskopische Operationsmethoden. Hierbei ergaben sich drei DRGs (G02B, G16A, G16B), mittels derer bei Colitis Ulcerosa-Patienten eine Pouch-OP durchgeführt wurde. Im

Rahmen der Analyse wurden für 2019 und 2020 jeweils zehn weitere Eingriffe (2,31% bzw. 3,46% aller Eingriffe) identifiziert, die nicht weiter berücksichtigt werden konnten. Grund hierfür war, dass Einzelnennungen (weniger als fünf Fälle) nur akkumuliert dargestellt werden konnten und somit eine Identifikation der zugehörigen DRGs nicht möglich war. Basierend auf dem Datensatz von 2019 wurde ein Anteil von Colitis ulcerosa-Patienten von 60,5% (2020: 57,5%) an den o.g. Prozeduren innerhalb der gesamtabgerechneten DRGs G02B, G16A und G16B ermittelt. Zur Herleitung der Pouch-OPs vor 2019 wurde dieser kalkulierte Anteil von 2019 auf die Jahre vor 2019 angewandt. Für die Berechnung wurden entsprechende Prozeduren (Tabelle 3-4) für diese drei DRGs mit sowie ohne CU-Diagnose gefiltert und der entsprechende Anteil an CU-Patienten gebildet. Da für die vorangegangenen Jahrgänge 2016-2018 keine direkte Verknüpfung möglich war, wurden für diese Jahre innerhalb der drei DRGs die durchgeführten Pouch-OPs anhand der o.g. OPS-Schlüssel manuell ausgezählt und entsprechend der zuvor berechnete Anteil von Colitis ulcerosa bedingten Pouch-OPs an der Gesamtheit aller Pouch-OPs berücksichtigt (119). Es ergeben sich folgende für die weitere Herleitung zugrunde gelegten Fallzahlen für CU- Patienten mit Pouch-Operation (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Patienten mit Pouch-Operationen in den Jahren 2016-2021 und Anteil an Patienten mit Colitis ulcerosa

Jahr	Fallzahl Pouch-OP (gemäß DRG und OPS-Schlüsseln)	Fallzahl Pouch-OP bei Patienten mit Colitis ulcerosa
2016	490	296 ^b
2017	498	301 ^b
2018	508	307 ^b
2019	526	318 ^a
2020	468 (515) ^c	269 ^a (296) ^c
2021	498 ^d	304 ^d

a: Ermittelt mittels direkter Bestimmung aus INEK Datensatz (118);
b: Da für die vorangegangenen Jahrgänge 2016-2018 keine direkte Verknüpfung möglich war, wurden für diese Jahre innerhalb der drei DRGs die durchgeführten Pouch OPs anhand der o.g. OPS-Schlüssel manuell ausgezählt und entsprechend der zuvor für 2019 berechnete Anteil von Colitis ulcerosa bedingten Pouch-OPs an der Gesamtheit aller Pouch OPs angenommen (60,5%).
c: 2020 wurden 13 % weniger stationäre Krankenhausbehandlungen als im Vorjahr durchgeführt, Operationen waren um 9,7% reduziert. Um COVID-19 bedingte Unterschätzungen zu vermeiden, wurden zu den tatsächlich durchgeführten Pouch-OPs in 2020 weitere 10% aufgeschlagen (120)
d: Für 2021 wurde der Mittelwert der Jahre 2016-2020 angenommen.
Berücksichtigt wurden Colitis ulcerosa spezifische ICD-Codes K51.X sowie als Pouch-relevant identifizierte Prozeduren mit den folgenden OPS-Schlüsseln: 5-456.01, 5-456.03, 5-456.05, 5-456.11, 5-456.13, 5-456.15, 5-456.21, 5-456.23, 5-456.25, 5-456.x1, 5-456.x3, 5-456.x5.

Es zeigt sich eine leichte Zunahme an Pouch-OPs in den Jahren 2016-2019 gegenüber 2020. Gemäß der Destatis Pressemitteilung vom 22.09.2021 wurden aufgrund der COVID-19 (Coronavirus-Krankheit-2019)-Pandemie in deutschen Krankenhäusern etwa 10% weniger Operationen in 2020 als in den Vorjahren durchgeführt (120). Um den möglichen Einfluss der COVID-19 Pandemie auf die in 2020 (nicht) durchgeführten Pouch-Operationen zu berücksichtigen, wurde daher neben den tatsächlichen Pouch-Operationen in 2020 (n=269) auch die aufgrund von angenommenen 10% weniger durchgeführten Operationen modellierte

Fallzahl von n=296 Pouch-OPs bei CU-Patienten dargestellt. Für die weiteren Berechnungen wurde letzterer verwendet. Die durchschnittliche Anzahl an Pouch-OPs bei Patienten mit CU für die Jahre 2016-2020 beträgt somit 304 (Spanne 296-318). Da Ganzjahreswerte für 2021 zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vorlagen, wurde der Mittelwert der vorangegangenen Jahre (2016-2020) für 2021 angenommen.

Schritt 2: CU-Patienten mit Pouchitis innerhalb von 5 Jahren nach Pouch-OP

Die Ableitung der CU-Patienten mit Pouchitis erfolgte unter Bezugnahme auf publizierte Daten, die die Wahrscheinlichkeiten abbilden, binnen eines Jahres, binnen zwei Jahren oder binnen fünf Jahren nach der Pouch-OP an einer Pouchitis zu erkranken. Hierfür dienten die deutsche S3-Leitlinie (19) sowie, aufgrund der Populationsgröße, eine europäische Kohorte mit etwa 500 CU-Patienten, wonach bis zu 30% der Patienten innerhalb von zwei Jahren und 35,6% der Patienten innerhalb von fünf Jahren nach einer vorangegangenen Pouch-Operation an einer Pouchitis erkranken (107). Aufgrund der Seltenheit der vorliegenden Erkrankung und dem Mangel an deutschen Daten, lässt die finnische Kohorte von Lepisto et al. (107) aufgrund der vergleichbaren Versorgungssituation, der ähnlichen Ethnizität und der für aussagekräftige Analysen und Interpretationen ausreichenden Populationsgröße valide Rückschlüsse auf den deutschen Versorgungskontext zu. Zusammen mit den in Tabelle 3-5 dargestellten Pouch-Operationen bei CU-Patienten ergaben sich für die Jahre 2016-2021 mittlere 1-, 2- und 5-Jahresinzidenzen von 61, 91 bzw. 108 inzidenten Fällen in Deutschland.

Tabelle 3-6: Mittlere Inzidenz innerhalb von 1-, 2- und 5-Jahren an einer Pouchitis zu erkranken

Jahr	Anzahl Pouch-OPs	1 Jahr nach OP ^a	2 Jahre nach OP ^b	5 Jahre nach OP ^a
Erkrankungswahrscheinlichkeit		20%	30%	35,6%
2016	296	59	89	105
2017	301	60	90	107
2018	307	61	92	109
2019	318	64	95	113
2020	296	59	89	105
2021 ^c	304	61	91	108
Mittelwert	304	61	91	108
a: Annahme 20% aller Pouch-Patienten erkranken innerhalb eines Jahres und 36% innerhalb von fünf Jahren an einer Pouchitis (107) b: Gemäß dt. S3-Leitlinie erkranken innerhalb von zwei Jahren nach der OP bis zu 30 % aller Patienten an einer Pouchitis (19) c: Daten für 2021 lagen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vor. Zur Herleitung des Wertes von 2021 wurde jeweils der Mittelwert der vorangegangenen Jahre (d.h. 2016 bis 2020) gebildet.				

Zusätzlich wurden die Inzidenzraten, drei bzw. vier Jahre nach der Pouch-OP an einer Pouchitis zu erkranken, entsprechend modelliert, um in der darauffolgenden Prävalenzberechnung Anwendung zu finden. Mittels der nachfolgenden Formel wurde hierzu das durchschnittliche jährliche Wachstum der Inzidenzraten in den Jahren 2 bis 5 nach der OP berechnet und so die Inzidenzraten für die Jahre 3 und 4 geschätzt.

$$Inzidenzrate_{Jahr_{3 \leq i \leq 4}} = \left(\sqrt[3]{\frac{Inzidenzrate_{Jahr_5}}{Inzidenzrate_{Jahr_2}}} \right)^{i-2} * Inzidenzrate_{Jahr_2}$$

Zur Herleitung einer kumulierten Inzidenz innerhalb der vergangenen fünf Jahre wird angenommen, dass bei Patienten, die im entsprechenden Jahr operiert werden und im selben Jahr eine Pouchitis erleiden, erst im Folgejahr hinzugerechnet werden. Dies führt allerdings zu keiner wesentlichen Verzerrung aufgrund der weitestgehend konstanten Operations- und Erkrankungszahlen (Tabelle 3-6) und einer fortlaufenden Berücksichtigung im entsprechenden Folgejahr.

Exemplarisch soll im Folgenden die Berechnung für die Inzidenz innerhalb von 5 Jahren nach einer Pouch-OP an einer Pouchitis neu zu erkranken für das Jahr 2022 beschrieben werden. Um zu errechnen wie viele Patienten im Jahr 2022 voraussichtlich an einer Pouchitis neu erkranken werden, wurde zunächst die Inzidenzrate von 2 % (5 Jahre nach der OP) für Operationen aus 2017, d.h. 6 Patienten von 301 CU-bedingten Pouch-OP-Patienten aus 2017 angenommen. Weiterhin wurde eine Inzidenzrate von 1,9% für Operation aus 2018 (4 Jahre nach der OP), 1,8% % für Operationen aus 2019 (3 Jahre nach der Operation), 10% für Operationen aus 2020 (2 Jahre nach der OP) sowie 20% für Operationen aus 2021 angenommen. Somit summierten sich zu den 6 Patienten aus 2017 weitere 6 Patienten aus 2018, 6 Patienten aus 2019, 30 Patienten aus 2020 sowie 61 Patienten aus 2021, in Summe also 108 Patienten (vgl. Tabelle 3-8). Die Werte für die folgenden Jahre ergeben sich analog aus Tabelle 3-10.

Prävalenz Pouchitis

Basierend auf der zuvor beschriebenen Fallzahl der Pouch-Operationen der Jahre 2016-2021 und den daraus errechneten Inzidenzen innerhalb von ein bis fünf Jahren nach einer Pouch-OP an einer Pouchitis neu zu erkranken werden für die Jahre 2022 bis 2027 die 5-Jahresprävalenzen der Patienten mit Pouchitis geschätzt. Hierzu wurden im ersten Schritt basierend auf den in Tabelle 3-7 dargestellten Inzidenzraten für eine Pouchitis nach Pouch-OP die für das jeweilige Jahr akkumulierten inzidenten Patienten berechnet.

Tabelle 3-7: Pouchitis Inzidenzraten nach Jahren nach erfolgter Pouch-OP

Jahr nach Pouch OP	kumulierte Inzidenzrate (%)
1 Jahr	20,0 ^a
2 Jahre	30,0 ^b
3 Jahre	31,8 ^c
4 Jahre	33,6 ^c
5 Jahre	35,6 ^a

a: Annahme 20% aller Pouch-Patienten erkranken innerhalb des ersten Jahres und 35,6% innerhalb von fünf Jahren an einer Pouchitis (107)
b: Gemäß dt. S3 Leitlinie erkranken innerhalb von zwei Jahren nach der OP bis zu 30 % aller Patienten an einer Pouchitis (19)
c: modelliert

Exemplarisch soll im Folgenden die Berechnung der 5-Jahresprävalenz für das Jahr 2022 dargestellt werden. Um zu errechnen wie viele Patienten 2022 voraussichtlich an einer Pouchitis erkrankt sein werden, wurde zunächst die kumulierte Inzidenzrate von 35,6% (5 Jahre nach der OP) für Operationen aus 2017, d.h. 108 Patienten von 301 CU-bedingten Pouch-OP-Patienten aus 2017 angenommen. Weiterhin wurde eine kumulierte Inzidenzrate von 33,6% für Operation aus 2018 (4 Jahre nach der OP), 31,8 % für Operationen aus 2019 (3 Jahre nach der Operation), 30% für Operationen aus 2020 (2 Jahre nach der OP) sowie 20% für Operationen aus 2021 angenommen. Somit summierten sich zu den 108 Patienten aus 2017 103 Patienten aus 2018, 101 Patienten aus 2019, 89 Patienten aus 2020 sowie 61 Patienten aus 2021, in Summe als 461 Patienten.

Im Mittel wurden zwischen 2016 und 2020 jährlich 304 CU bedingte Pouch-OPs durchgeführt. Da die Ermittlung der Pouch-OPs über den DRG-Browser verlässlich ist, die Zahlen in den Jahren 2016-2020 nach COVID-19 bedingter Bereinigung für 2020 nur geringfügigen Schwankungen unterlagen und unter Berücksichtigung der modellierten Werte für 2021, wurden für die Folgejahre 2022-2027 jährlich die gleiche minimale (2016, 2020: n=296) als auch maximale (2019: n=318) Anzahl an Pouch-OPs angenommen und fortgeschrieben (119). Von krankheitsbedingten Schwankungen ist nicht auszugehen (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Anzahl an Pouch-OPs zwischen 2017 und 2021 und daraus ergebende Pouchitisfälle (pro Jahr sowie als Summe (2021) für die vergangenen 5 Jahre)

Jahr	Anzahl Pouch-Ops pro Jahr	Anteil der operierten Patienten mit Pouchitis pro Jahr nach OP				
		Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4	Jahr 5
		20,0%	10,0%	1,8%	1,9%	2,0%
2017	301	60	30	5	6	6
2018	307	61	31	5	6	
2019	318	64	32	6		
2020	296	59	30			
2021	304	61				
	Summe Pouchitisfälle 2017-2021					461

Für 2022 ist daher anzunehmen, dass im Mittel 457 Patienten (Spanne 453 bis 461), innerhalb von fünf Jahren nach der Pouch-Operation an einer Pouchitis erkranken werden (vgl. Tabelle 3-8). Obwohl die Pouchitis in der Mehrzahl der Patienten wiederkehren kann (5), stellt diese Annahme aller Voraussicht nach eine Obergrenze der 5-Jahresprävalenz für Pouchitis dar.

Tabelle 3-9: Prävalente CU-Patienten mit Pouchitis basierend auf der 5-Jahresprävalenz

Jahr	Min	Max	Durchschnitt
2022	453	461	457

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu

erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Aufgrund der zwischen 2016 und 2021 weitgehend konstant gebliebenen deutschen Gesamtbevölkerung (121) sowie der konstanten Anzahl an Pouch-OPs bei Colitis ulcerosa-Patienten kann für Deutschland von einer gleichbleibenden Inzidenz- und Prävalenzrate für eine Pouchitis zwischen 2023 und 2027 ausgegangen werden. Hierzu wurden die Inzidenzen sowie Prävalenzen berechnet und in Tabelle 3-10 dargestellt. Somit ist auch mit keiner wesentlichen Zu- bzw. Abnahme der Patienten mit Pouchitis nach einer Colitis ulcerosa bedingten Pouch-Operation für Deutschland zu rechnen.

Tabelle 3-10: Inzidenz und 5-Jahresprävalenz für eine Pouchitis in den Jahren 2023-2027

Inzidenz für eine Pouchitis nach vorangegangener Pouch-OP			
Jahr	Min	Max	Durchschnitt
2023	107	111	109
2024	106	113	109
2025	106	113	109
2026	106	113	109
2027	105	113	109
Prävalenz innerhalb von fünf Jahren nach vorangegangener Pouch-OP an einer Pouchitis zu erkranken (5-Jahresprävalenz)			
Jahr	Min	Max	Durchschnitt
2023	461	465	463
2024	457	468	463
2025	450	468	459
2026	450	475	462
2027	447	480	464

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Vedolizumab (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. Das heißt für Pouchitis-Patienten, bei denen Antibiotika nicht mehr geeignet sind, da sie nicht (mehr) wirken oder nur unzureichende Therapieeffekte erzielen. Es ist von einer chronifizierten Pouchitis trotz Antibiotika-Therapie auszugehen, die im Sinne einer refraktären Erkrankung ausgelegt werden kann. Basierend auf den für das Jahr 2022 ermittelten 457 prävalenten Pouchitis-Patienten (Spanne: 453-461) werden, wie im Folgenden beschrieben wird, 34 Patienten (Spanne: 19-48) in der Zielpopulation im Jahr 2022 in Deutschland hergeleitet. Basierend auf Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) von 2021 zu den GKV-Versichertenzahlen (122) und Angaben zum deutschen Bevölkerungsstand (121) umfasst die Zielpopulation folglich 30 GKV-Versicherte (Spanne: 17-42) (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2022

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Vedolizumab (Entyvio®)	34 (Spanne 19-48) ^a	30 (Spanne 17-42) ^a
<p>a: Angegeben werden die Mittelwerte der für das Jahr 2022 ermittelten Patienten innerhalb der Zielpopulation, also Patienten mit chronischer Pouchitis, die nur unzureichend oder gar nicht auf eine Antibiotikabehandlung anspricht, gemäß 5-Jahresprävalenz. Diese ergeben sich aus den zuvor hergeleiteten Pouchitis-Patienten rückblickend basierend auf Pouch-Operationen der Jahre 2017-2021 (Tabelle 3-5). Während die Auftretungshäufigkeit einer chronischen Pouchitis, die nur unzureichend oder gar nicht auf eine Antibiotikabehandlung anspricht (im Sinne einer Antibiotikarefraktärität), von 4,2%-10,4% aus auf den deutschen Versorgungskontext übertragbaren Quellen (123, 124) ermittelt wurde und hiermit die Spanne darstellen soll, ergibt sich die Zielpopulation aus dem Mittelwert der Auftretungshäufigkeit (also 7,3%) an allen zuvor berechneten Pouchitis-Patienten. Basierend auf der in 2020 und 2021 konstanten deutschen Bevölkerung (121) sowie den aktuellen Versichertenzahlen von 2021 (120) ergibt sich analog ein Anteil von 88,2% für die GKV-Versicherten.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Um von den zuvor für das Jahr 2022 ermittelten 457 prävalenten Pouchitis Patienten (Spanne: 453-461) zur Abschätzung der Patientenzahl in der Zielpopulation zu gelangen, wurden ausgehend von den im Jahr 2022 prävalenten Patienten derjenige Anteil von Patienten berechnet, die im Rahmen der Zulassungserweiterung mit Vedolizumab behandelt werden können. Dies bedeutet, dass Patienten mit einer chronischen Pouchitis, die nur unzureichend

oder gar nicht auf eine Antibiotikabehandlung anspricht, nach einer CU bedingten Pouch-Operation berücksichtigt wurden. Es wird folglich angenommen, dass diese Patienten bereits mit Antibiotika behandelt wurden oder werden, ohne eine ausreichende Linderung der Pouchitis zu erlangen. Die Pouchitis hatte sich chronifiziert.

Berechnung der 5-Jahresprävalenz für Patienten der Zielpopulation

Vor dem Hintergrund des zugelassenen Anwendungsgebietes, das ein unzureichendes oder fehlendes Ansprechen der chronischen Pouchitis auf Antibiotika voraussetzt, wird für die folgenden Herleitungsschritte von einer Therapierefraktärität ausgegangen. Bei einer orientierenden Literaturrecherche (vgl. 3.2.6) konnten zwei Studien identifiziert werden, die explizit europäische Patienten mit einer Antibiotika-refraktären Pouchitis beschrieben. Dabei wurde die aus Schottland stammende Arbeit von Madiba et al. mit einem Patientenanteil von 4,2% der betreffenden Patienten als die Untergrenze (124) und die aus Deutschland stammende Arbeit von Heuschen et al. mit einem Patientenanteil von 10,4% der Pouchitis-Patienten als die identifizierbare Obergrenze (123) für die weitere Berechnung angenommen.

In der Literatur fanden sich zudem keine Angaben, in welchem Zeitraum eine erstmalig auftretende akute Pouchitis in eine chronische Form übergeht, die als refraktär gegenüber Antibiotika angesehen werden muss. Daher wurden hier keine weiteren Einschränkungen bei der Errechnung der Zielpopulation gemacht.

Weiterhin wird der Zeitraum zwischen Auftreten der Pouchitis und Chronifizierung unterschiedlich interpretiert. Während man im internationalen Kontext ab einer Erkrankungsdauer von mehr als einem Monat von einer chronischen Pouchitis spricht (5), wird diese in Deutschland erst bei einer Erkrankungsdauer von mehr als drei Monaten als solche angesehen (19). Somit sind die getroffenen Annahmen mit Unsicherheiten behaftet.

Schritt 3: Ableitung des Anteils der CU-Patienten mit Pouchitis, bei denen diese in eine chronische Form übergeht, die nur unzureichend oder gar nicht auf eine Antibiotikabehandlung anspricht (Zielpopulation)

Ausgehend von den in Tabelle 3-8 und Tabelle 3-10 dargestellten 5-Jahresprävalenzen für eine Pouchitis bei CU, wurde die Anzahl an Patienten hergeleitet, die im Krankheitsverlauf eine chronische Pouchitis, die nur unzureichend oder gar nicht auf eine Antibiotikabehandlung anspricht, entwickeln. In Tabelle 3-12 sind daher sowohl die untere Spanne der Zielpopulation basierend auf der minimal identifizierten Rate von 4,2% als auch die obere Spanne basierend auf der identifizierten maximalen Rate von 10,4% der Pouchitis-Patienten dargestellt. Vor dem Hintergrund der zuvor in 3.2.3 beschriebenen Limitationen wird die Verwendung eines Mittelwerts für den Patientenanteil der Zielpopulation von 7,3% als angemessen erachtet. Dieser ist daher gesondert dargestellt.

Tabelle 3-12: Prävalenz für Patienten in der Zielpopulation (5-Jahresprävalenz)

Jahr	Untere Spanne (4,2%)	Mittlere Spanne (7,3%)	Obere Spanne (10,4%)
2022	461 $461 \times 4,2\% = 19$	461 $461 \times 7,3\% = 34$	461 $461 \times 10,4\% = 48$
2023	461 $461 \times 4,2\% = 19$	463 $463 \times 7,3\% = 34$	465 $465 \times 10,4\% = 48$

Jahr	Untere Spanne (4,2%)	Mittlere Spanne (7,3%)	Obere Spanne (10,4%)
2024	457 457 × 4,2% = 19	463 463 × 7,3% = 34	468 468 × 10,4% = 48
2025	450 450 × 4,2% = 19	459 459 × 7,3% = 33	468 468 × 10,4% = 48
2026	450 450 × 4,2% = 19	462 462 × 7,3% = 34	475 475 × 10,4% = 48
2027	447 447 × 4,2% = 19	464 464 × 7,3% = 34	480 480 × 10,4% = 48
Zugrunde gelegt wurden die in 3.2.3 berechneten 5-Jahresprävalenzen für eine Pouchitis gemäß Tabelle 3-8 und Tabelle 3-10 sowie die Ober- und Untergrenzen.			

Aufgrund der beobachteten geringen Schwankungen der durchgeführten Pouch-Operationen und kontinuierlicher Diagnoseraten ist von einer Übertragbarkeit der Prävalenz auch über die weiteren fünf Jahre hinaus innerhalb der Zielpopulation auszugehen.

Für die ermittelten Patientenzahlen ist gemäß dem Wortlaut des zugelassenen Anwendungsgebietes eine weitere Differenzierung nach dem Schweregrad erforderlich. Bei einer orientierenden Literaturrecherche konnten keine Angaben identifiziert werden, die datenbasierte Aussagen zum Anteil der Patienten mit chronischer und therapierefraktärer Pouchitis je nach Schweregradeinteilung, z.B. mittels PDAI, erlauben. In der zuvor herangezogenen Literatur findet sich eine Obergrenze durch Heuschen et al. mittels des Heidelberger Pouchitis Activity Index und berücksichtigt Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Pouchitis (Grad II-III) (123), während die Publikation von Madiba et al ohne Scores vorgeht und keine Aussagen zu Schweregraden trifft (124). In der Zulassungsstudie EARNEST wird eine Pouchitis ab einem mPDAI-Wert von 5 bzw. einem PDAI-Wert von 7 als mittelschwer eingestuft (88), wobei diese Werte auch den Schwellenwert für eine Diagnose der Pouchitis abbilden (68). Daher sollten die hier berechneten Patientenzahlen weitestgehend den von der Zulassung vorgegebenen Schweregraden entsprechen.

Die zuvor dargestellte Herleitung entspricht einer Annäherung an die Anzahl der Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, gemäß der bestmöglichen wissenschaftlichen Praxis. Dennoch konnten im ersten Schritt Pouch-OPs wegen zu geringer Fallzahlen innerhalb einzelner DRGs (vgl. 3.2.3) nicht berücksichtigt werden. Der dabei möglichen Unterschätzung stehen im weiteren Verlauf der Herleitung mögliche Überschätzungen gegenüber. So bleibt bei der Herleitung der Prävalenz unberücksichtigt, dass eine prävalente Pouchitis im Krankheitsverlauf abklingen bzw. abheilen kann. Obwohl die Auswirkungen der COVID-19 Pandemie hinsichtlich der Pouch-OPs bisher noch nicht abschließend abschätzbar sind, wurden die für das Jahr 2020 identifizierten Operationszahlen hochgerechnet, um den Einfluss der Pandemie weitestgehend zu nivellieren. Ebenso wurde die Zielpopulation auf Basis der gesamten GKV-Population dargestellt, obwohl davon auszugehen ist, dass vor allem erwachsene Patienten eine Pouch-OP erhielten. Daher kann insgesamt auch eine Überschätzung der bezifferten Patientenzahl in der Zielpopulation an dieser Stelle nicht ausgeschlossen werden.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Vedolizumab	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	nicht belegt	30 (17-42)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

In Deutschland wird von 34 Patienten (Spanne 19-48) in der Zielpopulation ausgegangen. Wendet man den GKV-Anteil (121, 122) in Höhe von 88,2% an, ergeben sich 30 GKV-Versicherte (17-42) in der Zielpopulation.

Vor dem Hintergrund, dass außer Vedolizumab kein Arzneimittel für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen ist, und unter Berücksichtigung der vorgelegten zulassungsrelevanten EARNEST-Studie, die einen sicheren und wirksamen Einsatz von Vedolizumab (Entyvio®) bei Patienten mit chronischer Pouchitis zeigt, ist von einem hohen medizinischen Nutzen der Therapie mit Vedolizumab auszugehen, auch wenn dieser formal im Rahmen des AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz)-Prozesses nicht abgeleitet werden kann.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im

Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2 und 3.3.1 wurde die aktuelle und zur Behandlung von Pouchitis gültige deutsche (S3) und europäische (ECCO) Leitlinie herangezogen. Des Weiteren wurde auf in den Leitlinien erwähnte Quellen zurückgegriffen. Weiterhin wurden zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs Übersichts- und Originalartikel mittels orientierender Recherchen identifiziert. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Zu der Erstellung der Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4 wurde primär auf Informationen aus der deutschen (19) und der europäischen Leitlinie (5) abgestellt. Zur Bestimmung der Zielpopulation in 3.2.4 wurde eine orientierende Literaturrecherche (Pubmed) mit folgenden Stichwörtern und einer „und“-Verknüpfung nach relevanten Artikeln durchgeführt um relevante Publikationen in Deutschland oder Europa für chronische Formen der Pouchitis identifizieren zu können (Stand: 31.01.2022): (pouchitis[Title] AND chronic AND Germany) OR (pouchitis[Title] AND chronic AND Europe). Bei dieser Suche ergaben sich 21 Treffer. Es wurden dabei zwei Treffer eingeschlossen. Publikationen wurden eingeschlossen, wenn Studiendaten zur Prävalenz und Inzidenz von Pouchitis-Patienten mit einer expliziten Benennung des Anteils der Patienten mit therapierefraktärer chronischer Pouchitis aus dem deutschen oder europäischen Raum dargestellt oder referenziert wurden. Dadurch kann die Übertragbarkeit auf die deutsche Zielpopulation weitestgehend sichergestellt werden. Es konnte keine weitere Primärliteratur identifiziert werden, die eine genauere Beschreibung der Zielpopulation im europäischen Raum und somit eine auf die deutsche Population übertragbare Datenbasis liefert.

Die schottische Studie (124) untersuchte dabei unter 139 Patienten mit CU 47 Patienten mit Pouchitis und identifizierte darunter Patienten mit therapierefraktärer chronischer Pouchitis mit einer Inzidenzrate von ~4,2% (n/N=2/47) innerhalb der Studienpopulation. Für die Berechnung der 5-Jahresprävalenz der chronischen Antibiotika-refraktären Pouchitis wurde dies daher als Untergrenze angenommen. Die in Deutschland durchgeführte Studie von Heuschen und

Kollegen (123) beobachtete 210 CU-Patienten nach vorangegangener Pouch-OP von denen 48 Patienten eine Pouchitis entwickelten. Von den Pouchitis-Patienten entwickelten fünf Patienten (10,4%) eine chronische Antibiotika-refraktäre Pouchitis und wurden somit als Obergrenze für die Berechnung der 5-Jahresprävalenz der Zielpopulation angenommen.

Es stehen keine Quellen zur Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre zur Verfügung. Da die durchgeführten Pouch-Operationen in den vergangenen Jahren weitestgehend konstant waren, wird für Deutschland mit einer gleichbleibenden Prävalenz- und Inzidenzrate zwischen 2023 und 2027 gerechnet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Aujnarain A, Mack DR, Benchimol EI. The role of the environment in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013;15(6):326.
2. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: evolutionary concepts in biology, epidemiology, mechanisms and therapy. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29(4):347-9.
3. Herfarth HH, Long MD, Isaacs KL. Use of Biologics in Pouchitis: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49(8):647-54.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Sherman J, Greenstein AJ, Greenstein AJ. Ileal j pouch complications and surgical solutions: a review. *Inflammatory bowel diseases.* 2014;20(9):1678-85.
8. Gionchetti P, Calabrese C, Lauri A, Rizzello F. The therapeutic potential of antibiotics and probiotics in the treatment of pouchitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(9):1175-81.
9. Pardi DS, D'Haens G, Shen B, Campbell S, Gionchetti P. Clinical guidelines for the management of pouchitis. *Inflammatory bowel diseases.* 2009;15(9):1424-31.

10. Ghouri YA, Tahan V, Shen B. Secondary causes of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2020;26(28):3998-4017.
11. Dalal RL, Shen B, Schwartz DA. Management of Pouchitis and Other Common Complications of the Pouch. *Inflammatory bowel diseases.* 2018;24(5):989-96.
12. Liu Z, Song H, Shen B. Pouchitis: prevention and treatment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(5):489-95.
13. Quinn KP, Lightner AL, Faubion WA, Raffals LE. A Comprehensive Approach to Pouch Disorders. *Inflammatory bowel diseases.* 2019;25(3):460-71.
14. 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.
15. Ruseler-van Embden JG, Schouten WR, van Lieshout LM. Pouchitis: result of microbial imbalance? *Gut.* 1994;35(5):658-64.
16. 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.
17. Akiyama S, Rai V, Rubin DT. Pouchitis in inflammatory bowel disease: a review of diagnosis, prognosis, and treatment. *Intest Res.* 2021;19(1):1-11.
18. Parks AG, Nicholls RJ. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *Br Med J.* 1978;2(6130):85-8.
19. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline. AWMF online. 2021;AWMF-Registriernummer: 021-009.
20. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg.* 1995;222(2):120-7.
21. Hurst RD, Molinari M, Chung TP, Rubin M, Michelassi F. Prospective study of the incidence, timing and treatment of pouchitis in 104 consecutive patients after restorative proctocolectomy. *Arch Surg.* 1996;131(5):497-500; discussion 1-2.
22. Marcello PW, Roberts PL, Schoetz DJ, Jr., Collier JA, Murray JJ, Veidenheimer MC. Long-term results of the ileoanal pouch procedure. *Arch Surg.* 1993;128(5):500-3; discussion 3-4.
23. Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, Kelly KA, Pemberton JH. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg.* 1998;85(6):800-3.

24. Sagar PM, Pemberton JH. Ileo-anal pouch function and dysfunction. *Dig Dis.* 1997;15(3):172-88.
25. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, Pemberton JH, Phillips SF. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. *Mayo Clin Proc.* 1994;69(5):409-15.
26. Heuschen UA, Heuschen G, Lucas M, Hinz U, Stern J, Herfarth C. [Pre- and postoperative quality of life of patients with ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis with ileoanal pouch operation]. *Chirurg.* 1998;69(12):1329-33.
27. Lichtenstein GR, Cohen R, Yamashita B, Diamond RH. Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(8):669-77.
28. Mark-Christensen A, Erichsen R, Brandsborg S, Pachler FR, Norager CB, Johansen N, et al. Pouch failures following ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Colorectal Dis.* 2018;20(1):44-52.
29. Mège D, Figueiredo MN, Manceau G, Maggiori L, Bouhnik Y, Panis Y. Three-stage Laparoscopic Ileal Pouch-anal Anastomosis Is the Best Approach for High-risk Patients with Inflammatory Bowel Disease: An Analysis of 185 Consecutive Patients. *J Crohns Colitis.* 2016;10(8):898-904.
30. Annibali R, Oresland T, Hulten L. Does the level of stapled ileoanal anastomosis influence physiologic and functional outcome? *Dis Colon Rectum.* 1994;37(4):321-9.
31. Egan L, D'Inca R, Jess T, Pellino G, Carbonnel F, Bokemeyer B, et al. Non-colorectal intestinal tract carcinomas in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (II). *J Crohns Colitis.* 2014;8(1):19-30.
32. Lohmuller JL, Pemberton JH, Dozois RR, Ilstrup D, van Heerden J. Pouchitis and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg.* 1990;211(5):622-7; discussion 7-9.
33. Mahadevan U, Sandborn WJ. Diagnosis and management of pouchitis. *Gastroenterology.* 2003;124(6):1636-50.
34. Sandborn WJ. Pouchitis: definition, risk factors, frequency, natural history, classification, and public health perspective. *Trends in inflammatory bowel disease therapy* 1996.
35. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, Ormsby AH, Remzi FH, Bevins CL, et al. Endoscopic and histologic evaluation together with symptom assessment are required to diagnose pouchitis. *Gastroenterology.* 2001;121(2):261-7.
36. Shen B, Lashner BA. Diagnosis and treatment of pouchitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2008;4(5):355-61.

37. Gophna U, Sommerfeld K, Gophna S, Doolittle WF, Veldhuyzen van Zanten SJ. Differences between tissue-associated intestinal microfloras of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Microbiol.* 2006;44(11):4136-41.
38. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vazquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe.* 2014;15(3):382-92.
39. Zella GC, Hait EJ, Glavan T, Gevers D, Ward DV, Kitts CL, et al. Distinct microbiome in pouchitis compared to healthy pouches in ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Inflammatory bowel diseases.* 2011;17(5):1092-100.
40. Reshef L, Kovacs A, Ofer A, Yahav L, Maharshak N, Keren N, et al. Pouch Inflammation Is Associated With a Decrease in Specific Bacterial Taxa. *Gastroenterology.* 2015;149(3):718-27.
41. Sinha SR, Haileselassie Y, Nguyen LP, Tropini C, Wang M, Becker LS, et al. Dysbiosis-Induced Secondary Bile Acid Deficiency Promotes Intestinal Inflammation. *Cell Host Microbe.* 2020;27(4):659-70.e5.
42. Schieffer KM, Williams ED, Yochum GS, Koltun WA. Review article: the pathogenesis of pouchitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2016;44(8):817-35.
43. de Vries AB, Janse M, Blokzijl H, Weersma RK. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(6):1956-71.
44. Pavlides M, Cleland J, Rahman M, Christian A, Doyle J, Gaunt R, et al. Outcomes after ileal pouch anal anastomosis in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Crohns Colitis.* 2014;8(7):662-70.
45. Penna C, Dozois R, Tremaine W, Sandborn W, LaRusso N, Schleck C, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 1996;38(2):234-9.
46. Hata K, Ishihara S, Nozawa H, Kawai K, Kiyomatsu T, Tanaka T, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis in ulcerative colitis: Diagnosis, management, risk factors, and incidence. *Dig Endosc.* 2017;29(1):26-34.
47. Barnes EL, Herfarth HH, Kappelman MD, Zhang X, Lightner A, Long MD, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Pouchitis and Pouch-Related Complications in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(8):1583-91 e4.
48. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Brzezinski A, Bennett AE, Lopez R, et al. Risk factors for diseases of ileal pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(1):81-9; quiz 2-3.
49. Fleshner P, Ippoliti A, Dubinsky M, Ognibene S, Vasiliauskas E, Chelly M, et al. A prospective multivariate analysis of clinical factors associated with pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(8):952-8; quiz 887.

50. 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.
51. Tyler AD, Milgrom R, Stempak JM, Xu W, Brumell JH, Muise AM, et al. The NOD2^{insC} polymorphism is associated with worse outcome following ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Gut*. 2013;62(10):1433-9.
52. 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.
53. 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.
54. Weaver KN, Kochar B, Hansen JJ, Isaacs KL, Jain A, Sheikh SZ, et al. Chronic Antibiotic Dependent Pouchitis Is Associated With Older Age at the Time of Ileal Pouch Anal Anastomosis (J-pouch) Surgery. *Crohns Colitis* 360. 2019;1(3):otz029.
55. Wu XR, Ashburn J, Remzi FH, Li Y, Fass H, Shen B. Male Gender Is Associated with a High Risk for Chronic Antibiotic-Refractory Pouchitis and Ileal Pouch Anastomotic Sinus. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(3):631-9.
56. Hashavia E, Dotan I, Rabau M, Klausner JM, Halpern Z, Tulchinsky H. Risk factors for chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a prospective cohort study. *Colorectal Dis*. 2012;14(11):1365-71.
57. Achkar JP, Al-Haddad M, Lashner B, Remzi FH, Brzezinski A, Shen B, et al. Differentiating risk factors for acute and chronic pouchitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(1):60-6.
58. Singh S, Sharma PK, Loftus EV, Jr., Pardi DS. Meta-analysis: serological markers and the risk of acute and chronic pouchitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;37(9):867-75.
59. Araki T, Hashimoto K, Okita Y, Fujikawa H, Kondo S, Kobayashi M, et al. Colonic Histological Criteria Predict Development of Pouchitis after Ileal Pouch: Anal Anastomosis for Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Surg*. 2018;35(2):138-43.
60. Okon A, Dubinsky M, Vasiliauskas EA, Papadakis KA, Ippoliti A, Targan SR, et al. Elevated platelet count before ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis is associated with the development of chronic pouchitis. *Am Surg*. 2005;71(10):821-6.
61. Joelsson M, Benoni C, Oresland T. Does smoking influence the risk of pouchitis following ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis? *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(8):929-33.

62. Merrett MN, Mortensen N, Kettlewell M, Jewell DO. Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38(3):362-4.
63. Shen B. Acute and chronic pouchitis--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(6):323-33.
64. Moskowitz RL, Shepherd NA, Nicholls RJ. An assessment of inflammation in the reservoir after restorative proctocolectomy with ileoanal ileal reservoir. *Int J Colorectal Dis*. 1986;1(3):167-74.
65. Shepherd NA, Jass JR, Duval I, Moskowitz RL, Nicholls RJ, Morson BC. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: pathological and histochemical study of mucosal biopsy specimens. *J Clin Pathol*. 1987;40(6):601-7.
66. Fruin AB, El-Zammer O, Stucchi AF, O'Brien M, Becker JM. Colonic metaplasia in the ileal pouch is associated with inflammation and is not the result of long-term adaptation. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(2):246-53; discussion 53-4.
67. Garcia-Armengol J, Hinojosa J, Lledo S, Roig JV, Garcia-Granero E, Martinez B. Prospective study of morphologic and functional changes with time in the mucosa of the ileoanal pouch: functional appraisal using transmucosal potential differences. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(7):846-53.
68. Shen B, Achkar JP, Connor JT, Ormsby AH, Remzi FH, Bevins CL, et al. Modified pouchitis disease activity index: a simplified approach to the diagnosis of pouchitis. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(6):748-53.
69. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
70. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Delaney CP, Bennett AE, Achkar JP, et al. Comprehensive evaluation of inflammatory and noninflammatory sequelae of ileal pouch-anal anastomoses. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(1):93-101.
71. Shah H, Zazos P. Pouchitis: diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36(1):41-7.
72. Pardi DS, Sandborn WJ. Systematic review: the management of pouchitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;23(8):1087-96.
73. Sandborn WJ. Does the surgical failure rate, increased incidence of pouchitis, and recent findings of dysplasia in pouches deter you from recommending an ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis? *Inflammatory bowel diseases*. 1997;3(3):239-40.
74. Zhu H, Wu XR, Queener E, Kiran RP, Remzi FH, Shen B. Clinical value of surveillance pouchoscopy in asymptomatic ileal pouch patients with underlying inflammatory bowel disease. *Surg Endosc*. 2013;27(11):4325-32.

75. Madden MV, McIntyre AS, Nicholls RJ. Double-blind crossover trial of metronidazole versus placebo in chronic unremitting pouchitis. *Dig Dis Sci.* 1994;39(6):1193-6.
76. Isaacs KL, Sandler RS, Abreu M, Picco MF, Hanauer SB, Bickston SJ, et al. Rifaximin for the treatment of active pouchitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflammatory bowel diseases.* 2007;13(10):1250-5.
77. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2000;119(2):305-9.
78. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut.* 2004;53(1):108-14.
79. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(11):CD001176.
80. Rabbenou W, Chang S. Medical treatment of pouchitis: a guide for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211023376.
81. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Ugolini F, Rossi M, Brigidi P, et al. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 1999;13(6):713-8.
82. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Bennett AE, Lopez R, Brzezinski A, et al. Combined ciprofloxacin and tinidazole therapy in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(4):498-508.
83. Outtier A, Ferrante M. Chronic Antibiotic-Refractory Pouchitis: Management Challenges. *Clin Exp Gastroenterol.* 2021;14:277-90.
84. Díez-Obrero V, Moratalla-Navarro F, Ibáñez-Sanz G, Guardiola J, Rodríguez-Moranta F, Obón-Santacana M, et al. Transcriptome-wide association study for inflammatory bowel disease reveals novel candidate susceptibility genes in specific colon subsites and tissue categories. *J Crohns Colitis.* 2021.
85. Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, Pierangeli F, Laureti S, Morselli C, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2007;25(10):1231-6.
86. Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, Gil A, Camartino G, Huernos S, et al. Budesonide enema in pouchitis--a double-blind, double-dummy, controlled trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2002;16(1):27-34.
87. Takeda Development Center Americas I. Studienprotokoll v5.0: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Entyvio (Vedolizumab IV) in the Treatment of Chronic Pouchitis (EARNEST). Vedolizumab IV 300 mg in the Treatment of Chronic Pouchitis. 2020.

88. Takeda Development (Center Americas ICE, Ltd.). Clinical Study Report - Study Vedolizumab-4004. Stand: 01.06.2021. 2021.
89. Lindgren S, Löfberg R, Bergholm L, Hellblom M, Carling L, Ung KA, et al. Effect of Budesonide Enema on Remission and Relapse Rate in Distal Ulcerative Colitis and Proctitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2002;37(6):705-10.
90. A. Sturm und A. Stallmach, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignaß A, Eehalt R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). AWMF-Registernummer: 021-004. August 2021.
91. Chandan S, Mohan BP, Kumar A, Khan SR, Chandan OC, Kassab LL, et al. Safety and Efficacy of Biological Therapy in Chronic Antibiotic Refractory Pouchitis: A Systematic Review With Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(6):481-91.
92. Kjaer MD, Qvist N, Nordgaard-Lassen I, Christensen LA, Kjeldsen J. Adalimumab in the treatment of chronic pouchitis. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(2):188-93.
93. Verstockt B, Claeys C, De Hertogh G, Van Assche G, Wolthuis A, D'Hoore A, et al. Outcome of biological therapies in chronic antibiotic-refractory pouchitis: A retrospective single-centre experience. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(9):1215-25.
94. Barreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Souto R, Manosa M, Miranda J, Garcia-Sanchez V, et al. Efficacy of infliximab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis: a multicenter study. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(5):812-7.
95. Huguet M, Pereira B, Goutte M, Goutorbe F, Dubois A, Bommelaer G, et al. Systematic Review With Meta-Analysis: Anti-TNF Therapy in Refractory Pouchitis and Crohn's Disease-Like Complications of the Pouch After Ileal Pouch-Anal Anastomosis Following Colectomy for Ulcerative Colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2018;24(2):261-8.
96. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2021.
97. Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: September 2021. 2021.
98. Bertucci Zoccali M, Hyman NH, Skowron KB, Rubin M, Cannon LM, Hurst RD, et al. Exposure to Anti-tumor Necrosis Factor Medications Increases the Incidence of Pouchitis After Restorative Proctocolectomy in Patients With Ulcerative Colitis. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(11):1344-51.
99. Ollech JE, Rubin DT, Glick L, Weisshof R, El Jurdi K, Israel A, et al. Ustekinumab Is Effective for the Treatment of Chronic Antibiotic-Refractory Pouchitis. *Dig Dis Sci*. 2019;64(12):3596-601.

100. Weaver KN, Gregory M, Syal G, Hoversten P, Hicks SB, Patel D, et al. Ustekinumab Is Effective for the Treatment of Crohn's Disease of the Pouch in a Multicenter Cohort. *Inflammatory bowel diseases*. 2018;25(4):767-74.
101. Shen B, Kochhar GS, Rubin DT, Kane SV, Navaneethan U, Bernstein CN, et al. Treatment of pouchitis, Crohn's disease, cuffitis, and other inflammatory disorders of the pouch: consensus guidelines from the International Ileal Pouch Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(1):69-95.
102. Alsafi Z, Snell A, Segal JP. Prevalence of 'pouch failure' of the ileoanal pouch in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2022;37(2):357-64.
103. Lavryk OA, Stocchi L, Hull TL, Gorgun E, Shawki S, Lipman JM, et al. Factors Associated with Long-Term Quality of Life After Restorative Proctocolectomy with Ileal Pouch Anal Anastomosis. *J Gastrointest Surg*. 2019;23(3):571-9.
104. Tulchinsky H, Hawley PR, Nicholls J. Long-term failure after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Ann Surg*. 2003;238(2):229-34.
105. Segal JP, Poo SX, McLaughlin SD, Faiz OD, Clark SK, Hart AL. Long-term follow-up of the use of maintenance antibiotic therapy for chronic antibiotic-dependent pouchitis. *Frontline Gastroenterol*. 2018;9(2):154-8.
106. Moore L, Shen B. Causes of death in patients with Ileal pouch-anal Anastomosis-Experience in subspecialty Pouchitis Clinic. *Inflammatory Bowel Disease*. 2008;Dec; 14.
107. Lepistö A, Luukkonen P, Jarvinen HJ. Cumulative failure rate of ileal pouch-anal anastomosis and quality of life after failure. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(10):1289-94.
108. Turina M, Pennington CJ, Kimberling J, Stromberg AJ, Petras RE, Galandiuk S. Chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis: effect on quality of life. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(4):600-6.
109. Barnes EL, Herfarth HH, Sandler RS, Chen W, Jaeger E, Nguyen VM, et al. Pouch-Related Symptoms and Quality of Life in Patients with Ileal Pouch-Anal Anastomosis. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(7):1218-24.
110. Brown SR, Faiz OD, Fearnhead NS, Kinsman R, Walton PKH. Ileoanal pouch report. *Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2017.
111. Zezos P, Saibil F. Inflammatory pouch disease: The spectrum of pouchitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8739-52.
112. Shen B, Kochhar GS, Kariv R, Liu X, Navaneethan U, Rubin DT, et al. Diagnosis and classification of ileal pouch disorders: consensus guidelines from the International Ileal Pouch Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(10):826-49.

113. Shen B. Pouchitis: what every gastroenterologist needs to know. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(12):1538-49.
114. Dr. Falk Pharma GmbH. Fachinformation Budenofalk Rektalschaum. Stand: Mai 2017.
115. Ferring Arzneimittel GmbH. Fachinformation Cortiment 9 mg Retardtabletten. Stand: Januar 2015.
116. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report. 2021.
117. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Operationen- und Prozedurenschlüssel. Version 2021. Mit Aktualisierung vom 08.12.2020. 2021 [Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2021/>].
118. InEK GmbH – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. InEK DatenBrowser 2020 [Available from: <https://datenbrowser.inek.org/>].
119. Takeda. Excel-Datei zur Berechnung der Zielpopulation. Modul 5. 2022.
120. Destatis - Statistisches Bundesamt. 13% weniger stationäre Krankenhausbehandlungen im Jahr 2020. Pressemitteilung Nr 445 vom 22 September 2021.
121. Destatis - Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland; 2011-2020. 2021.
122. Bundesministerium für Gesundheit. Anzahl der Mitglieder und Versicherten der gesetzlichen und privaten Krankenversicherung in den Jahren 2014 bis 2020. 2021.
123. Heuschen UA, Autschbach F, Allemeyer EH, Zollinger AM, Heuschen G, Uehlein T, et al. Long-term follow-up after ileoanal pouch procedure: algorithm for diagnosis, classification, and management of pouchitis. Dis Colon Rectum. 2001;44(4):487-99.
124. Madiba TE, Bartolo DC. Pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: incidence and therapeutic outcome. J R Coll Surg Edinb. 2001;46(6):334-7.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vedolizumab	Zielpopulation	kontinuierlich; nach Induktionsbehandlung alle 8 Wochen	im ersten Jahr: 8, Folgejahre: 6,5	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ustekinumab	Zielpopulation	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a		
Infliximab	Zielpopulation	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a		
Adalimumab	Zielpopulation	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a		
Budesonid, oral	Zielpopulation	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a		
Budesonid, rektal	Zielpopulation	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a		
Tacrolimus	Zielpopulation	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a		
<p>a: Aufgrund des Off-Label Einsatzes der vom G-BA als geeignete Studienkomparatoren umfassten Therapieoptionen, sind für diese Arzneimittel (zVT) keine zulassungskonformen Behandlungsmodi referenzierbar und umfassen damit patientenindividuelle Therapieschemata nach ärztlicher Maßgabe. Folglich sind die entstehenden Kosten nicht bezifferbar.</p> <p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-14 werden sowohl der zu bewertende Wirkstoff Vedolizumab als auch die vom G-BA als geeignete Studienkomparatoren benannten Arzneimittel (zVT) aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie den Behandlungstagen von Vedolizumab basieren auf der aktuellen Fachinformation.

Die vom G-BA im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant benannten Wirkstoffe weisen keine Arzneimittelzulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet auf. Folglich gibt es auch keine zulassungskonforme Behandlungsempfehlung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Inwiefern in der Off-Label-Behandlung mit den betreffenden Wirkstoffen den Dosierungsempfehlungen für jeweils zugelassene Anwendungsgebiete gefolgt wird, kann nicht abschließend beurteilt werden.

Dies wird ebenfalls durch die Stellungnahme der deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) im Rahmen der G-BA-Beratung unterstützt, welche wiedergibt, dass es weder für die akute noch für die chronische Pouchitis

aufgrund der unzureichenden Datenlage und der lediglich kleinen Fallserien, außer einer oralen oder rektalen Therapie mit Budesonid, keine allgemeingültigen Therapiestandards bzw. keine Indikatoren für weitere Therapien gibt (1).

Es wird angenommen, dass die Therapieentscheidung für einen oder mehrere der vom G-BA als geeignete Studienkomparatoren benannten Wirkstoffe (zVT) sowie hinsichtlich des Behandlungsmodus nach ärztlicher Maßgabe und somit patientenindividuell getroffen wird. Folglich sind die entstehenden Kosten für die Behandlung mit den vom G-BA als geeignete Studienkomparatoren umfassten Wirkstoffen (zVT) nicht anhand Referenzen ermittelbar und somit nicht bezifferbar. Unter der Annahme einer patientenindividuellen Behandlung nach ärztlicher Maßgabe mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist eine Festlegung auch von Kostenspannen nicht mit hinreichender Sicherheit möglich; Es ist jedoch davon auszugehen, dass große Kostenspannen entstehen, vor dem Hintergrund der in der Behandlung der Colitis ulcerosa gegebenen Option einer Dosisescalation für einen relevanten Teil der von der zVT umfassten Arzneimittel gemäß der jeweiligen Fachinformationen (2-4).

Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Vedolizumab

Vedolizumab 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.

Vedolizumab wird in einer Dosis von 300 mg als intravenöse Infusion zur Einleitung der Behandlung verabreicht. Anschließend wird Vedolizumab nach 2 und 6 Wochen und dann alle 8 Wochen intravenös verabreicht (5). Daraus ergibt sich im ersten Jahr eine Behandlungsanzahl von 8 Infusionen pro Patient. Bei Fortsetzung der Behandlung ergeben sich in den folgenden Jahren 6,5 (52/8) Behandlungen (8-wöchiges Behandlungsintervall) pro Patient pro Jahr.

Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom G-BA als geeignete Studienkomparatoren benannten Arzneimittel sind nicht für die Zielpopulation dieses Dossiers zugelassen.

Ustekinumab ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, sowie für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (2).

Infliximab ist zugelassen für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis, für die Behandlung des Morbus Crohn bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen. Weiterhin ist Infliximab indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten sowie zur Behandlung der schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen. Weitere Anwendungsgebiete sind die ankylosierende Spondylitis, Psoriasis-Arthritis sowie die Psoriasis (3).

Adalimumab ist zugelassen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis in Kombination mit Methotrexat, sowie zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis und der Enthesitis-assoziierten Arthritis. Weiterhin ist Adalimumab indiziert für die Behandlung der axialen Spondylitis, der Psoriasis-Arthritis, der Psoriasis sowie der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. Weitere Anwendungsgebiete sind die Hidradenitis suppurativa (Acne inversa), Morbus Crohn bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen, die Behandlung der Colitis ulcerosa bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen und die Behandlung der Uveitis bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (4).

Budesonid Rektalschaum ist zugelassen für die Akutbehandlung der Colitis ulcerosa, die auf das Rektum und das Colon sigmoideum beschränkt ist (6). Orales Budesonid ist zugelassen für die Einleitung der Remission bei erwachsenen Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Colitis ulcerosa, wenn die Behandlung mit 5-ASA nicht ausreicht (7).

Tacrolimus ist zugelassen zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern sowie zur Behandlung der Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweist (8).

Die Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine patientenindividuelle Therapieentscheidung nach ärztlicher Maßgabe.

Bei einer patientenindividuellen Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit oben benannten Arzneimitteln ist davon auszugehen, dass große Kostenspannen entstehen, vor dem Hintergrund der in der Behandlung der Colitis ulcerosa gegebenen Option einer Dosisescalation für Adalimumab und Infliximab gemäß der jeweiligen Fachinformationen.

Budesonid ist bei der Pouchitis eher als Induktionsmedikament, nicht aber als Langzeittherapie der chronischen Pouchitis einzuschätzen. Es ist anzunehmen, dass eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe Budesonid somit nicht als alleinige Therapieoption heranziehen wird, sondern als eine Komponente einer sequenziellen Therapie. Spricht die chronische Pouchitis nicht auf Budesonid an oder rezidiert die Pouchitis nach Absetzen schlägt die S3-Leitlinie weitergehende Therapieansätze vor (9).

Aus diesem Grund ist eine Angabe zum Behandlungsmodus der oben benannten Arzneimittel sowie den daraus entstehenden Kosten für die vorliegende Indikation nicht möglich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vedolizumab	Zielpopulation	Induktion: Woche 0, 2 und 6 Erhaltungstherapie: kontinuierlich; nach Induktionsbehandlung alle 8 Wochen	1. Jahr: 8 Folgejahre: 6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ustekinumab	Zielpopulation		patientenindividuell ^a
Infliximab	Zielpopulation		patientenindividuell ^a
Adalimumab	Zielpopulation		patientenindividuell ^a
Budesonid, oral	Zielpopulation		patientenindividuell ^a
Budesonid, rektal	Zielpopulation		patientenindividuell ^a
Tacrolimus	Zielpopulation		patientenindividuell ^a
<p>a: Aufgrund des Off-Label Einsatzes der vom G-BA als geeignete Studienkomparatoren umfassten Therapieoptionen, sind für diese Arzneimittel (zVT) keine zulassungskonformen Behandlungsmodi referenzierbar und umfassen damit patientenindividuelle Therapieschemata nach ärztlicher Maßgabe. Folglich sind die entstehenden Kosten nicht bezifferbar.</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vedolizumab (Entyvio®)	Zielpopulation	1. Jahr: 8 2. und folgende Jahre: 6,5	300 mg	1. Jahr: 2.400 mg Folgejahre: 1.950mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ustekinumab (Stelara®)	Zielpopulation	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a		
Infliximab (z.B. Remicade®)	Zielpopulation	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a		
Adalimumab (z.B. Humira®)	Zielpopulation	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a		
Budesonid, oral (Cortiment MMX®)	Zielpopulation	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a		
Budesonid, rektal (Budenofalk® Rektalschaum)	Zielpopulation	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a		
Tacrolimus (Advagraf®)	Zielpopulation	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a		
a: Aufgrund des Off-Label Einsatzes der vom G-BA als geeignete Studienkomparatoren umfassten Therapieoptionen, sind für diese Arzneimittel (zVT) keine zulassungskonformen Behandlungsmodi referenzierbar und umfassen damit patientenindividuelle Therapieschemata nach ärztlicher Maßgabe. Folglich sind die entstehenden Kosten nicht bezifferbar.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnungen zum Jahresverbrauch pro Patient basieren auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen des jeweiligen Wirkstoffes und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr.

Zu bewertendes Arzneimittel

Vedolizumab

Für Vedolizumab ergibt die zulassungskonforme Dosierung im Falle eines dauerhaften Ansprechens einen Bedarf von 8 Durchstechflaschen à 300 mg im ersten Jahr und 6,5 Durchstechflaschen à 300 mg in den folgenden Jahren. Daraus folgt ein Verbrauch von 2.400 mg im ersten Jahr und 1.950 mg in den Folgejahren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die gemäß G-BA als geeignete Studienkomparatoren benannten Therapieoptionen sind nicht für die Zielpopulation dieses Dossiers zugelassen und stellen daher den Off-Label Gebrauch dar. Da es sich hierbei um patientenindividuelle Therapien nach ärztlicher Maßgabe handelt, können auch Dosisescalationen sowie sequenzielle Therapien nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund ist eine Angabe zum Jahresverbrauch sowie den daraus entstehenden Kosten für die Zielindikation dieses Dossiers nicht möglich.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Vedolizumab (Entyvio®), N1 (PZN:10272001)	2.532,31 €	2.389,21 € (1,77 € ^a ; 141,33 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Ustekinumab (Stelara®), N1 (PZN:06435992; 11721837)	90 mg: 5.284,67 € 130 mg: 5.284,67 €	4.984,38 € (1,77 € ^a ; 298,52 € ^b)
Infliximab (Remicade®), N2 (PZN:00072181)	100 mg, 5 St.: 3.490,53 €	3.488,76 € (1,77 € ^a)
Adalimumab (Humira®), N3 (PZN:11515256)	40 mg, 6 St.: 2.859,17 €	2.857,40 € (1,77 € ^a)
Budesonid, oral (Cortiment MMX®), N2 (PZN:11008134)	9 mg, 50 St.: 269,05 €	253,01 € (1,77 € ^a ; 14,27 € ^b)
Budesonid, rektal (Budenofalk® Rektalschaum), N2 (PZN:01896949)	2 x 14 Hub: 194,61 €	182,69 € (1,77 € ^a ; 10,15 € ^b)
Tacrolimus (Da iliport®), N3 (PZN:16228722)	5 mg: 1.641,34 €	1.562,04 € (1,77 € ^a ; 77,53 € ^b)
a: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V. b: Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V. Abkürzungen: Pckg: Packung; N: Normgröße; mg: Milligramm; St: Stück; SGB: Sozialgesetzbuch;		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Apothekenabgabepreise wurden der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.02.2022 entnommen (10). Dabei wurden die zum Erreichen des gewünschten Dosierungsschemas günstigsten Packungsgrößen sowie wirtschaftlichsten Arzneimittel berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.3.3). Für festbetragsgebundene Arzneimittel wurden die entsprechenden Festbeträge für die standardisierte Kostenberechnung herangezogen. Die der GKV entstehenden Kosten wurden berechnet unter Berücksichtigung der nach § 130 SGB V Absatz 1 und § 130a Absatz 1 SGB V gültigen Rabatte (Herstellerrabatt mit aktuell 7% auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU), Apothekenrabatt € 1,77).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vedolizumab	Zielpopulation	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfsstufe)	1	1. Jahr: 8 Folgejahre: 6,5
		Infusion, i.v.; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ustekinumab	Zielpopulation	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfsstufe)	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a	
		Infusion, i.v.; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)		
Infliximab	Zielpopulation	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfsstufe)	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a	
		Infusion, i.v.; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)		
Adalimumab	Zielpopulation	entfällt		
Budesonid	Zielpopulation	entfällt		
Tacrolimus	Zielpopulation	entfällt		
a: Aufgrund des Off-Label Einsatzes der vom G-BA als geeignete Studienkomparatoren umfassten Therapieoptionen, sind für diese Arzneimittel (zVT) keine zulassungskonformen Behandlungsmodi referenzierbar und umfassen damit patientenindividuelle Therapieschemata nach ärztlicher Maßgabe. Folglich sind die entstehenden Kosten nicht bezifferbar.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe, Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen (11), ergeben, aufgeführt.

Die Fachinformation zu Vedolizumab beschreibt als Kontraindikationen aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalie-Virus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z. B. die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) (5). Als notwendige GKV-Leistungen können somit diagnostische Verfahren in Frage kommen, die vor der Behandlung mit Vedolizumab die genannten Erkrankungen ausschließen (z. B. Tuberkulin-Test, Anti-Cytomegalie-Virus-Titer-Bestimmung, Blutbild usw.). Da dieselben Infektionen gleichfalls bei den Arzneimitteln der vom G-BA als geeignete Studienkomparatoren benannten Therapieoptionen als Kontraindikationen gelten, sind die damit verbundenen Kosten nicht als zusätzliche Kosten zu sehen und bleiben deshalb in diesem Dossier zur Berechnung der Kosten unberücksichtigt.

Für Adalimumab und Infliximab wird als weitere Kontraindikation mittelschwere bis schwere Herzinsuffizienz angegeben (NYHA III/IV, (3, 4)), bei leichter Herzinsuffizienz (NYHA I/II) wird eine genaue Überwachung vorgeschrieben. Für dieses Dossier wird davon ausgegangen, dass diese Erkrankungen vor einer möglichen Behandlung bekannt sind und deshalb weitere diagnostische Maßnahmen nicht erforderlich sind.

Für Vedolizumab, Ustekinumab und Infliximab entstehen gegebenenfalls Kosten für Infusionsmaterialien (2, 3). Je Infusion, dessen Häufigkeit nicht abschließend bezifferbar ist, fällt eine Infusionspauschale an inkl. etwaiger Kosten für Infusionsmaterialien. Da die Infusionshäufigkeit in den Fachinformationen nicht genau spezifiziert sind, bleiben sie hier unberücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	71,00 €
Infusion, i.v.; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der „Arbeitspreis“ zur Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern wurde dem „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung) – Hilfstaxe“ mit Gültigkeit ab 01. Oktober 2009 und 16. Ergänzungsvereinbarung zum 15. Februar 2021 entnommen. Hierin wird in der Anlage 3 Teil 2 Ziffer 8 festgelegt, dass für die Herstellung einer Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig ist (11). Für die Kostenkalkulationen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung „Infusion“ wurde auf den EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zurückgegriffen (12).

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vedolizumab	Zielpopulation	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1. Jahr: 8 x 71,00 € = 568,00 € Folgejahre: 6,5 x 71,00 € = 461,50 €
		Infusion, i.v.; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	1. Jahr: 8 x 7,55 € = 60,40 € Folgejahre: 6,5 x 7,55 € = 49,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ustekinumab	Zielpopulation	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a
		Infusion, i.v.; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a
Infliximab	Zielpopulation	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a
		Infusion, i.v.; Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a
Adalimumab	Zielpopulation	entfällt	
Budesonid	Zielpopulation	entfällt	
Tacrolimus	Zielpopulation	entfällt	
a: Aufgrund des Off-Label Einsatzes der vom G-BA als geeignete Studienkomparatoren umfassten Therapieoptionen, sind für diese Arzneimittel (zVT) keine zulassungskonformen Behandlungsmodi referenzierbar und umfassen damit patientenindividuelle Therapieschemata nach ärztlicher Maßgabe. Folglich sind die entstehenden Kosten nicht bezifferbar.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr

getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vedolizumab	Zielpopulation	1. Jahr 19.113,68 € Folgejahre: 15.529,87 €	1. Jahr: 60,40 € Folgejahre: 49,08 €	1. Jahr: 568,00 € Folgejahre: 461,50 €	1. Jahr: 19742,08 € Folgejahre: 16.040,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ustekinumab	Zielpopulation	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a			
Infliximab	Zielpopulation	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a			
Adalimumab	Zielpopulation	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a			
Budesonid, oral	Zielpopulation	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a			
Budesonid, rektal	Zielpopulation	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a			
Tacrolimus	Zielpopulation	nicht bezifferbar, Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a			
a: 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 ärztlicher Maßgabe. Folglich sind die entstehenden Kosten nicht bezifferbar.					

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahrestherapieverbrauch pro Patient in Tabelle 3-18 und den Angaben zu den Arzneimittelkosten in Tabelle 3-19 werden die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr sowie die Jahrestherapiekosten inkl. zusätzlicher GKV-Leistungen ermittelt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Vedolizumab

Die empfohlene Dosierung für die Behandlung der chronischen Pouchitis mit Vedolizumab beträgt 300 mg und wird als intravenöse Infusion zur Einleitung der Behandlung, sowie nach 2 und 6 Wochen und danach alle 8 Wochen verabreicht. Für das erste Jahr ergibt sich somit ein Verbrauch von 8 Durchstechflaschen pro Patient, für die Folgejahre ein Verbrauch von 6,5 (52/8) Durchstechflaschen pro Patient pro Jahr. Hieraus ergeben sich für das erste Jahr Arzneimittelkosten in Höhe von 19.113,68 € sowie 15.529,87 € für jedes Folgejahr (Apothekenabgabepreis abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro).

Als zusätzliche GKV-Kosten für ergänzende Leistungen gemäß der Fachinformation von Vedolizumab entstehen pro Patient Kosten für die Zubereitung der Infusion in Höhe von 461,50 € im ersten Behandlungsjahr und 568,00 € im zweiten und jedem nachfolgenden Behandlungsjahr sowie für die Dauer der Gabe der Infusion Kosten in Höhe von 60,40 € (erstes Jahr) bzw. 49,08 € (Folgejahre). Daraus errechnen sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr pro Patient in Höhe von 19.742,08 € im ersten Jahr sowie 16.040,45 € in den Folgejahren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA als zVT nach ärztlicher Maßgabe benannten Therapien sind nicht für die Behandlung in der vorliegenden Indikation zugelassen. Da es sich hierbei um patienten-individuelle Therapien nach ärztlicher Maßgabe handelt, können auch Dosisescalationen sowie sequenzielle Therapien Anwendung finden. Aus diesem Grund ist eine Angabe zum Jahresverbrauch sowie den daraus entstehenden Kosten für die Zielindikation dieses Dossiers nicht möglich.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteil

Vedolizumab ist in der vorliegenden Indikation das einzige zugelassene Arzneimittel und steht grundsätzlich allen Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet zur Verfügung, unter Berücksichtigung der Vorgaben der Fachinformation zur qualitätsgesicherten Anwendung.

Inwiefern weiterhin andere, nicht zugelassene Wirkstoffe zur Behandlung der Zielpopulation eingesetzt werden, liegt im Ermessen des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung patientenindividueller Faktoren. Dabei kann es sich z.B. um Faktoren wie erhaltene Vortherapien oder ggf. vorliegende Kontraindikationen für eine Behandlung mit Vedolizumab handeln. Folglich wird angenommen, dass der Versorgungsanteil von Vedolizumab in der zu bewertenden Indikation unterhalb 100% liegt.

Die Anwendung von Vedolizumab kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen, wobei für das zu bewertende Anwendungsgebiet keine Annahme darüber getroffen werden kann, ob der ambulante oder stationäre Einsatz überwiegen wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der oben dargestellten Überlegungen ist davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten geringer sind als in Abschnitt 3.3.5 dargestellt.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind den Fachinformationen der genannten Arzneimittel sowie der Hilfstaxe entnommen (11). Die Kosten der Arzneimittel sind aus der Lauer-Taxe entnommen, zuletzt abgefragt am 15.02.2022. Die Kostenberechnungen beruhen auf den Angaben aus den Fachinformationen und dem Mikrozensus 2017 bei Dosierungen abhängig vom Körpergewicht oder der Körperoberfläche. Da für alle vom G-BA als geeignete Studienkomparatoren benannten

Arzneimittel keine für die Zielindikation gültigen Dosierungsempfehlungen vorliegen, können im Rahmen dieses Dossiers keine Kostenangaben gemacht werden. Für die Kostenkalkulationen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung „Infusion“ wurde auf den einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zurückgegriffen (12).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie V-uS. Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel §7 Abs. 6 2021-B-227. G-BA-Beratung. 2021.
2. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2021.
3. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2021.
4. Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira 80 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Juni 2021.
5. Takeda Pharma A/S. Fachinformation ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2022.
6. Dr. Falk Pharma GmbH. Fachinformation Budenofalk Rektalschaum. Stand: Mai 2017.
7. Ferring Arzneimittel GmbH. Fachinformation Cortiment 9 mg Retardtabletten. Stand: Januar 2015.
8. Astellas Pharma Europe B. V. Fachinformation Advagraf™ 0,5 mg/1 mg/3 mg/5 mg Hartkapseln, retardiert. Stand 2021.
9. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline. AWMF online. 2021;AWMF-Registriernummer: 021-009.
10. Lauer-Fischer. WEBAPO® InfoSystem LAUER-Taxe Kompetenz Online 2021 [Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>].
11. GKV-Spitzenverband. Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 15. Februar 2021.

12. Kassenärztliche Bundesvereinigung. EBM online-Katalog. Stand: Februar 2022.
[Available from: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Fachinformation zu Vedolizumab (1) benennt folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:

Anwendungsgebiete

Colitis ulcerosa

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

Morbus Crohn

Vedolizumab 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.

Pouchitis

Vedolizumab 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.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa, Morbus Crohn oder Pouchitis verfügt. Den Patienten sollte die Gebrauchsinformation (2) und die spezielle Hinweiskarte (3) ausgehändigt werden.

Dosierung

Colitis ulcerosa

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

Die Behandlung von Patienten mit Colitis ulcerosa sollte abgebrochen werden, wenn bis Woche 10 keine Hinweise auf einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind.

Einige Patienten, bei denen das Ansprechen nachlässt, profitieren möglicherweise von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 300 mg intravenöses Vedolizumab alle 4 Wochen.

Bei Patienten, die auf die Behandlung mit Vedolizumab angesprochen haben, können Kortikosteroide nach der üblichen Vorgehensweise reduziert und/oder abgesetzt werden.

Erneute Behandlung:

Wenn die Therapie unterbrochen wurde und es erforderlich ist, die Behandlung mit Vedolizumab neu zu beginnen, kann eine Verabreichung alle 4 Wochen erwogen werden. In klinischen Studien wurden die Behandlungspausen bis zu 1 Jahr ausgedehnt. Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Vedolizumab wurde die Wirksamkeit ohne erkennbare Zunahme der Nebenwirkungen oder infusionsbedingten Reaktionen zurückgewonnen.

Morbus Crohn

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

Patienten mit Morbus Crohn, die nicht angesprochen haben, profitieren möglicherweise von einer Dosis Vedolizumab in Woche 10. Bei Patienten, die ansprechen, wird die Therapie ab Woche 14 alle 8 Wochen weitergeführt. Bei Patienten mit Morbus Crohn sollte die Therapie nicht weitergeführt werden, wenn bis Woche 14 keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind.

Einige Patienten, bei denen das Ansprechen nachlässt, profitieren möglicherweise von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 300 mg intravenöses Vedolizumab alle 4 Wochen.

Bei Patienten, die auf die Behandlung mit Vedolizumab angesprochen haben, können die Kortikosteroide nach der üblichen Vorgehensweise reduziert und/oder abgesetzt werden.

Erneute Behandlung:

Wenn die Therapie unterbrochen wurde und es erforderlich ist, die Behandlung mit Vedolizumab neu zu beginnen, kann eine Verabreichung alle 4 Wochen erwogen werden. In klinischen Studien wurden die Behandlungspausen bis zu 1 Jahr ausgedehnt. Bei

Wiederaufnahme der Behandlung mit Vedolizumab wurde die Wirksamkeit ohne erkennbare Zunahme der Nebenwirkungen oder infusionsbedingten Reaktionen zurückgewonnen.

Pouchitis

Die empfohlene Dosierung von intravenösem Vedolizumab 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 einem Standard-Antibiotikum (z. B. vierwöchige Gabe von Ciprofloxacin) eingeleitet werden (siehe Abschnitt 5.1).

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

Erneute Behandlung

Es liegen keine Daten zu einer erneuten Behandlung bei Patienten mit Pouchitis vor.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung für ältere Patienten ist nicht erforderlich. populationspharmakokinetische Analysen zeigten keinen Einfluss des Alters.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Vedolizumab wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Dosisempfehlungen können nicht gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vedolizumab bei Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Vedolizumab 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Vor der intravenösen Verabreichung muss es rekonstituiert und weiter verdünnt werden, für Anweisungen siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Vedolizumab 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht. Die Patienten sollten während und nach der Infusion überwacht werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose (TBC), Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z. B. progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Intravenöses Vedolizumab sollte in einer medizinisch professionellen Umgebung verabreicht werden, um möglicherweise auftretende akute Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie, behandeln zu können. Entsprechende Überwachung und medizinische Behandlungsmöglichkeiten müssen bei einer Behandlung mit intravenösem Vedolizumab für eine sofortige Verwendung verfügbar sein. Alle Patienten müssen während jeder Infusion kontinuierlich überwacht werden. Für die ersten 2 Infusionen müssen sie auch für etwa zwei Stunden nach Abschluss der Infusion auf Anzeichen und Symptome einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion überwacht werden. Für alle nachfolgenden Infusionen müssen die Patienten für etwa eine Stunde nach Abschluss der Infusion beobachtet werden.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewandten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

In klinischen Studien wurden infusionsbedingte Reaktionen (IR) und Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, deren Schweregrad in den meisten Fällen mild bis mittelschwer war.

Wenn eine schwere IR, anaphylaktische Reaktion oder andere schwere Reaktion auftritt, muss die Verabreichung von Vedolizumab sofort beendet und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden (z. B. Adrenalin und Antihistaminika).

Wenn eine mild bis mittelschwer ausgeprägte IR auftritt, kann die Infusionsrate verlangsamt oder unterbrochen werden und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Sobald die mild bis mittelschwer ausgeprägte IR nachlässt, kann die Infusion fortgesetzt werden. Bei Patienten mit mild bis mittelschwer ausgeprägter IR auf Vedolizumab in der Anamnese sollten die Ärzte vor der nächsten Infusion eine Vorbehandlung (z. B. mit Antihistaminika, Hydrocortison und/oder Paracetamol) in Betracht ziehen, um die Risiken zu minimieren.

Infektionen

Vedolizumab ist ein Integrin-Antagonist mit selektiver Wirkung im Gastrointestinaltrakt, bei dem keine systemische immunsuppressive Aktivität nachgewiesen wurde.

Die Ärzte sollten das möglicherweise erhöhte Risiko für opportunistische Infektionen oder Infektionen, gegen die der Darm als schützende Barriere dient, kennen. Bei Patienten mit

aktiven, schweren Infektionen darf die Behandlung mit Vedolizumab nicht eingeleitet werden, bis die Infektionen unter Kontrolle sind, und die Ärzte sollten in Betracht ziehen, die Behandlung bei solchen Patienten abzusetzen, bei denen sich während der Langzeitbehandlung mit Vedolizumab eine schwere Infektion entwickelt. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Vedolizumab bei Patienten mit einer kontrollierten chronischen schweren Infektion oder einer Vorgeschichte von wiederkehrenden schweren Infektionen in Betracht gezogen wird. Die Patienten sollten vor, während und nach der Behandlung engmaschig auf Infektionen überwacht werden. Vedolizumab ist bei Patienten mit aktiver Tuberkulose kontraindiziert. Vor Beginn der Behandlung mit Vedolizumab müssen die Patienten nach den lokalen Richtlinien auf Tuberkulose untersucht werden. Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss eine geeignete Behandlung mit Tuberkulostatika unter Einhaltung der lokalen Richtlinien eingeleitet werden, bevor eine Behandlung mit Vedolizumab begonnen wird. Bei Patienten, bei denen unter einer Vedolizumab-Therapie eine Tuberkulose diagnostiziert wird, muss die Vedolizumab-Therapie unterbrochen werden, bis die Tuberkulose-Infektion abgeklungen ist.

Unter Therapie mit einigen Integrin-Antagonisten und einigen systemischen Immunsuppressiva wurde eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) beobachtet, eine seltene und oft tödliche verlaufende opportunistische Infektion, die durch das John Cunningham (JC)-Virus verursacht wird. Durch die Bindung an das $\alpha 4\beta 7$ -Integrin auf Lymphozyten, die in die Darmwand eindringen, übt Vedolizumab eine immunsuppressive Wirkung auf den Darm aus. Bei gesunden Probanden wurden zwar keine systemischen immunsuppressiven Wirkungen nachgewiesen, bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind die systemischen Auswirkungen auf das Immunsystem jedoch nicht bekannt.

Das medizinische Fachpersonal sollte Patienten unter Vedolizumab auf jedes neue Auftreten bzw. jede Verschlechterung von neurologischen Symptomen, die in den Schulungsmaterialien für Ärzte beschrieben werden, überwachen und bei deren Auftreten eine Überweisung an einen Neurologen in Betracht ziehen. Den Patienten muss ein Patientenpass ausgehändigt werden. Wenn PML vermutet wird, muss die Behandlung mit Vedolizumab unterbrochen werden, und wenn sich die Diagnose bestätigt, muss die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.

Krebserkrankungen

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn besteht ein erhöhtes Malignitätsrisiko. Immunmodulatorische Arzneimittel können das Malignitätsrisiko erhöhen.

Vorangegangene und gleichzeitige Behandlung mit Biologika

Für Vedolizumab sind für Patienten, die zuvor mit Natalizumab oder Rituximab behandelt wurden, keine Daten aus klinischen Studien vorhanden. Falls die Anwendung von Vedolizumab in dieser Patientengruppe in Betracht gezogen wird, sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Patienten, die zuvor Natalizumab erhielten, sollten, wennes der klinische Zustand des Patienten zulässt, in der Regel mindestens 12 Wochen warten, bevor eine Therapie mit Vedolizumab eingeleitet wird.

Über die gleichzeitige Anwendung von biologischen Immunsuppressiva mit Vedolizumab stehen keine Daten aus klinischen Studien zur Verfügung. Daher wird die Verwendung von Vedolizumab bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Lebendimpfstoffe und orale Impfstoffe

In einer placebokontrollierten Studie an gesunden Probanden reduzierte eine Einzeldosis von 750 mg Vedolizumab bei Personen, die intramuskulär mit drei Dosen eines rekombinanten Hepatitis-B-Oberflächen-Antigens geimpft wurden, nicht die schützende Immunität gegen Hepatitis-B-Viren. Bei mit Vedolizumab behandelten Patienten wurden nach Einnahme eines oralen Impfstoffes mit inaktivierten Cholera-Bakterien niedrigere Serokonversionsraten beobachtet. Die Auswirkungen auf andere orale oder nasale Impfstoffe sind unbekannt. Es wird empfohlen, allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Vedolizumab alle Impfungen nach den aktuellen Impfeempfehlungen zu verabreichen. Patienten, die mit Vedolizumab behandelt werden, können weiterhin Impfungen mit inaktivierten oder abgetöteten Impfstoffen erhalten. Es gibt keine Daten über Sekundärübertragungen von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die Vedolizumab erhalten. Die Verabreichung von Grippe-Impfstoff sollte per Injektion nach der üblichen klinischen Praxis erfolgen. Andere Lebendvakzine sollten unter der Behandlung mit Vedolizumab nur angewendet werden, wenn der Nutzen eindeutig die Risiken überwiegt.

Die Induktion einer Remission bei Morbus Crohn

Die Induktion der Remission bei Morbus Crohn kann bei einigen Patienten bis zu 14 Wochen dauern. Die Gründe hierfür sind nicht vollständig bekannt, und hängen möglicherweise mit dem Wirkmechanismus zusammen. Dies sollte berücksichtigt werden, insbesondere bei Patienten mit schwerer aktiver Erkrankung, die zuvor nicht mit TNF- α -Antagonisten behandelt wurden.

Die explorativen Subgruppen-Analysen der klinischen Studien weisen für Morbus Crohn darauf hin, dass Vedolizumab bei Patienten ohne gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden weniger wirksam zur Induktion einer Remission bei Morbus Crohn sein könnte, als bei den Patienten, die gleichzeitig Kortikosteroide einnehmen (unabhängig von gleichzeitig verabreichten Immunmodulatoren).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Vedolizumab wurde bei erwachsenen Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn unter gleichzeitiger Behandlung mit Kortikosteroiden, Immunmodulatoren (Azathioprin, 6-Mercaptopurin und Methotrexat) und Aminosalizylaten untersucht. Populationspharmakokinetische Analysen deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung solcher Mittel keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Vedolizumab hatte.

Bei erwachsenen Patienten mit Pouchitis wurde Vedolizumab zusammen mit Antibiotika verabreicht. Die Pharmakokinetik von Vedolizumab bei Patienten mit Pouchitis wurde nicht untersucht.

Die Auswirkungen von Vedolizumab auf die Pharmakokinetik von üblicherweise gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln wurden nicht untersucht.

Impfungen

Lebendimpfstoffe und insbesondere oral verabreichte Lebendimpfstoffe sollten während einer Behandlung mit Vedolizumab nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Gebärfähigen Frauen sollten zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden und diese mindestens 18 Wochen nach der letzten Gabe von Vedolizumab fortzuführen.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Vedolizumab bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität.

Als Vorsichtsmaßnahme soll möglichst eine Anwendung von Vedolizumab während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt deutlich das potenzielle Risiko für die Mutter und den Fötus.

Stillzeit

Vedolizumab wurde in der Muttermilch nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Vedolizumab Auswirkungen auf Säuglinge hat. Die Wirkung von Vedolizumab auf gestillte Säuglinge sowie die Auswirkungen auf die Milchproduktion sind nicht bekannt. In einer reinen Laktationsstudie, in der die Konzentration von Vedolizumab in der Muttermilch von stillenden Frauen mit aktiver Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, die Vedolizumab erhielten, untersucht wurde, betrug die Konzentration von Vedolizumab in der Muttermilch etwa 0,4% bis 2,2% der mütterlichen Serumkonzentration aus früheren Studien mit Vedolizumab. Die geschätzte durchschnittliche Tagesdosis von Vedolizumab, die der Säugling aufnahm, betrug 0,02 mg/kg/Tag, was etwa 21% der körperegewichtsbereinigten durchschnittlichen Tagesdosis der Mutter entspricht.

Beim Einsatz von Vedolizumab sind sowohl der Nutzen der Therapie für die stillende Mutter als auch das potenzielle Risiko für das Kind zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Wirkungen von Vedolizumab auf die menschliche Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien wurden die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität nicht formell untersucht.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vedolizumab hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen, da bei einer kleinen Anzahl der Patienten Schwindel berichtet wurde.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Infektionen (wie Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Influenza und Sinusitis), Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber, Müdigkeit, Husten, Arthralgie.

Infusionsbedingte Reaktionen (mit Symptomen wie Dyspnoe, Bronchospasmus, Urtikaria, Hitzewallungen, Hautausschlag und erhöhter Blutdruck und Herzfrequenz) wurden ebenfalls bei Patienten berichtet, die mit Vedolizumab behandelt wurden.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung der Nebenwirkungen basiert auf Erfahrungen aus den klinischen Studien und bisherigen Erfahrungen nach der Markteinführung und wird nach Organsystemen aufgelistet. Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100 < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000 < 1/100$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-22: Nebenwirkungen von Vedolizumab nach Systemorganklassen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung(en)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Nasopharyngitis
	Häufig	Bronchitis, Gastroenteritis, Infektionen der oberen Atemwege, Grippe, Sinusitis, Pharyngitis
	Gelegentlich	Infektion der Atemwege, Vulvovaginalkandidose, Mundsoor, Herpes zoster
	Sehr selten	Pneumonie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Anaphylaktische Reaktion, Anaphylaktischer Schock
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Parästhesie
Augenerkrankungen	Sehr selten	Verschommenes Sehen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Oropharyngeale Schmerzen, verstopfte Nase, Husten
	Nicht bekannt	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Anale Abszesse, Analfissur, Übelkeit, Verdauungsstörungen, Verstopfung, aufgeblähter Bauch, Blähungen, Hämorrhoiden, Rektale Blutungen ^a
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag, Juckreiz, Ekzem, Erythem, Nachtschweiß, Akne
	Gelegentlich	Follikulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie
	Häufig	Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Muskelschwäche, Müdigkeit, Schmerzen in den Extremitäten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fieber
	Gelegentlich	Reizungen an der Infusionsstelle (einschließlich: Schmerzen und Reizungen an der Einstichstelle), infusionsbedingte Reaktionen, Schüttelfrost, Kältegefühl Infusionsbedingte Reaktion ^a (Asthenie und Brustkorbbeschwerden)
a: Berichtet in der EARNEST-Studie (Pouchitis)		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

In den kontrollierten Studien GEMINI 1 und 2 (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn) kam es bei 4 % der mit intravenösem Vedolizumab behandelten Patienten und bei 3% der mit Placebo behandelten Patienten zu unerwünschten Ereignissen, die vom Prüfarzt als IR definiert wurden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Kein einzelnes unerwünschtes Ereignis, das als IR berichtet wurde, kam mit einer Häufigkeit von über 1% vor. Die meisten IR waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt und führten in <1% zum Abbruch der Studienbehandlung. Die beobachteten IR klangen in Regel ohne oder mit minimaler Intervention nach der Infusion wieder ab. Die meisten infusionsbedingten Reaktionen traten innerhalb der ersten 2 Stunden auf. Bei den Patienten, bei denen infusionsbedingte Reaktionen auftraten, kam es bei den Patienten, die intravenöses Vedolizumab erhielten, zu mehr infusionsbedingten Reaktionen in den ersten zwei Stunden als bei Patienten, die Placebo erhalten hatten. Die meisten Infusionsreaktionen waren nicht schwerwiegend und traten während der Infusion oder innerhalb der ersten Stunde nach Abschluss der Infusion auf.

Bei einem Patienten mit Morbus Crohn wurde während der zweiten Infusion ein schwerwiegendes unerwünschtes IR-Ereignis berichtet (die berichteten Symptome waren Dyspnoe, Bronchospasmus, Urtikaria, Hitzewallungen, Hautausschlag und erhöhter Blutdruck und Herzfrequenz), das mit Absetzen der Infusion und Behandlung mit Antihistaminika und intravenös verabreichtem Hydrocortison erfolgreich behandelt wurde. Bei Patienten, die in Woche 0 und 2 intravenöses Vedolizumab, gefolgt von Placebo erhielten, wurde bei Wiederaufnahme der Behandlung mit intravenösem Vedolizumab nach dem Verlust des Ansprechens kein Anstieg der IR-Häufigkeit beobachtet.

In der kontrollierten EARNEST-Studie (Pouchitis) mit intravenösem Vedolizumab wurden bei 3 von 51 Patienten (5,9%) in der Vedolizumab-Gruppe und bei 2 von 51 Patienten (3,9%) in der Placebogruppe Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich IR, gemeldet. Zu den einzelnen bevorzugten Begriffen gehörten Mundulzeration, Schwellungen, periphere Ödeme, Brustkorbbeschwerden, Asthenie, akute Nierenschädigung, obstruktive Atemwegserkrankung und Hitzewallungen. Alle Ereignisse wurden als leicht bis mittelschwer eingestuft, keines wurde als schwerwiegend angesehen und keines führte zum Abbruch der Studie.

Infektionen

In den kontrollierten Studien GEMINI 1 und 2 (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn) mit intravenösem Vedolizumab betrug die Infektionshäufigkeit 0,85 pro Patientenjahr bei den mit Vedolizumab behandelten Patienten und 0,70 pro Patientenjahr bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die Infektionen umfassten in erster Linie Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis und Infektionen der Harnwege. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit intravenösem Vedolizumab nach Abklingen der Infektion fort.

In den kontrollierten Studien GEMINI 1 und 2 mit intravenösem Vedolizumab betrug die Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen 0,07 pro Patientenjahr bei den mit Vedolizumab behandelten Patienten und 0,06 pro Patientenjahr bei den mit Placebo behandelten Patienten.

Im zeitlichen Verlauf gab es keine signifikante Zunahme der Anzahl von schwerwiegenden Infektionen.

In der kontrollierten EARNEST-Studie (Pouchitis) mit intravenösem Vedolizumab trat nur bei einem von 51 Patienten (2,0%) in der Vedolizumab-Gruppe eine schwere Gastroenteritis-Infektion auf. Der Patient wurde zur Beobachtung ins Krankenhaus eingewiesen, erholte sich von dem Ereignis und durchlief die Studie bis zu deren Ende.

In kontrollierten Studien und der offenen Erweiterungsstudie (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn) mit intravenösem Vedolizumab bei Erwachsenen wurden schwerwiegende Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis (einige mit tödlichem Ausgang), Salmonellen-Sepsis, Listerien-Meningitis und Cytomegalievirus-Colitis berichtet.

In klinischen Studien mit intravenösem Vedolizumab (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn) war die Infektionsrate bei den mit Vedolizumab behandelten Patienten mit einem BMI von ≥ 30 kg/m² höher als bei Patienten mit einem BMI von ≤ 30 kg/m².

In klinischen Studien mit intravenösem Vedolizumab (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn) wurde bei den mit Vedolizumab behandelten Patienten, die vorher eine TNF- α -Antagonisten-Therapie erhalten hatten, eine etwas höhere Inzidenz schwerer Infektionen gemeldet als bei Patienten, die zuvor keine TNF- α -Antagonisten-Therapie erhalten hatten.

Malignität

Insgesamt lassen die bisherigen Ergebnisse aus dem klinischen Programm nicht auf ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen bei einer Behandlung mit Vedolizumab schließen, jedoch war das Auftreten von Krebserkrankungen gering und die langfristige Exposition war begrenzt. Die Langzeituntersuchungen zur Sicherheit dauern noch an.

Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosierungen bis zu 10 mg/kg (etwa das 2,5-Fache der empfohlenen Dosis) intravenös verabreicht. Während der klinischen Studien wurde keine dosislimitierende Toxizität beobachtet.

Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, kanzerogenes Potential, Toxizität gegenüber Reproduktion und Entwicklung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Langzeit-Tierstudien mit Vedolizumab zur Bewertung des kanzerogenen Potenzials wurden nicht durchgeführt, da es keine aussagekräftigen pharmakologischen Modelle für monoklonale Antikörper gibt. In einer pharmakologisch relevanten Art (Cynomolgus-Affen) fanden sich in 13- und 26-wöchigen Toxikologie-Studien keine Anzeichen für Zellhyperplasien oder eine systemische Immunmodulation, die möglicherweise mit der Onkogenese in Verbindung gebracht werden könnte. Darüber hinaus fanden sich in vitro keine Wirkungen von

Vedolizumab auf die Proliferationsrate oder Zytotoxizität einer menschlichen Tumorzelllinie, die $\alpha 4\beta 7$ -Integrin exprimiert.

Spezifische Fertilitätsstudien bei Tieren wurden mit Vedolizumab nicht durchgeführt. In Cynomolgus-Affen ließen sich in einer Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung keine definitiven Schlussfolgerungen über die männlichen Fortpflanzungsorgane ziehen. Angesichts der Tatsachen, dass Vedolizumab bei Affen und Menschen nicht an männliches reproduktives Gewebe bindet und dass eine intakte männliche Fruchtbarkeit bei $\beta 7$ Integrin-Knockout-Mäusen beobachtet wurde, ist nicht zu erwarten, dass Vedolizumab die männliche Fruchtbarkeit beeinträchtigt.

Die Verabreichung von Vedolizumab an trächtigen Cynomolgus-Affen während der meisten Zeit der Trächtigkeit ergab keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung oder eine Wirkung auf die prä- oder postnatale Entwicklung der Nachkommen bis zum Alter von 6 Monaten. Niedrige Konzentrationen ($<300 \mu\text{g/l}$) Vedolizumab wurden 28 Tage postpartum in der Milch von 3 von 11 Cynomolgus-Affen nachgewiesen, die 100 mg/kg Vedolizumab alle 2 Wochen erhielten. Bei Tieren, die 10 mg/kg erhielten, wurde Vedolizumab in der Milch nicht nachgewiesen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die untersuchten und beschriebenen Subgruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei Vedolizumab handelt es sich um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung, was in Abschnitt 4.2 der Fachinformation näher erläutert wird: Die Behandlung mit Vedolizumab sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa, Morbus Crohn oder Pouchitis verfügt. Den Patienten sollte die Gebrauchsinformation und die spezielle Hinweiskarte ausgehändigt werden (siehe Abschnitt 3.4.1).

Des Weiteren ist die Anwendung von Vedolizumab entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet auf erwachsene Patienten beschränkt (1).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die untersuchten und beschriebenen Subgruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein Annex IV zum EPAR liegt nicht vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der RMP (4) führt aus:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines Periodic Safety Update Reports (PSUR) und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist zu gewährleisten, dass vor der Markteinführung allen Ärzten, die Vedolizumab voraussichtlich verschreiben/anwenden werden, ein Informationspaket für Ärzte mit folgenden Inhalten zur Verfügung gestellt wird:

- Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels und Gebrauchsinformation
- Schulungsmaterial für Ärzte
- Patienten-Informationskarte

Die Lehrmaterialien für Ärzte sollten folgende Kernaussagen beinhalten:

- Die komplette medizinische Anamnese des Patienten, einschließlich jeglicher vorausgegangenen oder aktuellen Behandlung mit Biologika, ist zu berücksichtigen.
- Es gibt keine klinischen Studien mit Vedolizumab bei Patienten, die zuvor mit Natalizumab behandelt wurden. Aufgrund des bekannten Risikos für die Entwicklung einer PML bei Patienten, die zuvor Natalizumab erhalten hatten, sollten die Ärzte gewöhnlich 12 Wochen nach der letzten Dosis Natalizumab abwarten, bevor sie eine Behandlung mit Vedolizumab einleiten.
- Mit Vedolizumab behandelte Patienten müssen auf sämtliche neu auftretende oder sich verschlechternde neurologische Anzeichen oder Symptome einschließlich der unten aufgelisteten überwacht werden:
 - Progressive Schwäche auf einer Körperseite oder Bewegungsstörungen der Gliedmaßen
 - Sehstörungen
 - Änderungen im Denken, im Gedächtnis und in der Orientierung, die zu Verwirrung und Persönlichkeitsveränderungen führen
- Bei allen Patienten bei denen neue Anzeichen und Symptome, die auf eine PML hinweisen, auftreten oder sich verschlechtern, sollte in Betracht gezogen werden, sie an ein Zentrum zu überweisen, das für die Diagnose von PML ausgestattet ist.

Die behördlich abgestimmten Informationsmaterialien für Patienten und behandelnde Ärzte liegen vor (3, 5).

Im EU-RMP (4) sind folgende risikominimierende Aktivitäten zusammenfassend beschrieben (Tabelle 3-23).

Tabelle 3-23: Zusammenfassung des Risikomanagementplans (RMP Vers. 7.0 nach Tabelle V.3 Summary of pharmacovigilance activities and risk minimization activities by safety concern)

Sicherheitsbedenken	Risikominierungsaktivität	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Infusionsbedingte Reaktionen inklusive Überempfindlichkeitsreaktionen	<p>Routine Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen, Infusionsbedingte Reaktionen • Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung, Hinweise zur Monitorierung während und nach der Infusion • Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen • Packungsbeilage Abschnitt 2 Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Entyvio verabreicht wird • Packungsbeilage Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchungen im Rahmen der PASS Studie (MLN-0002-401)
Infektionen der oberen Atemwege	<p>Routine Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen • Packungsbeilage Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchungen im Rahmen der PASS Studie (MLN-0002-401)
Infektionen: Gastrointestinale und systemische Infektionen (schwerwiegend und nicht schwerwiegend), gegen die der Darm eine defensive Barriere bildet Andere schwerwiegende Infektionen, inklusive opportunistische Infektionen wie progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)	<p>Routine Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen, Infusionsbedingte Reaktionen • Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Hinweise zur Monitorierung von Infekten und zur PML <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienteninformationskarte • Schulungsmaterial für Ärzte 	<p>Routine Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung unerwünschte Ereignisse und Signal Detektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formular zur Nachverfolgung von PML <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchungen im Rahmen der PASS Studie (MLN-0002-401)
Verwendung während der Schwangerschaft und während der Stillzeit	<p>Routine Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.6, Fertilität Schwangerschaft und Stillzeit 	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominierungsaktivität	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit 	<ul style="list-style-type: none"> Untersuchungen im Rahmen der PASS Studie (MLN-0002-401)
Langzeit Sicherheit	Keine Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> Untersuchungen im Rahmen der PASS Studie (MLN-0002-401) Untersuchungen im Rahmen der Studie MLN0002SC-3030

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die untersuchten und beschriebenen Subgruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 stützen sich auf die Fachinformation zu Vedolizumab, den Annex IID des EPARs zu Vedolizumab, sowie auf den EU-Risk-

Management-Plan zu Vedolizumab. Diese Dokumente wurden von den zuständigen Abteilungen des pharmazeutischen Unternehmers zur Verfügung gestellt.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Takeda Pharma A/S. Fachinformation ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2022.
2. Takeda Pharma A/S. Gebrauchsinformation: Information für Patienten. Entyvio 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Vedolizumab. 2022.
3. Takeda GmbH. Entyvio Vedolizumab. Patienten-Pass. 2020.
4. Takeda Pharmaceutical Company Limited. Eu Risk Management Plan (RMP) for Entyvio (vedolizumab). RMP Version number: 7.0. 2021.
5. Takeda GmbH. Wichtige Sicherheitsinformationen Entyvio Vedolizumab. 2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/ sollte/ soll / muss/ ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels Vedolizumab mit Stand Februar 2022 führt keine ärztlichen Leistungen an, die zwingend erforderlich sind und nicht im aktuell gültigen EBM abgebildet sind (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

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