

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vedolizumab (Entyvio[®])

Takeda GmbH

Modul 3 A

Colitis ulcerosa

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

Stand: 10.07.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
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.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	38
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	50
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	58
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	62
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	63
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	64
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	76
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	76
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	79
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	84
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	85
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	88
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	92
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	94
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	95
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	96
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	96
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	106
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	107
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	107
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	116
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	116
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	117

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet A Colitis ulcerosa.....	9
Tabelle 3-2: Entwicklung der Verordnungen von Adalimumab und Infliximab ((IMS Health, 2013; IMS Health, 2014)).....	12
Tabelle 3-3: Differentialdiagnose von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn nach Baumgart und Sandborn (2007).....	23
Tabelle 3-4: Unterkategorien des Codes K51 „Colitis ulcerosa“ der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10-GM) (DIMDI, 2013).	31
Tabelle 3-5: Einteilung der Krankheitsausdehnung bei Colitis ulcerosa (Silverberg et al., 2005; Dignass et al., 2011).....	32
Tabelle 3-6: Montreal-Klassifikation zur Einteilung der Krankheitsaktivität (nach Stange et al. (2008))	32
Tabelle 3-7: Aktivitätsbeurteilung bei Colitis ulcerosa über den Mayo Score (nach Stange et al. (2008))	34
Tabelle 3-8: Behandlung des akuten Schubes der Colitis ulcerosa.....	42
Tabelle 3-9: Zahlen zur Inzidenz der Colitis ulcerosa in Deutschland	53
Tabelle 3-10: Zahlen zur Prävalenz der Colitis ulcerosa in Deutschland	54
Tabelle 3-11: Administrative Prävalenz der Colitis ulcerosa in Deutschland basierend auf Krankenkassendaten der BARMER GEK und der AOK Hessen	55
Tabelle 3-12: Schätzung der Inzidenzentwicklung der Colitis ulcerosa in Deutschland in den nächsten fünf Jahren	56
Tabelle 3-13: Entwicklung der administrativen Prävalenz (aus ärztlichen Diagnosen kassenärztlicher Abrechnungen ermittelt) der Colitis ulcerosa in den nächsten fünf Jahren basierend auf den Krankenkassendaten der BARMER GEK aus den Jahren 2008 und 2010.....	56
Tabelle 3-14: Schätzung zur Entwicklung der Prävalenz der Colitis ulcerosa in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre.....	57
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	58
Tabelle 3-16: Ableitung der Anzahl der (GKV-versicherten) Patienten in der Zielpopulation	61
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	62
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	79
Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	80

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	84
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	86
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	87
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	87
Tabelle 3-25: Spannen der Jahrestherapiekosten für die GKV auf Patientenebene für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie – Minimal- und Maximalwerte für die Kosten der Erhaltungstherapie	89
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	90
Tabelle 3-27: Nebenwirkungen von Entyvio [®] aus klinischen Studien nach Systemorganklassen	103
Tabelle 3-28: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans, Version 2.2 (Tabelle VI.1.4 (Takeda Pharma A/S, 2014))	109

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Adalimumab (Humira)- und Infliximab (Remicade)-Verordnungen bei niedergelassenen Gastroenterologen (IMS Health, 2013; IMS Health, 2014).....	11
Abbildung 2: Pathophysiologie der Colitis ulcerosa nach Ordas et al. (2012a).	18
Abbildung 3: Lokalisation der Entzündung bei Colitis ulcerosa nach Baumgart und Sandborn (2007).....	24
Abbildung 4: Prädefinierte Kurven der Verlaufsformen der Colitis ulcerosa, jeweils von der Diagnose bis zum 10-Jahres-Follow-up von 373 nicht operierten Patienten aus der Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN)-Kohorte (Solberg et al., 2009)	25
Abbildung 5: Altersspezifischer Anteil an Colitis ulcerosa- oder Morbus Crohn-Erkrankten mit schwerem Verlauf (definiert durch Azathioprin- oder TNF- α -Inhibitor-Gebrauch und Operationen) in den Jahren 2008-2010.....	29
Abbildung 6: Stufenschema zur Behandlung der Colitis ulcerosa (Anmerkung: Die Tabelle enthält die durch die deutsche Leitlinie (Dignass et al., 2011) genannten medikamentösen Therapieoptionen. Einige der Therapieoptionen (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus) sind in Deutschland nicht für die Behandlung der Colitis ulcerosa zugelassen. Andere in Deutschland zugelassene Therapieoptionen (wie z. B. Adalimumab 2012, Golimumab 2013) waren zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung noch nicht für Colitis ulcerosa zugelassen.)	39
Abbildung 7: Therapeutische Strategien zur Behandlung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (Anmerkung: Methotrexat ist nur für den Morbus Crohn relevant. Antibiotika haben generell in der CED-Therapie vor allem einen Stellenwert in der Behandlung von infektiösen Komplikationen.).....	40
Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz der Colitis ulcerosa aus populationsbasierten Studien.....	52
Abbildung 9: Altersspezifische Prävalenz der Colitis ulcerosa in den Jahren 2008-2010.....	54

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-ASA	5-Aminosalizylsäure/ 5-Aminosalizylat
6-MP	6-Mercaptopurin
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
APC	Antigen-präsentierende Zellen
AZA	Azathioprin
CAI	Colitis Activity Index
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (The Committee for Medicinal Products for Human Use)
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
DDD	Defined Daily Dose
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEK	Gmünder Ersatzkasse
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IBSEN	Inflammatory Bowel South-Eastern Norway
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IL	Interleukin
IPAA	Ileale J-Pouch-Anal-Anastomose

Abkürzung	Bedeutung
IR	Infusionsbedingte Reaktionen
MAdCAM-1	Mukosales Adressin Zell-Adhäsions-Molekül-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1)
NYHA	New York Heart Association
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TPMT	Thiopurin-Methyltransferase

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. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. 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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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.

Die Fachinformation von Vedolizumab legt fest:

Vedolizumab ist zugelassen „(...) 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.“ (Takeda, 2014).

Entsprechend werden im Anwendungsgebiet A Colitis ulcerosa zwei Patientengruppen untersucht und die in Tabelle 3-1 angegebenen zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt.

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet A Colitis ulcerosa

Indikationsgebiet	Patientengruppen im Indikationsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie
A Colitis ulcerosa	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Anti-TNF- α -naive Patienten)	TNF- α -Inhibitoren Infliximab, Adalimumab
A Colitis ulcerosa	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Anti-TNF- α -Versager)	TNF- α -Inhibitoren Infliximab, Adalimumab

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vedolizumab im vorliegenden Modul 3A Colitis ulcerosa ist somit die Behandlung mit einem TNF- α -Inhibitor, Infliximab oder Adalimumab, wobei die Darstellung des Zusatznutzens in Modul 4A gegenüber Adalimumab erfolgt.

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. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“, hat am 12.2.2014 stattgefunden (Beratungsanforderung 2013-B-127). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 01.04.2014 festgehalten (G-BA, 2014). Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Vedolizumab im Anwendungsgebiet A Colitis ulcerosa bestimmt:

- „Bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt:
 - > ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab)“

Für diese Patientenpopulation wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie die für Colitis ulcerosa zugelassenen TNF- α -Inhibitoren Adalimumab und Infliximab festgelegt. Golimumab wird aufgrund der bisher sehr kurzen Marktverfügbarkeit nicht als in der praktischen Anwendung bewährt angesehen.

Der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA für diese Patientenpopulation liegt zugrunde, dass für Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, eine patientenindividuelle suffiziente Therapie vorausgesetzt wird.

- „Bei Patienten, die auf einen TNF- α -Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen:
 - > ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab)“

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientengruppe einen TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) festgelegt, da bei Versagen der Therapie mit einem TNF- α -Inhibitor ein Wechsel auf einen anderen TNF- α -Inhibitor oder eine Dosisanpassung vorstellbar ist.

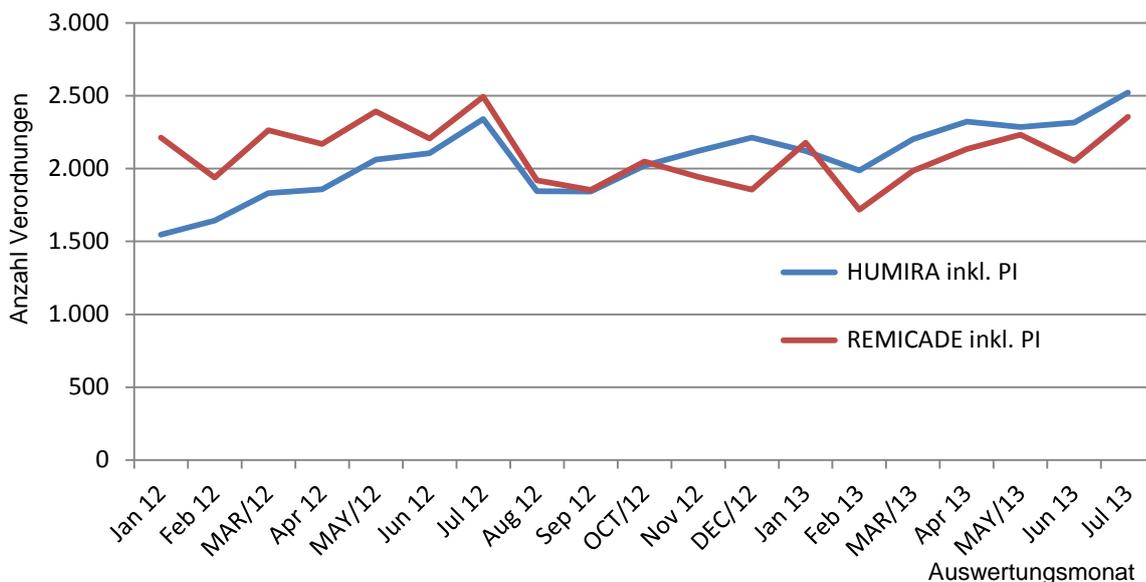
Die Anwendungsgebiete der TNF- α -Inhibitoren setzen voraus, dass die Patienten auf einen vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum (konventionelle Therapie) nicht angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien hatten.

Der G-BA wies Takeda im Beratungsgespräch darauf hin, dass die benannten Wirkstoffe Adalimumab und Infliximab gleichermaßen zweckmäßig für den Nachweis des Zusatznutzens von Vedolizumab im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa sind. Der pharmazeutische Unternehmer kann im Dossier zwischen den TNF- α -Inhibitoren Adalimumab und Infliximab wählen. Es wurde im Beratungsgespräch durch den G-BA ebenfalls darauf hingewiesen, dass es Takeda unbenommen bleibt, zusätzlich Daten zu Golimumab vorzulegen.

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

Die weitere Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa soll im Folgenden hinsichtlich der Relevanz der beiden Wirkstoffe in der gastroenterologischen Versorgung erfolgen.

Eine aktuelle Analyse des Verordnungsverhaltens niedergelassener Gastroenterologen zeigt auf, dass derzeit Adalimumab in der klinischen Praxis gegenüber Infliximab als bevorzugter TNF- α -Inhibitor eingesetzt wird (Abbildung 1) (IMS Health, 2013; IMS Health, 2014).



PI: Parallelimporte

Abbildung 1: Adalimumab (Humira)- und Infliximab (Remicade)-Verordnungen bei niedergelassenen Gastroenterologen (IMS Health, 2013; IMS Health, 2014)

Bei Betrachtung der Verordnungsentwicklung zeigt sich zudem für Adalimumab ein stärkerer Anstieg in den von Gastroenterologen vorgenommenen Verordnungen über 18 % innerhalb der ersten Hälfte des Jahres 2013 verglichen mit dem Vorjahreszeitraum, während die Verordnungen von Infliximab um 6 % abgenommen haben (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Entwicklung der Verordnungen von Adalimumab und Infliximab ((IMS Health, 2013; IMS Health, 2014))

	Wachstum im Vergleich zum Vorjahreszeitraum % ^a	Wachstum gegenüber Vorjahresmonat % ^b
Adalimumab inkl. PI	18 %	8 %
Infliximab inkl. PI	- 6 %	- 5 %
^a Vergleich Januar – Juli 2012 mit Januar – Juli 2013		
^b Vergleich Juli 2012 mit Juli 2013		

PI: Parallelimporte

Neben der Versorgungsrelevanz der zur Auswahl gestellten TNF- α -Inhibitoren Adalimumab und Infliximab wurde die verfügbare Evidenzlage dieser beiden Therapien betrachtet. Da der Nachweis des Zusatznutzens von Vedolizumab auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. (1997) erfolgt, ist die Vergleichbarkeit der einbezogenen klinischen Studien und der eingeschlossenen Patienten eine wesentliche Voraussetzung für den Nachweis des Zusatznutzens. Während Adalimumab sowohl bei Patienten, die noch keinen TNF- α -Inhibitor erhalten hatten (Studie ULTRA 1 (Reinisch et al., 2011), Studie M10-447 (Suzuki et al., 2014), Studie ULTRA 2 (Sandborn et al., 2012)) als auch bei Patienten, die mit TNF- α -Inhibitoren vorbehandelt waren, untersucht wurde (Studie ULTRA 2 (Sandborn et al., 2012)), liegen für Infliximab keine entsprechenden Daten aus Anti-TNF- α -vorbehandelten Populationen vor (Rutgeerts et al., 2005). Demzufolge ist für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager gegenüber Infliximab keine vergleichende Betrachtung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab möglich. Für eine konsistente Darstellung des Zusatznutzens von Vedolizumab bei sowohl Anti-TNF- α -naiven Patienten als auch bei Anti-TNF- α -Versagern wird daher Adalimumab als Komparator ausgewählt.

Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens von Vedolizumab im Modul 4A auf Basis eines indirekten Vergleiches zu Adalimumab geführt.

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 5. 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.

Daten zu Verordnungszahlen wurden einer Studie von IMS Health (im Auftrag von Takeda erstellt) entnommen. Darin ist der Zeitraum Januar 2012 bis Juli 2013 erfasst. Die Studienpublikationen zu Adalimumab und Infliximab in der Indikation Colitis ulcerosa wurden mittels orientierender Literaturrecherchen gefunden.

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] Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E., et al. 1997. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.*, 50, 683-91.
- [2] G-BA 2014. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderungen 2013-B-126; 2013-B-127. Vedolizumab zur Behandlung des Morbus Crohn; Vedolizumab zur Behandlung der Colitis Ulcerosa.
- [3] IMS Health 2013. IMS NPA - Kurzbeschreibung.
- [4] IMS Health 2014. Analyse zu Verordnungen von TNF-alpha-Inhibitoren in gastroenterologischen Praxen in Deutschland.
- [5] Reinisch, W., Sandborn, W. J., Hommes, D. W., et al. 2011. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*, 60, 780-7.
- [6] Rutgeerts, P., Sandborn, W. J., Feagan, B. G., et al. 2005. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*, 353, 2462-76.
- [7] Sandborn, W. J., Van Assche, G., Reinisch, W., et al. 2012. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 142, 257-65.e3.
- [8] Suzuki, Y., Motoya, S., Hanai, H., et al. 2014. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *Journal of gastroenterology*, 49, 283-94.
- [9] Takeda 2014. Fachinformation ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2014.

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.

Die Colitis ulcerosa ist neben dem Morbus Crohn die häufigste chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) (Dignass et al., 2011). Über 300.000 Menschen sind nach aktuellen Schätzungen in Deutschland von CED betroffen, wobei die Häufigkeit der CED in den letzten 20 Jahren zugenommen hat (Bokemeyer, 2007; Baumgart, 2009). Insbesondere junge Menschen erkranken und sind anschließend meist lebenslang betroffen, auch deshalb, weil die derzeit verfügbaren Therapieoptionen limitiert sind (Bokemeyer, 2007; Stallmach et al., 2012). Damit stellen die CED auch ein volkswirtschaftlich nicht zu unterschätzendes Problem dar.

Die Colitis ulcerosa ist eine chronische Erkrankung mit einem schubweisen Verlauf, bei dem Phasen der Remission durch Phasen akuter Schübe unterbrochen werden. Die für die Colitis ulcerosa charakteristische nicht-transmurale, also nicht alle Darmschichten betreffende, Entzündung bleibt auf das Kolon beschränkt und ist derzeit nicht heilbar (Baumgart, 2009; Danese und Fiocchi, 2011). Ihren Ausgang nimmt die Entzündung im Rektum und kann sich kontinuierlich nach proximal ausbreiten (Danese und Fiocchi, 2011).

Die Ursachen und Risikofaktoren, die Diagnose und die Klassifikation der Colitis ulcerosa sowie der natürliche Verlauf der Erkrankung und die daraus resultierende Krankheitslast für die betroffenen Patienten werden im Folgenden dargestellt.

Ursachen und Risikofaktoren

Im Allgemeinen resultieren CED aus einer inadäquaten angeborenen und adaptiven Immunantwort auf kommensale Mikrobiota in genetisch suszeptiblen Individuen (Baumgart, 2009). Bei gesunden Menschen unterscheidet das intestinale Immunsystem zwischen den Mikroorganismen, die im Körper heimisch sind (kommensale Mikroorganismen) und den krankheitserregenden (pathogenen) Mikroorganismen. Gegenüber den kommensalen Mikroorganismen ist der Körper tolerant, während die pathogenen Organismen bekämpft werden. Es erfolgt eine pathogene Immunantwort (Kaser, 2013). Bei CED ist die Toleranz gegenüber den kommensalen Organismen gestört und die Immunantwort erfolgt unabhängig davon, ob pathogene Organismen vorhanden sind oder nicht, wodurch es zu einer chronischen Entzündung des Darms kommt (Kaser et al., 2010).

Die genaue Ätiologie und Pathogenese der Colitis ulcerosa ist noch ungeklärt. Ein komplexes Zusammenspiel von genetischen und immunologischen Faktoren sowie Umwelteinflüsse (Nahrungsbestandteile, bakterielle Antigene) spielen in der Pathogenese eine Rolle (Mudter und Neurath, 2003; Siegenthaler und Blum, 2006).

Die Infiltration entzündlicher Zellen in das Gewebe der Darmmukosa ist charakteristisch für Colitis ulcerosa, wobei aktivierte T-Zellen eine Schlüsselrolle in dem entzündlichen Prozess spielen (Xavier und Podolsky, 2007).

Auf den Kontakt mit einem fremden Antigen reagieren zuerst die zellulären Elemente der nativen Immunantwort mit einer entzündlichen Reaktion. Pro-entzündliche Zytokine und Chemokine (TNF- α , Interleukin (IL)-6 oder -12 und Interferon (IFN)- γ) werden sezerniert (Mudter und Neurath, 2003; Sartor, 2006). Als zweiter Schritt der Immunreaktion wird die adaptive Immunantwort ausgelöst.

Hierbei werden als Ergebnis der gesteigerten Synthese von Zytokinen T-Lymphozyten aus der kapillären und postkapillären Blutbahn in die Darmwand rekrutiert (Monteleone und Caprioli, 2010). T-Lymphozyten werden im Knochenmark erzeugt und in den primären lymphoiden Organen (Thymus) ausdifferenziert. Um die intestinale Entzündungsreaktion zu vermitteln, müssen die T-Lymphozyten zum gastrointestinalen Trakt dirigiert werden (Van Assche und Rutgeerts, 2005). Dieser komplexe Vorgang erfordert die Prozessierung der fremden Antigene durch Makrophagen und dendritische Zellen der Mukosa. Die prozessierten Antigene werden den T-Lymphozyten durch die Antigen-präsentierenden Zellen (APC) an der Zelloberfläche präsentiert (Abbildung 2). Durch die Interaktion mit den APC werden die T-Lymphozyten aktiviert und migrieren dann über die Lymphbahnen zu den Lymphknoten. Dort kommt es als Reaktion auf das stimulierende Antigen zu einer starken Zellteilung (Proliferation), um die Anzahl antigenspezifischer Zellen zu erhöhen. Reife, antigenspezifische T-Lymphozyten wandern dann durch den Blutstrom zurück zum Darm. Diese selektive Rückwanderung der Lymphozyten (das „Homing“) wird durch hochspezifische Interaktionen zwischen Proteinen auf der Oberfläche der Lymphozyten und ihren Liganden auf den endothelialen Zellen der Blutgefäße und Lymphbahnen vermittelt (Mosli et al., 2014).

Die Sequestrierung von T-Lymphozyten aus dem zirkulierenden Blut in die Darmwand erfordert die Interaktion zwischen Kohlenhydrat-Liganden auf der Zelloberfläche und Adhäsionsmolekülen (Selektinen) auf den endothelialen Zellen (siehe auch Modul 2). Durch diese molekularen Interaktionen „rollen“ die spezifisch bindenden T-Lymphozyten entlang der endothelialen Oberfläche (Mosli et al., 2014), währenddessen nicht-bindende T-Lymphozyten im Blutstrom verbleiben.

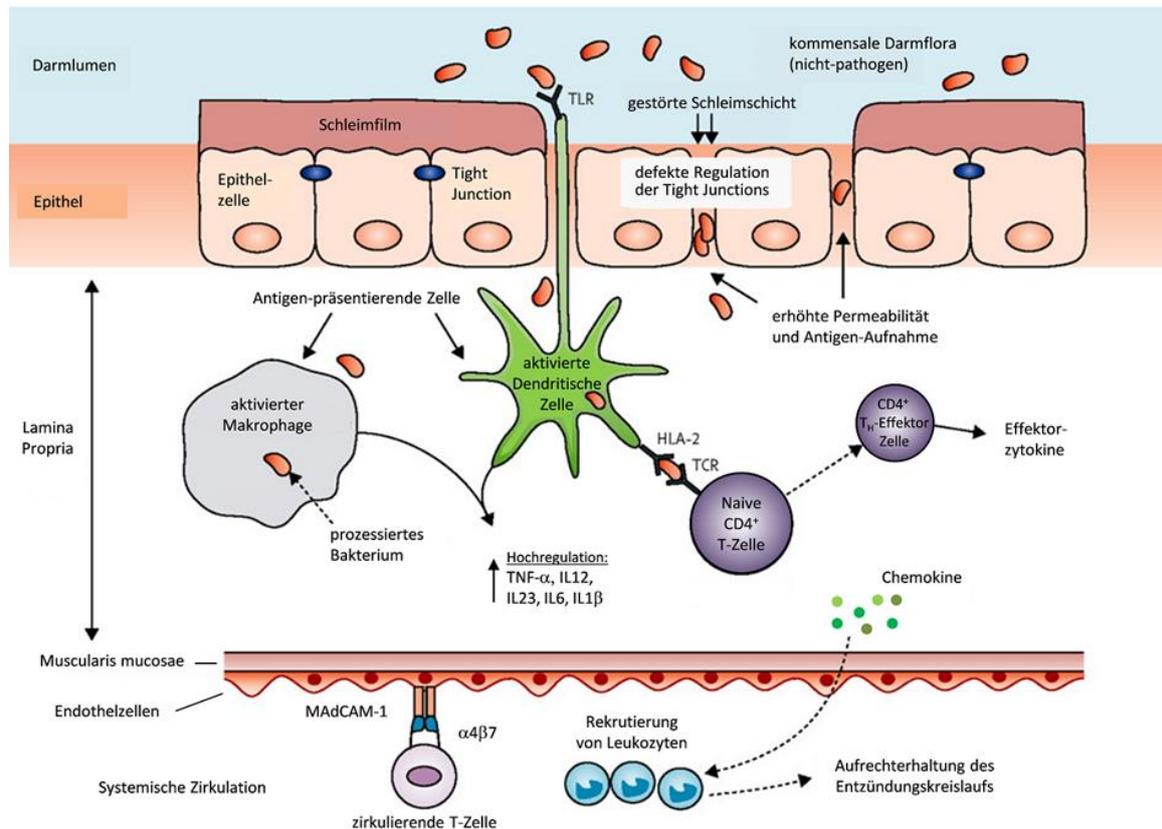
Um aus dem Blutstrom in das Zielgewebe zu migrieren, ist eine feste Bindung der T-Lymphozyten an Moleküle der Immunglobulin-Superfamilie erforderlich, die auf dem Endothel exprimiert werden. Dieser Prozess wird durch heterodimere Proteine auf der Oberfläche der T-Lymphozyten, den Integrinen, ermöglicht, die als Antwort auf die pro-inflammatorischen Zytokine hochreguliert werden. Integrine bestehen aus den beiden

transmembranären Glycoproteinuntereinheiten α und β , die spezifisch an die endothelialen Zelladhäsionsmoleküle (cell adhesion molecules, CAM) binden (Mosli et al., 2014).

Wichtige Moleküle der Leukozyten-Migration sind das Leukozytenfunktion-assoziierte Antigen-1 (leukocyte function associated antigen-1, LFA-1 oder $\alpha_L\beta_2$) und die beiden α_4 -Integrine $\alpha_4\beta_1$ und $\alpha_4\beta_7$. Auf Lymphozyten wird überwiegend das α_4 -Integrin exprimiert, das mit Adressinen des Endotheliums interagiert. Das $\alpha_4\beta_1$ -Integrin bindet an das vaskuläre Zelladhäsionsmolekül-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), das $\alpha_4\beta_7$ -Integrin bindet an das mukosale Adressin-Zelladhäsionsmolekül-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1) (Van Assche und Rutgeerts, 2005). MAdCAM-1 wird gewebespezifisch auf Endothelien der intestinalen Mukosa sowie auf darmassoziiertem lymphatischem Gewebe exprimiert (Briskin et al., 1997). Daher stellt die über MAdCAM-1/ $\alpha_4\beta_7$ -vermittelte Adhäsion einen gewebe selektiven Homing-Mechanismus für den gastrointestinalen Trakt und das assoziierte Gewebe dar (Briskin et al., 1997; Van Assche und Rutgeerts, 2005; Monteleone und Caprioli, 2010). Nach Bindung der Leukozyten an das Endothelium erfolgt, vermittelt über die Adhäsionsmoleküle, die Migration in das Gewebe (Diapedese) (Mosli et al., 2014).

Nach Infiltration des Gewebes produzieren die T-Zellen fortgesetzt Entzündungsmediatoren (Chemokine, Zytokine), was wiederum zu einer verstärkten und andauernden Aktivierung der T-Lymphozyten führen kann (Hanauer, 2006). Daraus ergibt sich vermutlich ein Kreislauf, der das chronische Erscheinungsbild dieser Erkrankung bedingt. Ein Eingriff an dieser Stelle der Entzündungskaskade ermöglicht eine nachhaltige Unterbrechung der anhaltenden Entzündungsreaktion.

Die charakteristischen Gewebeschädigungen finden sich vor allem in den Bereichen, die stark mit aktivierten T-Zellen infiltriert sind (Monteleone und Caprioli, 2010). Der programmierte Zelltod (Apoptose) nach der T-Zell-Aktivierung dient dazu, die Homöostase aufrecht zu erhalten und eine überschießende Immunreaktion zu verhindern. T-Zellen von Patienten mit CED weisen im Vergleich zu Nichterkrankten allerdings eine erhöhte Schwelle für das Auslösen einer Apoptose auf, wodurch die Akkumulation von T-Zellen in der Darmmukosa zusätzlich verstärkt wird (Mudter und Neurath, 2007).



CD: Unterscheidungsgruppen (cluster of differentiation), TLR: Mustererkennungs-Rezeptor (Toll-like receptor), HLA: humanes Leukozytenantigen, TCR: T-Zell Rezeptor, IL: Interleukin, TNF- α : Tumornekrosefaktor- α , T_H: T-Helfer, MAdCAM-1: Mukosales Adressin-Zelladhäsionsmolekül-1.

Abbildung 2: Pathophysiologie der Colitis ulcerosa nach Ordas et al. (2012a).

Eine Störung der Tight Junctions (engl. für „dichte Verbindung“, in deutscher Literatur auch „Schlussleiste“, schmale Bänder an Epithelzellen) und des Schleimfilms der Epithelschicht verursacht eine erhöhte Permeabilität des Darmepithels, was zu einer erhöhten Aufnahme luminaler Antigene führt. Makrophagen und dendritische Zellen (angeborene Immunzellen) verändern über die Erkennung von nicht-pathogenen Bakterien (kommensale Darmflora) mittels TLR ihren funktionellen Status von einem tolerogenen zu einem aktivierten Phänotyp. Die Aktivierung stimuliert die Produktion pro-entzündlicher Zytokine (z. B. TNF- α , IL-12, -23, -6 und -1 β). Nach der Verarbeitung der Antigene präsentieren die Makrophagen und dendritischen Zellen diese Antigene den naiven CD4-T-Lymphozyten, wodurch die Differenzierung in T_H-Effektor-Zellen und deren Produktion von Effektor-Zytokinen eingeleitet wird. Zirkulierende T-Zellen, die Integrin- $\alpha_4\beta_7$ exprimieren, binden über MAdCAM-1, dessen Expression im entzündeten Darm erhöht ist, an Endothelzellen der intestinalen Mikrovaskulatur, was zu einer erhöhten Aufnahme darmspezifischer T-Zellen in der Lamina propria führt. Eine Hochregulation inflammatorischer Chemokine führt zur Rekrutierung zirkulierender Leukozyten, was den Kreislauf der Entzündung fortsetzt.

Es wird angenommen, dass sich die überzogene Immunantwort gegen die körpereigenen Mikroorganismen bei Menschen entwickelt, die genetisch vorbelastet und bestimmten Umwelteinflüssen ausgesetzt sind, welche das Einsetzen bzw. die Reaktivierung der Erkrankung herbeiführen (Sartor, 2006). Die Ursachen von Colitis ulcerosa sind allerdings noch nicht vollständig geklärt.

Die genetische Komponente zeigt sich durch das gehäufte Auftreten von Colitis ulcerosa bei nahen Familienangehörigen (Kaser, 2013) und eine positive Familienanamnese ist ein eindeutiger Risikofaktor für die Entstehung einer Colitis ulcerosa (Loftus, 2004; Carbonnel et al., 2009). Um mit CED assoziierte Gene zu identifizieren, wurden genomweite Assoziationsstudien (GWAS) durchgeführt, die bereits 163 potentielle Genloci identifiziert haben. Insgesamt sind 23 Genloci ausschließlich mit Colitis ulcerosa assoziiert, während zwei Drittel der Genloci sowohl für Morbus Crohn als auch für Colitis ulcerosa charakteristisch sind (Jostins et al., 2012).

Verschiedene Umweltfaktoren werden als Auslöser der Colitis ulcerosa diskutiert. Grundsätzlich scheinen Veränderungen des Lebensstils seit dem Ende des zweiten Weltkriegs eine Rolle für die Entwicklung der CED und damit der Colitis ulcerosa zu spielen. Diese beinhalten eine mögliche Veränderung der Darmflora durch veränderte Essgewohnheiten und Nahrungsmittelaufbereitung und –aufbewahrung. Auch die im letzten Jahrhundert deutlich verbesserte Hygiene könnte bei der Auslösung der Colitis ulcerosa eine Rolle spielen. Bestimmte Infektionen, wie z. B. perinatale Infektionen, Masern und Infektionen mit Mykobakterien sowie Medikamenteneinnahme (Antibiotika, Antirheumatika, orale Kontrazeptiva) werden ebenfalls als auslösende Faktoren diskutiert. Bevölkerungsgruppen mit höherem sozialem Status scheinen stärker von Colitis ulcerosa betroffen zu sein, wobei auch hier die hygienischen Verhältnisse und der Lebensstil (sitzende Tätigkeit, mangelnde Bewegung, Essgewohnheiten) eher eine Rolle spielen könnten als die soziale Zugehörigkeit (Carbonnel et al., 2009). Ein weiterer Faktor könnte sein, dass kulturell und finanziell bedingte Hindernisse die Diagnose bei sozial schwächeren Patienten erschweren und die Vergleichbarkeit von Daten unterschiedlicher ethnischer Gruppen einschränken können (Timmer, 2009).

Solche Unterschiede in den sozialen und hygienischen Verhältnissen und damit im Lebensstil könnten auch die beobachteten geografischen Unterschiede (Nord-Süd-Gefälle sowie ein weniger prominentes West-Ost-Gefälle) und die teilweise beobachteten ethnischen Unterschiede erklären, da nicht in allen Ländern die gleichen Standards und Lebensgewohnheiten herrschen (Loftus, 2004; Carbonnel et al., 2009). Colitis ulcerosa tritt verstärkt in Ländern mit einem westlichen Lebensstil auf und entwickelt sich vermehrt in Ländern, die den westlichen Lebensstil adaptieren. Ein geringeres diagnostisches Bewusstsein und Verwechslungen mit infektiösen Durchfällen in den weniger entwickelten Ländern könnten diese Daten möglicherweise verzerren. Studien zeigten jedoch bei Einwanderern aus Südasien und ihren Nachkommen in Großbritannien ein erhöhtes Risiko an Colitis ulcerosa zu erkranken als die Normalbevölkerung, obwohl CED in Südasien grundsätzlich selten sind (Loftus, 2004).

Belastende Lebensereignisse, psychologischer Stress und psychische Störungen sind nicht ursächlich für die Entstehung von Colitis ulcerosa. Jedoch können subjektive Stressbelastungen und affektive Störungen einen negativen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung haben (Dignass et al., 2011).

Die Durchführung einer Appendektomie hat auf die Entwicklung einer Colitis ulcerosa einen protektiven Effekt (Loftus, 2004; Carbonnel et al., 2009; Danese und Fiocchi, 2011).

Aktives Rauchen hat bei Colitis ulcerosa einen protektiven Effekt auf die Entwicklung und den Schweregrad der Erkrankung (Mahid et al., 2006; Hoffmann et al., 2008; Dignass et al., 2011). Ex-Raucher haben dagegen ein 70 % höheres Risiko, eine Colitis ulcerosa zu entwickeln. Diese weist häufiger einen refraktären und ausgedehnten Verlauf auf, auch im Vergleich zu Patienten, die nie geraucht haben (Beaugerie et al., 2001; Birrenbach und Bocker, 2004; Dignass et al., 2011).

Diagnostik

Typische Symptome bei CED sind chronische Durchfälle, ggf. mit Blut-, Schleim und Eiterbeimengungen, abdominelle Schmerzen, erhöhte Stuhlfrequenz und eine verringerte Konsistenz des Stuhls sowie schmerzhafter Stuhldrang (Sands, 2004). Weiterhin kommt es bei CED aufgrund der durch die gastrointestinalen Ulzerationen bedingten Malabsorption teilweise zu Gewichtsverlust und Mangelzuständen sowie aufgrund der den gesamten Organismus betreffenden Entzündungsreaktion zu Fieber und Abgeschlagenheit, der sogenannten Fatigue. Diese Symptome können aber auch durch andere Erkrankungen verursacht werden. Infektionen mit Bakterien, Viren, Pilzen oder Parasiten können ebenfalls eine Kolitis oder Enterokolitis auslösen und auch nichtinfektiöse entzündliche, toxische, maligne und vaskuläre Ursachen müssen ausgeschlossen werden (Baumgart und Sandborn, 2007).

Patienten mit unklaren gastrointestinalen Symptomen suchen häufig erst nach mehreren Wochen oder Monaten einen Arzt auf (Stange et al., 2008). Die weitere Diagnosestellung gestaltet sich komplex, da die Erkrankung häufig schleichend beginnt und sehr diverse Symptome auftreten. Es kann unter Umständen mehrere Jahre dauern, bis die endgültige Diagnose gestellt ist (Stallmach et al., 2012; Beigel, 2013). In einer Fragebogen-basierten deutschen Auswertung von 591 CED-Patienten (43 % mit Colitis ulcerosa) im Zeitraum März 2012 bis Juni 2013 wurde die Diagnose für CED in 28 % der Fälle erst mehr als 18 Monate nach Auftreten der ersten Symptome gestellt. 37 % der Patienten erhielten die Diagnose erst nach mehr als sechs Arztbesuchen und bei 46 % der Patienten wurde die Diagnose erst im Krankenhaus nach stationärer Aufnahme und nicht beim behandelnden Arzt gestellt (Howaldt und Borchardt, 2013).

Um jedoch eine optimale Therapiestrategie zu entwickeln, sollte die Diagnose, einschließlich Ausdehnung und Schweregrad der Erkrankung, zügig etabliert werden. (Dignass et al., 2011; Beigel, 2013). Einen Goldstandard für die Diagnostik bei Colitis ulcerosa gibt es nicht. Die Diagnosestellung basiert auf einer Kombination typischer Befunde aus Anamnese, bildgebenden Verfahren, labor-chemischen sowie endoskopischen und histopathologischen

Untersuchungen (Dignass et al., 2011). Die endoskopische Beurteilung ist wichtig, da neben einem Abklingen der Symptomatik auch die Heilung der Schleimhaut (Mukosaheilung) von Bedeutung für eine nachhaltige Verbesserung der Erkrankung (Remission) ist. Colitis ulcerosa-Patienten mit Mukosaheilung haben insgesamt eine bessere Prognose und die Mukosaheilung ist mit niedrigeren Rückfall-, Hospitalisierungs- und Operationsraten sowie einem reduzierten Krebsrisiko assoziiert (Peyrin-Biroulet et al., 2011).

Zunächst gilt es bei der Diagnosestellung, eine CED zu identifizieren und von anderen möglichen Erkrankungen abzugrenzen, in einem zweiten Schritt wird anschließend zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn differenziert (Sands, 2004).

Patienten mit unklaren abdominellen Schmerzen mit oder ohne Durchfälle sollten daher zunächst einer detaillierten Anamnese und einer körperlichen Untersuchung unterzogen werden. Dabei sollte ausführlich nach Art und Beginn der Symptome gefragt und eine Reiseanamnese zum Ausschluss von potentiellen gastrointestinalen Infektionen gemacht werden.

Nahrungsunverträglichkeiten wie z. B. Laktose- und Fruktoseintoleranzen sollten als mögliche Ursachen für die Symptome abgeklärt werden. Kontakte mit Personen mit infektiösen Durchfallerkrankungen sollten erfragt werden, um infektiöse Ursachen auszuschließen. Weiterhin sollte die Medikamenteneinnahme der Patienten ermittelt werden, da bestimmte Medikamente (z. B. Antirheumatika und Antibiotika) die Entwicklung von CED beeinflussen können.

Anamnese und Untersuchungen sollten weiterhin extraintestinale Manifestationen, perianale Abszesse, Fisteln und Analfissuren, auch in der Vergangenheit, erfassen, um Differentialdiagnosen wie das Reizdarmsyndrom auszuschließen sowie innerhalb der CED die Colitis ulcerosa von Morbus Crohn zu unterscheiden (s. Abschnitte Abgrenzung Colitis ulcerosa und Morbus Crohn und Abgrenzung vom Reizdarmsyndrom).

Auch der Raucherstatus sollte aufgenommen werden, da das Rauchen die Entwicklung der CED unterschiedlich beeinflusst (s. Abschnitt Ursachen und Risikofaktoren).

Da genetische Faktoren eine Rolle bei der Entwicklung der entzündlichen Darmerkrankungen spielen, sollte ebenfalls eine Familienanamnese erfolgen (s. Abschnitt Ursachen und Risikofaktoren), eine genetische Diagnostik ist möglich.

Neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung können Labordiagnostik und Stuhl Diagnostik sowie bildgebende und endoskopische Verfahren verwendet werden, um andere Erkrankungen auszuschließen, die Diagnose Colitis ulcerosa eindeutig zu stellen und eine geeignete Therapie einzuleiten. (Dignass et al., 2011; Beigel, 2013).

Differentialdiagnostik

Abgrenzung vom Reizdarmsyndrom

Eine Abgrenzung zum Reizdarmsyndrom sollte erfolgen, da die Symptome denen der Colitis ulcerosa sehr ähnlich sein können. Beispielsweise ist die Besserung abdomineller Schmerzen nach dem Stuhlgang sowie der Wechsel zwischen Obstipation und Durchfällen in beiden Erkrankungen bekannt. Beim Reizdarmsyndrom treten wie bei der Colitis ulcerosa häufig chronische Durchfälle mit Schleimbeimengungen auf, blutige Stühle sind allerdings selten (Beigel, 2013).

Beim Reizdarmsyndrom kommt es nicht zu Gewichtsverlust, Fieber und extraintestinalen Manifestationen, und auch Laborwertveränderungen sind nicht zu erwarten (Beigel, 2013). Bei Colitis ulcerosa werden pro-entzündlichen Zytokine und Chemokine verstärkt ausgeschüttet (Hanauer, 2006), die bei einem akuten Schub auch die Blutbahn erreichen und so systemische Reaktionen wie Fieber und Übelkeit auslösen und zu charakteristischen Laborwertveränderungen führen. Auch die extraintestinalen Manifestationen sind auf die systemische Natur der Colitis ulcerosa zurückzuführen (Danese et al., 2005) und treten daher beim Reizdarmsyndrom nicht auf.

Colitis ulcerosa-Patienten nehmen an Gewicht ab, da der entzündete Darm in seiner Resorptionsleistung eingeschränkt ist und es durch den starken Durchfall zu Nährstoffverlusten kommt. Reizdarmpatienten zeigen hingegen keine Ulzerationen und die Resorptionsfähigkeit des Darms ist nicht beeinträchtigt. Für eine abschließende Differenzierung werden daher zumeist bildgebende oder endoskopische Verfahren herangezogen (Schröder et al., 2007). Alternativ können auch bestimmte fäkale Biomarker, z. B. Calprotectin, für eine Unterscheidung zwischen CED und Reizdarmsyndrom bestimmt werden (Schröder et al., 2007; Schoepfer et al., 2008; Dignass et al., 2011).

Abgrenzung der Colitis ulcerosa von Morbus Crohn

Die Abgrenzung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn kann schwierig oder bisweilen sogar unmöglich sein. Bei etwa 10 % der Patienten ändert sich die Diagnose innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung von Colitis ulcerosa zu Morbus Crohn. Ist eine Abgrenzung zwischen den beiden Erkrankungen nicht möglich, wird von einer unklassifizierbaren Kolitis bzw. einer „Colitis indeterminata“ gesprochen (Dignass et al., 2011).

Obstipation, schmerzhafter Stuhldrang sowie rektale Blutungen weisen auf eine Colitis ulcerosa hin, Dünndarmbefall oder Befall des oberen Gastrointestinaltrakts treten hingegen nur bei Morbus Crohn auf. Patienten mit Colitis ulcerosa berichten dabei zumeist über abdominelle Beschwerden in Form von Schmerzen unmittelbar vor und während der Darmentleerung, während diese Beschwerden bei Patienten mit Morbus Crohn in der Regel unabhängig von der Darmentleerung auftreten. Eine transmurale Entzündung der Darmschleimhaut liegt nur bei Morbus Crohn vor (Sands, 2004; Baumgart und Sandborn, 2007). Bei nicht eindeutig zu klassifizierender Erkrankung sollte zum Ausschluss eines Morbus Crohn der mittlere und obere Gastrointestinaltrakt untersucht werden (Dignass et al., 2011).

In Tabelle 3-3 werden die differentialdiagnostischen Faktoren zur Unterscheidung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn gegenübergestellt.

Tabelle 3-3: Differentialdiagnose von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn nach Baumgart und Sandborn (2007)

	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn
Klinische Faktoren		
Hämatochezie (Auftreten frischen Blutes im Stuhl)	häufig	selten
Abgang von Schleim oder Eiter	häufig	selten
Dünndarmbefall	nein (außer bei Backwash-Ileitis)	ja
Beeinträchtigung des oberen Gastrointestinaltrakts	nein	ja
Abdominelle Raumforderung	selten	manchmal im rechten unteren Quadranten
Extraintestinale Manifestationen	häufig	häufig
Dünndarmverschluss	selten	häufig
Dickdarmverschluss	selten	häufig
Fisteln und perianale Erkrankungen	nein	häufig
Biochemische Faktoren		
Anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper	häufig	selten
Anti-Saccharomyces cerevisiae-Antikörper	selten	häufig
Pathologische Faktoren		
Transmurale Entzündung der Mukosa	nein	ja
Deformierte Analkrypten	ja	ungewöhnlich
Kryptitis und Analkriptenabszesse	ja	ja
Granulome	nein	ja
Fissuren und Skip-Läsionen	selten	häufig

Ausmaß und natürlicher Verlauf der Erkrankung

Nach der Diagnosestellung erfolgt eine Einteilung der Colitis ulcerosa nach Ausmaß und Aktivität. Die Ausbreitung und die Aktivität der Erkrankung sollten bestimmt werden, bevor eine Entscheidung über die Art der Behandlung getroffen werden kann (Travis et al., 2008).

Die Entzündung beginnt bei Colitis ulcerosa im Rektum und breitet sich unterschiedlich weit im Kolon aus (Dignass et al., 2011). Demnach wird eine reine Enddarmrentzündung, die Proktitis, von einer Linksseitenkolitis, einer über die sogenannte linke Flexur reichenden ausgedehnten Kolitis, und einer Pankolitis, die den gesamten Dickdarm betrifft, unterschieden

(Silverberg et al., 2005; Dignass et al., 2011) (Abbildung 3). Bei einigen wenigen Patienten kann sich durch Übertreten entzündlichen Exsudats aus dem Kolon in das terminale Ileum auch dort eine Entzündung entwickeln, man spricht hier von einer „Backwash-Ileitis“ (Baumgart, 2009).

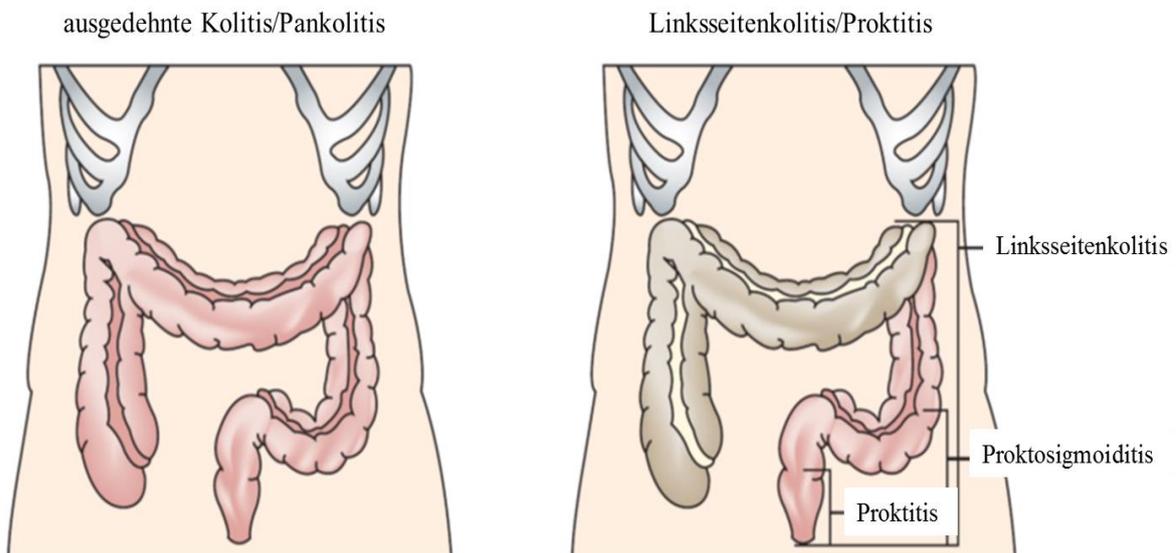


Abbildung 3: Lokalisation der Entzündung bei Colitis ulcerosa nach Baumgart und Sandborn (2007)

Natürlicher Verlauf der Erkrankung

Eine Colitis ulcerosa beginnt typischerweise schleichend. Der weitere Verlauf der Erkrankung ist charakterisiert durch Episoden von Krankheitsschüben, die sich mit Phasen der Remission, welche durch die Abwesenheit von Symptomen sowie von Zeichen einer aktiven Entzündung gekennzeichnet sind, abwechseln (Danese und Fiocchi, 2011; Dignass et al., 2011). Die wenigsten Patienten zeigen eine kontinuierliche Krankheitsaktivität (Cosnes et al., 2011). In einer skandinavischen Studie mit 519 Patienten, die über einen Zeitraum von 10 Jahren beobachtet wurden (Solberg et al., 2009), zeigten von den nicht operierten Patienten 55 % nach anfänglich hoher Krankheitsaktivität eine Remission oder leichte Krankheitsaktivität, 37 % hatten einen chronisch-intermittierenden Verlauf, 6 % wiesen chronische kontinuierliche Symptome auf und bei 1 % der Patienten war eine Zunahme der Schwere der Symptome nach anfänglich niedriger Krankheitsaktivität zu verzeichnen (Abbildung 4). In der Studie wurde eine kumulative Rückfallrate von 83 % beobachtet, 48 % der Patienten hatten während der letzten fünf Jahre des Follow-ups kein Rezidiv erlitten.

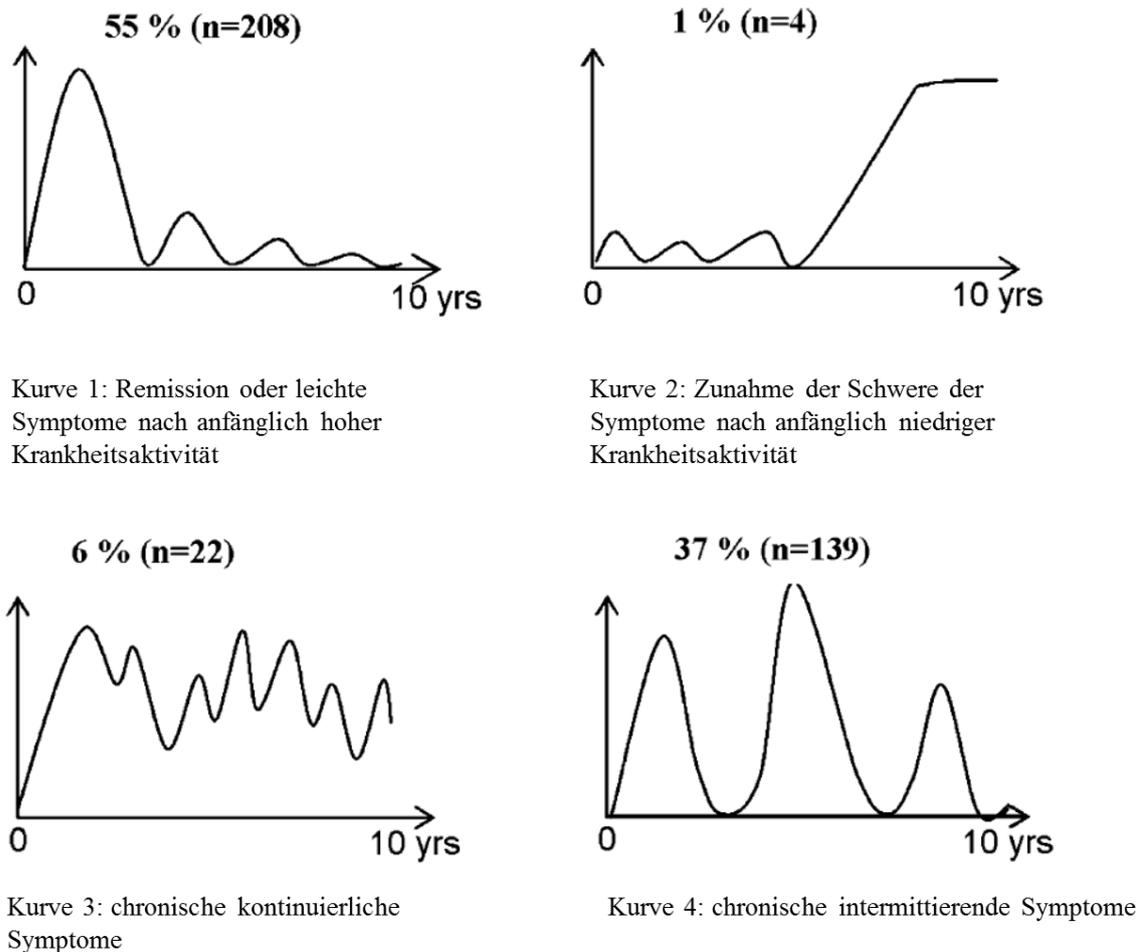


Abbildung 4: Prädefinierte Kurven der Verlaufsformen der Colitis ulcerosa, jeweils von der Diagnose bis zum 10-Jahres-Follow-up von 373 nicht operierten Patienten aus der Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN)-Kohorte (Solberg et al., 2009)

Bei etwa der Hälfte der Patienten kommt es mit zunehmender Erkrankungsdauer zur Progression der Colitis ulcerosa. Bei Langzeitbeobachtung einer Kohorte von 1.161 Patienten über 25 Jahre zeigte sich die höchste Rate der Änderung der Ausbreitung innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung (Langholz et al., 1996).

Komplikationen

Potentielle Komplikationen der Colitis ulcerosa sind das toxische Megakolon, schwere rektale Blutungen, der Durchbruch des Darms (Perforation) sowie kolorektale Dysplasien, Polypen und Karzinome.

Das toxische Megakolon zählt zu den akuten und potentiell tödlichen Komplikationen der Colitis ulcerosa. Dabei handelt es sich um eine segmentale oder ausgedehntere Dilatation des Kolons auf über 6 cm, ohne verursachende Obstruktion und mit den Zeichen einer aktiven Colitis ulcerosa (Gan und Beck, 2003; Dignass et al., 2011). Die Ursache ist in der Regel ein

unkontrollierter Krankheitsverlauf (nicht erkannt, nicht oder unzureichend behandelt, therapierefraktär) (Dignass et al., 2011).

Die häufigste schwere Komplikation der Colitis ulcerosa ist die schwere rektale Blutung. Sie tritt in der Regel nach Entwicklung des toxischen Megakolons oder nach Koloskopie auf und ist mit einem wesentlichen Anstieg der Mortalität verbunden (Gan und Beck, 2003; Dignass et al., 2011).

Die schwerste Komplikation und damit Indikation zur Notoperation ist die Perforation (Buhr et al., 2004; Dignass et al., 2011). Die Perforation ist fast immer assoziiert mit einer toxischen Dilatation des Darms oder tritt im Rahmen einer Koloskopie auf (Travis et al., 2008), sie kann aber auch unabhängig von einem vorangegangenen Megakolon auftreten (Kornbluth et al., 2004). Trotz operativer Therapie beträgt die Mortalität bei einer Darmperforation bis zu 20 % (Dignass et al., 2011).

Colitis ulcerosa-Patienten weisen ein gegenüber der Normalbevölkerung erhöhtes Risiko eines kolorektalen Karzinoms auf (Danese und Fiocchi, 2011). Die Karzinomentwicklung wird durch den chronisch-rezidivierenden Verlauf der Erkrankung mit ständigem Wechsel zwischen Epithelschädigung, Untergang und Regeneration verursacht (Hauser, 2004). Risikofaktoren sind vor allem die Erkrankungsdauer, ein ausgedehnter Befall des Kolons, primäre sklerosierende Cholangitis und ein jüngeres Patientenalter bei Beginn der Colitis (von Herbay, 1998).

Bei der für Colitis ulcerosa typischen ständigen und lang andauernden schweren Entzündung des Dickdarms und dem Verlust der normalen Schleimhaut können sich durch lokale Hyperregeneration Schleimhautinseln ausbilden, die polypös imponieren (Allen et al., 2010). Diese gutartigen, örtlich begrenzten sekundären Polypen (Pseudopolypen) können in unterschiedlichster Ausprägung erscheinen und treten bei etwa 10 % aller Colitis ulcerosa-Patienten auf (Tajiri et al., 2003). Das maligne Potenzial der postinflammatorischen Polypen ist unbekannt (Allen et al., 2010).

Extraintestinale Manifestationen

Neben dem Darm können verschiedene weitere Organe von der Erkrankung betroffen sein (Larsen et al., 2010). Als extraintestinale Manifestation werden Erkrankungen außerhalb des Gastrointestinaltrakts bezeichnet, bei denen aufgrund der klinischen Assoziation oder der pathogenetischen Mechanismen ein Zusammenhang mit der Colitis ulcerosa besteht oder vermutet wird. Etwa 31 % der Patienten mit Colitis ulcerosa entwickeln extraintestinale Manifestationen (Cosnes et al., 2011; Dignass et al., 2011; Vavricka et al., 2011). Zu den häufigsten Manifestationen gehören Entzündungen der Haut (Erythema nodosum, Pyoderma gangrenosum), Augen (Uveitis) und Gelenke (Arthritis und Ankylosierende Spondylitis) sowie Manifestationen an Leber und Gallenwegen (Larsen et al., 2010 ; Dignass et al., 2011). Auftreten und Aktivität extraintestinaler Manifestationen können unabhängig vom klinischen Verlauf der Grunderkrankung sein (Baumgart, 2009). Mit längerer Erkrankungsdauer treten extraintestinale Manifestationen verstärkt auf. Eine Untersuchung von 619 Colitis ulcerosa-Patienten in Ungarn ergab bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer von bis zu 10 Jahren eine

Prävalenz von extraintestinalen Manifestationen von 47 %, während eine Erkrankungsdauer von mehr als 10 Jahren mit einer Prävalenz von 74 % einherging (Lakatos et al., 2003). Auch in einer langjährigen Nachbeobachtung von Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn nahm die kumulative Wahrscheinlichkeit für extraintestinale Manifestationen im Zeitraum von 20 Jahren von 12 % auf 30 % zu (Veloso et al., 1996).

Kolektomierate und Mortalitätsrisiko

Etwa ein Viertel der Patienten muss sich wegen eines Versagens auf medikamentöse Therapie, eines Auftretens von Komplikationen oder Malignität einer Operation unterziehen (Cima, 2010; Biondi et al., 2012). Die Standardoperation zur Behandlung der Colitis ulcerosa ist die restaurative Proktokolektomie (Dignass et al., 2011). Europäische Studien belegen ein kumulatives 10-Jahresrisiko von 9 %, dass eine Kolektomie erforderlich wird (Henriksen et al., 2006; Ochsenkühn, 2013). Eine Notoperation ist indiziert bei Patienten mit lebensbedrohlichen Komplikationen wie Perforation, refraktärer rektaler Blutung oder einem toxischen Megakolon, das nicht auf medikamentöse Behandlung anspricht. Eine elektive Operation ist indiziert bei Patienten mit Dysplasien oder Malignomen, bei therapierefraktärem Verlauf der Erkrankung, Unverträglichkeit der Langzeit-Immunsuppression oder anderer medikamentöser Therapien (Baumgart, 2009).

Obwohl bei Colitis ulcerosa die Entfernung des Darms eher kurativ anzusehen ist als bei Morbus Crohn, ist sie mit zahlreichen Komplikationen und Nebenwirkungen assoziiert, darunter eine reduzierte Fruchtbarkeit bei Frauen und Männern (Dignass et al., 2011) und eine weiterhin erhöhte Stuhlfrequenz (McIntyre et al., 1994).

Erfahrungen aus der klinischen Praxis zeigen, dass die Entscheidung für eine Operation für Patienten eine große Hürde darstellt und erst als letzte Option in Frage kommt, wenn alle anderen therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft sind. Die theoretische Möglichkeit der Heilung der Colitis ulcerosa durch Entfernung des Darms bedeutet nicht, dass die Patienten danach ein normales Leben führen können.

Die Proktokolektomie mit ilealer J-Pouch-Anal-Anastomose (IPAA) geht einher mit dem Risiko der Entwicklung einer Pouchitis, einer Entzündung in dem künstlich angelegten Beutel (Pouch) aus Dünndarmschlingen, und der Notwendigkeit einer Re-Operation. Die Pouchitis ist die häufigste Langzeitkomplikation nach einer IPAA und tritt bei 23-46 % der Patienten innerhalb von zehn Jahren auf und chronifiziert bei 5-10 % der Patienten (Pardi und Sandborn, 2006). Vermehrter Stuhlgang, Inkontinenz, Blutungen oder Fieber können Symptome dieser Entzündung sein, zudem kann sich ein Antibiotika-refraktärer Verlauf entwickeln (Shen und Lashner, 2008). Die Meta-Analyse gepoolter Inzidenzen von Komplikationen bei IPAA in 9.317 Patienten nach medianem Follow-up von 36,7 Monaten zeigte ein Pouchversagen bei 6,8 % der Patienten, Beckenentzündung bei 9,5 % sowie eine schwere, eine leichte und eine Drangstuhlinkontinenz bei 3,7 %, 17 % und 7,3 % der Patienten (Hueting et al., 2005; Baumgart und Sandborn, 2007).

Chronifiziert eine akute Pouchitis, führt das zu lebenslangen alternativen Entzündungsherden. Aufgrund der Komplexität der chirurgischen Prozedur besteht ein hohes Risiko für

postoperative Komplikationen. Auch durch Faktoren wie die entzündliche Erkrankung selbst, die Mangelernährung des Patienten oder die Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten stellen Patienten mit Colitis ulcerosa eine Gruppe mit hohem Risiko für postoperative Komplikationen dar (Beddy et al., 2011). Chirurgische oder postoperative Komplikationen wurden in einer Meta-Analyse von Jess et al. (2007) als häufigste mit Colitis ulcerosa assoziierte Todesursache (44 %) identifiziert.

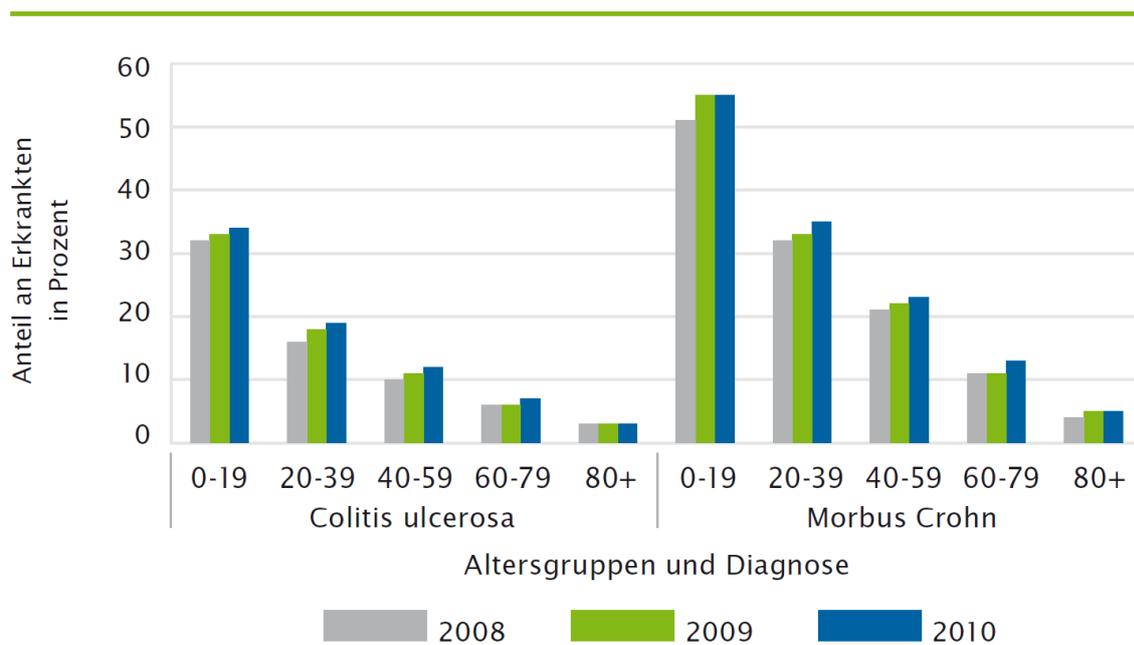
Zum erhöhten Mortalitätsrisiko bei Colitis ulcerosa-Patienten finden sich in der Literatur in Abhängigkeit vom Alter der Studien widersprüchliche Angaben, weshalb Jess et al. (2007) eine systematische Literaturrecherche und Meta-Analyse durchführten. Die Meta-Analyse der populationsbasierten Anfangskohorte basiert auf 10 Studien, die in den USA und Europa durchgeführt wurden. Obwohl die Mortalitätsrate von Patienten mit Colitis ulcerosa dabei nicht signifikant höher war als die der Allgemeinbevölkerung, war Colitis ulcerosa assoziiert mit höheren Raten an Todesfällen aufgrund gastrointestinaler und respiratorischer Erkrankungen.

Prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf

Prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf stellen das Alter und die Ausdehnung der Erkrankung bei Diagnosestellung, die Krankheitsaktivität in den frühen Phasen, das Rauchen, Hospitalisierungen, die Mukosaheilung und die Notwendigkeit des frühen Einsatzes einer aggressiven Behandlungsstrategie dar (Kiss und Lakatos, 2011).

Einen Einfluss des Alters bei Diagnosestellung auf den Krankheitsverlauf hat sich in verschiedenen Studien gezeigt. In einer deutschen Querschnittsstudie mit 519 Patienten mit Colitis ulcerosa waren Patienten zwischen 20 und 29 Jahren am häufigsten durch eine aktive Erkrankung betroffen (Bokemeyer et al., 2013). Schwere Verläufe der Erkrankung waren in der Auswertung der BARMER GEK (Gmünder Ersatzkasse) besonders häufig bei jungen Patienten, insbesondere vor dem 20. Lebensjahr, zu beobachten (Abbildung 5) (Stallmach et al., 2012). Eine Studie aus Finnland hat ebenfalls gezeigt, dass Patienten, die bereits als Kinder oder Jugendliche an Colitis ulcerosa erkrankten, einen schwereren Verlauf der Erkrankung aufweisen als erwachsene Patienten (Turunen et al., 2009). Auch das Ausmaß der Erkrankung ist bei jüngeren Patienten ausgeprägter als bei älteren und es treten mehr bzw. intensivere Symptome auf (Riegler et al., 2000; Lee et al., 2010). Dahingegen ist das Risiko für eine Kolektomie bei älteren Patienten deutlich erhöht, wie in einer skandinavischen Kohortenstudie mit einer Beobachtungszeit von 10 Jahren für Patienten, die bei Diagnosestellung mindestens 50 Jahre alt waren, gezeigt wurde. Das Kolektomierisiko war bei diesen Patienten um 70 % erhöht (Solberg et al., 2009).

Es zeigte sich außerdem ein Zusammenhang zwischen der Kolektomierate und der Ausdehnung der Erkrankung bei Diagnosestellung. Patienten, die bei Diagnosestellung eine ausgedehnte Kolitis aufwiesen, hatten ein etwa dreifach erhöhtes Risiko für eine Kolektomie.



Quelle: BARMER GEK Daten der Jahre 2008 bis 2010

Abbildung 5: Altersspezifischer Anteil an Colitis ulcerosa- oder Morbus Crohn-Erkrankten mit schwerem Verlauf (definiert durch Azathioprin- oder TNF- α -Inhibitor-Gebrauch und Operationen) in den Jahren 2008-2010

Quelle: (Stallmach et al., 2012)

Langholz et al. (1994) beobachteten 1.161 Colitis ulcerosa-Patienten über einen Zeitraum von 25 Jahren, wobei etwa 90 % der Patienten einen intermittierenden Verlauf der Erkrankung aufwiesen. Der einzige eindeutige prognostische Faktor für das Auftreten von Schüben war die Erkrankungsaktivität in vorangegangenen Jahren: bei aktiver Erkrankung lag die Wahrscheinlichkeit, im nächsten Jahr einen Schub zu erleiden, bei 70-80 %.

Der Nikotinkonsum hat verschiedene Auswirkungen auf Colitis ulcerosa-Patienten, die hier nach Kiss und Lakatos (2011) zusammenfassend beschrieben werden. Raucher scheinen insgesamt einen leichteren Krankheitsverlauf zu haben, weniger Schübe zu erleiden, seltener hospitalisiert zu werden und weniger Glukokortikoide zu benötigen als Nichtraucher. In einigen Studien war das Alter bei Diagnosestellung bei Rauchern höher, und Patienten, die nach der Diagnosestellung anfangen zu rauchen, zeigten weniger Schübe. Verschiedene Studien haben auch ein geringeres Operationsrisiko für Raucher gezeigt, neuere Studien konnten dies aber nicht bestätigen.

Ananthkrishnan et al. (2009) zeigten einen Zusammenhang zwischen Hospitalisierungen in der Erkrankungsgeschichte und der Notwendigkeit von Operationen in einer retrospektiven Analyse von 246 Colitis ulcerosa-Patienten. Dabei hatten Patienten, die hospitalisiert worden

waren, ein signifikant höheres Risiko für eine Kolektomie als Patienten, die nicht hospitalisiert worden waren (20,4 % vs. 4,2 %). Des Weiteren war in dieser Studie die Wahrscheinlichkeit einer Kolektomie für die Patienten erhöht, die bereits Infliximab erhalten hatten. Sandborn et al. (2009) berichten hingegen im Vergleich zu Placebo ein um 41 % gesenktes Risiko für Kolektomien bei Patienten, die Infliximab erhalten hatten. In dieser Studie wurden gepoolte Daten aus randomisierten kontrollierten Studien von insgesamt 746 Colitis ulcerosa-Patienten ausgewertet.

Die Mukosaheilung spielt für den Verlauf der Erkrankung bei Colitis ulcerosa-Patienten eine große Rolle. Eine Reihe von Studien hat gezeigt, dass die Mukosaheilung mit niedrigeren Rückfall-, Hospitalisierungs- und Operationsraten und einem reduzierten Krebsrisiko einhergeht. So wurden bei Patienten ohne Mukosaheilung deutlich höhere Rückfallraten als bei Patienten mit Mukosaheilung gefunden (Wright und Truelove, 1966; Parente et al., 2010). In Studien mit Infliximab (ACT 1 und ACT 2) war die klinische Remissionsrate bei Patienten mit Mukosaheilung viermal so hoch wie bei den Patienten ohne Mukosaheilung (Rutgeerts et al., 2005; Colombel et al., 2011). Ardizzone et al. (2011) zeigten einen Zusammenhang zwischen den Hospitalisierungsraten von Colitis ulcerosa-Patienten und der Mukosaheilung, wonach eine nicht vorhandene Mukosaheilung als einziger Faktor identifiziert wurde, der mit negativen Prognosen (einschließlich Hospitalisierungen) für die nächsten fünf Jahre assoziiert war. Diese Studie zeigte auch, dass Patienten ohne Mukosaheilung nach der ersten Gabe von Glukokortikoiden einen höheren Bedarf an Kolektomien hatten. Einen entsprechenden positiven Effekt der Mukosaheilung auf die Operationsraten zeigte sich auch in anderen Studien, wonach Patienten mit einer Mukosaheilung ein längeres kolektomiefreies Überleben aufwiesen (Ferrante et al., 2008) und weniger Patienten innerhalb von fünf Jahren operiert werden mussten (Froslic et al., 2007). Es gibt auch Hinweise darauf, dass die histologische Entzündungsaktivität einen Einfluss auf das Karzinomrisiko hat (Rutter et al., 2004a; Gupta et al., 2007). Eine Studie zeigte, dass normale endoskopische Befunde das 5-Jahres-Risiko für Krebs bei Patienten mit Colitis ulcerosa auf das Risiko der Normalbevölkerung senkten (Rutter et al., 2004b).

Die Mukosaheilung stellt somit einen wichtigen Parameter dar, der in klinischen Studien häufig erhoben wird und der in der Literatur überwiegend als sinnvoll und wichtig angesehen wird (Lichtenstein und Rutgeerts, 2010; Pineton de Chambrun et al., 2010; Dave und Loftus, 2012; Neurath und Travis, 2012).

Klassifikation der Colitis ulcerosa

Klassifikation nach ICD-10

Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) ist die amtliche Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung in Deutschland (DIMDI, 2014).

Die ICD-10-GM stellt eine wichtige Grundlage für das pauschalierende Entgeltsystem German Diagnosis Related Groups (G-DRG) dar. Im Auftrag der Selbstverwaltungspartner

im Gesundheitswesen wird die ICD-10-GM vom Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) bereitgestellt und in der stationären Versorgung verwendet. Nach ICD-10-GM kodierte Behandlungsdiagnosen werden auch für die Vergütung der ambulanten Behandlung nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) und den morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich benötigt (DIMDI, 2014).

Colitis ulcerosa wird nach ICD-10-GM in Kapitel XI „Krankheiten des Verdauungssystems“ unter dem Code K51 „Colitis ulcerosa“ erfasst. Die Unterkategorien sind in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Unterkategorien des Codes K51 „Colitis ulcerosa“ der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10-GM) (DIMDI, 2013).

Code	Bezeichnung
K51.0	Ulzeröse (chronische) Pankolitis <ul style="list-style-type: none"> • Backwash-Ileitis • Subtotale ulzeröse (chronische) Kolitis
K51.2	Ulzeröse (chronische) Proktitis
K51.3	Ulzeröse (chronische) Rektosigmoiditis
K51.4	Inflammatorische Polypen des Kolons
K51.5	Linksseitige Kolitis (inkl. Hemikolitis, links)
K51.8	Sonstige Colitis ulcerosa
K51.9	Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet

Krankheitsausdehnung

Die Krankheitsausdehnung wird eingeteilt in Proktitis, Linksseitenkolitis und ausgedehnte Colitis (Tabelle 3-5 und Abbildung 3). Die Verteilung des Ausmaßes der Erkrankung bei Diagnosestellung variiert zwischen verschiedenen Kohorten (Burisch et al., 2013). Von 813 Colitis ulcerosa-Patienten aus westeuropäischen Zentren, die im Rahmen einer Kohortenstudie (European Crohn's and Colitis Organisation Epidemiological Committee, ECCO-EpiCom) ausgewertet wurden (Burisch et al., 2014a), war der Befund bei Diagnosestellung bei 20 % der Patienten Proktitis (E1), bei 41 % eine linksseitige Kolitis (E2) und bei 38 % eine ausgedehnte Kolitis (E3) (Burisch et al., 2014a). In der populationsbasierten Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Kohorte (Henriksen et al., 2006) war die Verteilung E1 32 %, E2 35 % und E3 33 % bei Diagnosestellung. 28 % der Patienten, die initial die Diagnose Proktitis erhalten hatten, zeigten während der fünfjährigen Beobachtungszeit eine Krankheitsprogression. Bei 10 % entwickelte sich innerhalb von fünf Jahren eine ausgedehnte Kolitis (Henriksen et al., 2006).

Tabelle 3-5: Einteilung der Krankheitsausdehnung bei Colitis ulcerosa (Silverberg et al., 2005; Dignass et al., 2011)

Einteilung	Ausdehnung	Beschreibung
E1	Proktitis	limitiert auf das Rektum (distal des rektosigmoidalen Übergangs)
E2	Linksseitenkolitis	Befall bis zur linken Flexur
E3	ausgedehnte Kolitis	Ausdehnung über die linke Flexur hinaus bis zur Pankolitis

Krankheitsaktivität

In der klinischen Praxis wird die Erkrankungsaktivität der Colitis ulcerosa häufig nach dem Auftreten verschiedener Parameter in die Stufen leicht, mittelschwer oder schwer eingruppiert (Baumgart und Sandborn, 2007). Die Unterscheidung zwischen einer schweren Colitis ulcerosa, die stationär behandelt werden muss, und einem leichten oder mittelschweren Verlauf, der ambulant behandelt werden kann, ist in der klinischen Praxis entscheidend. Die von der europäischen Fachgesellschaft ECCO in ihrer Leitlinie verwendete Montreal-Klassifikation ist eine aktuelle und praxisnahe Einteilung der Krankheitsaktivität und dient insbesondere der Identifikation einer akuten, schweren Colitis ulcerosa (Silverberg et al., 2005; Stange et al., 2008). Die Montreal-Klassifikation ist in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Montreal-Klassifikation zur Einteilung der Krankheitsaktivität (nach Stange et al. (2008))

	S0 Remission	S1 leicht	S2 mittelschwer	S3 schwer
Stühle/Tag	asymptomatisch	≤ 4	> 4	≥ 6
Blut		kann dabei sein	dabei	dabei
Puls		normal	minimale oder keine Anzeichen einer systemischen Toxizität	> 90 bpm oder
Temperatur				$> 37,5^\circ\text{C}$ oder
Hämoglobin				$< 10,5$ g/dL oder
Blutsenkungsrate				> 30 mm/h

Instrumente zur Bestimmung der Krankheitsaktivität und des klinischen Zustands des Patienten

Insgesamt gibt es 14 verschiedene Scores für die Einteilung der Krankheitsaktivität der Colitis ulcerosa, die verschiedene Schwerpunkte setzen (D'Haens et al., 2007). Die Verwendung von Scores zur Beurteilung der Krankheitsaktivität wird für klinische Studien auch von der European Medicines Agency (EMA) empfohlen. Die Scores sollten Anzeichen und Symptome der Erkrankung erfassen und können eine endoskopische Beurteilung beinhalten (CHMP, 2008).

Die meisten klinischen Studien basieren auf dem als „Mayo Score“ bezeichneten Index (Schroeder et al., 1987; Dignass et al., 2011). Der Mayo Score berücksichtigt gleichberechtigt

klinische und endoskopische Charakteristika und beträgt maximal 12 Punkte (Tabelle 3-7). Somit wird nicht nur die Frequenz durchgängiger bzw. blutiger Stühle erfasst, sondern auch die Gesamtbeurteilung durch den Arzt und das Vorhandensein sigmoidoskopisch erfasster entzündlicher Veränderungen berücksichtigt. Der Mayo Score charakterisiert somit das Gesamtbild der Krankheitsaktivität (Dignass et al., 2011). Zwei bis fünf Punkte entsprechen einer milden Erkrankung, ab sechs Punkten liegt eine mittelschwere bis schwere Erkrankung vor.

Remission wird in der europäischen Leitlinie definiert durch das komplette Auflösen der Symptome und die Mukosaheilung. Für einen Großteil der Patienten bedeutet eine Remission höchstens drei Stuhlgänge pro Tag, keine rektalen Blutungen und keine Drangstuhlinkontinenz (Stange et al., 2008). Neben der Erfassung der Stuhlfrequenz und des rektalen Blutabgangs wird über den Mayo Score auch die Mukosaheilung mittels eines gleichberechtigten Subscores erfasst. Daher wird in klinischen Studien der Mayo Score, der diese Faktoren erfasst, häufig zur Definition der Remission verwendet.

Die Mukosaheilung ist neben dem Abklingen der Symptomatik von entscheidender Bedeutung für eine Verbesserung der Erkrankung (Remission) (Stange et al., 2008). Für die Patienten bedeutet die endoskopische Beurteilung allerdings einen invasiven Eingriff, weshalb in klinischen Studien alternativ auf den partiellen Mayo Score zurückgegriffen wird. Dieser enthält die identischen Subscores und Punktwerte des Mayo Scores mit Ausnahme der endoskopischen Beurteilung und es werden somit maximal 9 Punkte erreicht. In der Studie von Dhanda et al. (2012) korrelierte der partielle Mayo Score eng mit dem Mayo-Gesamt-Score an Woche 4 ($\rho=0,97$) und an Woche 8 ($\rho=0,98$). Aufgrund dessen wurde in verschiedenen Studien der Mayo-Gesamt-Score an ausgewählten Visiten und der partielle Mayo Score an allen Visiten erhoben (Rutgeerts et al., 2005; Sandborn et al., 2012).

In verschiedenen klinischen Studien wurde eine Remission definiert als Erreichen eines Mayo-Gesamt-Scores (bzw. partiellen Mayo Scores) von 2 Punkten und keinem Mayo Subscore >1 Punkt (Rutgeerts et al., 2005; Sandborn et al., 2012). Diese Subscore-Werte bedeuten für den individuellen Patienten, dass maximal 1-2 Stühle mehr als normal pro Tag sowie maximal Blutstreifen, jedoch keine deutlichen Blutbeimengungen auftreten. Somit entspricht ein Score von 2 einer patientenrelevanten Definition der Remission. Diese Kriterien wurden auch für die Beurteilung der Remission in den Studien mit Vedolizumab angewendet (s. Modul 4A).

Das klinische Ansprechen (Response) beschreibt eine Verbesserung der Symptome und der endoskopischen Befunde, üblicherweise gemessen an einer Verbesserung des verwendeten Scores um 30 % und einer Verbesserung der Subscores „rektale Blutung“ und „Endoskopie“ (Stange et al., 2008). In den bereits oben erwähnten Studien von Rutgeerts et al. (2005) und Sandborn et al. (2012) wurde entsprechend das klinische Ansprechen definiert als Verbesserung des Mayo-Gesamt-Scores um mindestens 3 Punkte und mindestens 30 %. Zusätzlich wurde eine Verbesserung des Subscores „rektale Blutung“ auf insgesamt 0 oder 1 oder um mindestens einen Punkt gefordert. Dieselben Kriterien galten auch in den Studien mit Vedolizumab (s. Modul 4A).

In den von Rutgeerts et al. (2005) beschriebenen Studien mit Infliximab zeigte sich eine Korrelation der oben genannten Definitionen für Ansprechen und Remission über den Mayo Score mit signifikanten Verbesserungen der krankheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des Inflammatory Bowel Disease Questionnaires (IBDQ), und der generischen Lebensqualität, gemessen anhand des Short Form-36 (SF-36)-Fragebogens.

Tabelle 3-7: Aktivitätsbeurteilung bei Colitis ulcerosa über den Mayo Score (nach Stange et al. (2008))

Mayo Index	Bewertung
Stuhlfrequenz	normal: 0 Punkte 1-2 Stühle mehr als normal/Tag: 1 Punkte 3-4 Stühle mehr als normal/Tag: 2 Punkte >5 Stühle mehr als normal/Tag: 3 Punkte
Rektaler Blutabgang	kein Blut: 0 Punkte Blutstreifen: 1 Punkt deutliche Blutbeimengung: 2 Punkte hauptsächlich Blut: 3 Punkte
Endoskopischer Befund	normaler Befund: 0 Punkte leicht spröde Schleimhaut: 1 Punkt moderat spröde Schleimhaut: 2 Punkte spontane Blutungen: 3 Punkte
Globale Beurteilung des Arztes	normal: 0 Punkte milde Erkrankung: 1 Punkt moderate Erkrankung: 2 Punkte schwere Erkrankung: 3 Punkte

Die Anforderungen der internationalen Zulassungsbehörden werden durch den Mayo Score und den partiellen Mayo Score erfüllt, die sich deshalb sehr gut als Erhebungsinstrumente für die Krankheitsaktivität in klinischen Studien eignen.

Geschlechts- oder altersspezifische Besonderheiten

Der Altersgipfel für die Ersterkrankung liegt bei der Colitis ulcerosa bei 16 bis 25 Jahren (Dignass et al., 2011). Im Rahmen eines systematischen Reviews zur weltweiten Inzidenz und Prävalenz wurden etwa 50 Studien zu Colitis ulcerosa untersucht. Die Studien zeigten die höchsten Inzidenzen zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahrzehnt, wobei in 51,1 % der Studien Altersgipfel zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr berichtet wurden (Molodecky et al., 2012). Ein zweiter, niedrigerer Gipfel liegt um die sechste Lebensdekade und wurde in etwa einem Drittel der von Molodecky et al. (2012) untersuchten Studien berichtet. Für die meisten Patienten beginnt damit ihre Erkrankung während der Schulzeit oder der Berufsausbildung und dauert während ihres gesamten beruflichen Lebens an (Dignass et al., 2011).

Die Colitis ulcerosa tritt in beiden Geschlechtern in etwa gleich verteilt auf. Aus dem systematischen Review von Molodecky et al. (2012) ergaben sich keine eindeutigen Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

Krankheitslast

Colitis ulcerosa ist eine schwere Erkrankung, die Betroffene über Jahrzehnte hinweg in allen Lebensbereichen stark einschränkt. Durch den nicht vorhersagbaren Verlauf der Colitis ulcerosa, die Chronizität, das oft junge Erkrankungsalter und die medikamentöse Therapie sind die Patienten nicht nur physisch belastet. Eingeschränkt sind auch soziale und sportliche Aktivitäten, Reisen, Partnerschaften, die Ausbildung oder die Ausübung eines Berufs und damit verbunden die Fähigkeit zur unabhängigen Lebensführung (Burisch et al., 2014b).

Blutiger Durchfall vermengt mit Schleim oder Eiter ist die Hauptsymptomatik bei Colitis ulcerosa (Carter et al., 2004; Danese und Fiocchi, 2011). Im akuten Schub sind 15-20 flüssige, blutige Stühle pro Tag nicht ungewöhnlich (Reinisch et al., 2007). Betroffene können außerdem unter Abdominalschmerzen und schmerzhaftem imperativem Stuhldrang (Tenesmus) leiden (Carter et al., 2004; Baumgart, 2009). Eine schwere Attacke kann mit systemischen Symptomen wie Fieber, Übelkeit und Appetitlosigkeit einhergehen (Stange et al., 2008). Die unvorhersehbaren Phasen von Durchfällen und der schwer kontrollierbare Stuhldrang bedeuten für Betroffene eine starke Einschränkung insbesondere spontaner Unternehmungen. Erfahrungen aus der klinischen Praxis haben gezeigt, dass die Angst vor Inkontinenz, vor Geruchsbelästigung sowie die Angst, nicht rechtzeitig eine Toilette zu finden, viele Patienten permanent begleitet.

Besonders für junge Menschen bedeutet Colitis ulcerosa eine erhebliche Einschränkung ihrer gesamten Lebensplanung. Fatigue und Schlafstörungen zählen ebenfalls zu den von Colitis ulcerosa-Patienten genannten Symptomen und resultieren häufig in der Unfähigkeit, tägliche Routine- oder Haushaltsarbeiten zu verrichten, die Schule zu besuchen oder an Freizeitaktivitäten teilzunehmen (Irvine, 2008). Häufige Fehlzeiten während der Schulzeit oder Ausbildung können einen erfolgreichen Berufsabschluss gefährden. Bei Auftreten der Erkrankung im Berufsleben kann ein Berufswechsel erforderlich werden, ein ganztägiges Arbeiten kann eventuell für Betroffene nicht mehr möglich sein.

Durch die eingeschränkte soziale Aktivität oder der von den Betroffenen selbst als gering eingeschätzten Attraktivität sind die Patienten auch bei der Partnersuche eingeschränkt. Aufgrund der Durchfälle und der Angst vor Inkontinenz ist die sexuelle Aktivität bei Patienten mit Colitis ulcerosa vermindert. Insbesondere Frauen berichten häufiger über Beeinträchtigungen hinsichtlich Körperbild, Libido und Sexualität (Dignass et al., 2011). Für Patienten mit dem Wunsch nach Familienplanung bedeutet dies eine erhebliche Einschränkung.

Auch die Angst vor einer Vererbung der Erkrankung, vor Schädigung des ungeborenen Kindes durch Medikamenteneinnahme oder vor Geburtsfehlern im Zusammenhang mit der Erkrankung führen dazu, dass Colitis ulcerosa-Patientinnen häufig auf Kinder „freiwillig“ verzichten. Bei einer postalischen Befragung von 85 Colitis ulcerosa-Patienten zwischen 18

und 50 Jahren gaben 23,5 % an, weniger Kinder als eigentlich gewünscht zu haben, 32 % hatten gar keine Kinder. 2,4 % der Frauen hatten einen Schwangerschaftsabbruch nur aufgrund von Colitis ulcerosa (Mountifield et al., 2009).

Patienten beschreiben oft Wut, Frustration und Schamgefühle, machen sich Sorgen, eine Krebserkrankung zu entwickeln oder über die Notwendigkeit, sich einer Operation unterziehen zu müssen (Irvine, 2008). Im Vergleich zur gesunden Bevölkerung zeigen Patienten mit Colitis ulcerosa daher eine eingeschränkte Lebensqualität (Bernklev et al., 2005; Casellas et al., 2005; Burisch et al., 2014b). Beeinflusst wird die Lebensqualität bei Patienten mit Colitis ulcerosa durch verschiedene Faktoren wie Krankheitsverlauf, Therapie (Effizienz, Nebenwirkungen, Administration) und psychosoziale Faktoren (Irvine, 2008). Den größten Einfluss hat dabei die Krankheitsaktivität; Ängstlichkeit und depressive Stimmungslage korrelieren mit der Krankheitsschwere (Irvine, 2008; Dignass et al., 2011). Frauen zeigen ein erhöhtes Schmerzempfinden und eine stärkere Einschränkung ihrer Lebensqualität durch die Erkrankung als Männer (Reichert, 2009). Weiterhin sind weibliche Patienten öfter von Depressionen betroffen und zeigen teilweise stärkere Symptome (Fuller-Thomson und Sulman, 2006).

Für die Gesellschaft fallen durch die eingeschränkte Arbeitsfähigkeit der Patienten umfangreiche indirekte Kosten (Arbeitsausfälle, Renten) an. Die Langzeitbeobachtung einer Kohorte von 518 Patienten mit CED über 10 Jahre zeigte eine Arbeitsunfähigkeitsrate von insgesamt 18,8 %. Das Risiko, arbeitsunfähig zu werden, war für Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Normalbevölkerung um den Faktor 1,8 erhöht (Hoivik et al., 2013). Die Zahl der durch Colitis ulcerosa (erfasst als ICD-10 K51) bedingten Arbeitsunfähigkeitsfälle je 100.000 Pflichtmitgliedern der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) lag 2008 bei 81,3, die Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage bei 1.124,7 (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2014a). Das durchschnittliche Zugangsalter bei Renten wegen verminderter Erwerbsfähigkeit aufgrund von Colitis ulcerosa lag 2012 bei 48,01 Jahren bei Männern und bei 45,61 Jahren bei Frauen (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2014b; Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2014c).

Junge CED-Kranke haben häufiger einen schweren Verlauf und leiden besonders stark unter den Symptomen der Erkrankung. Aspekte wie die Gründung einer eigenen Familie, die berufliche Karriere sowie der langfristige Erhalt der Arbeitsfähigkeit und damit verbunden die unabhängige Lebensführung sind in diesem Lebensalter besonders präsent. Die Therapieziele sind stark auch unter Inkaufnahme möglicher Nebenwirkungen durch den Wunsch nach einer anhaltenden Remission geprägt. Der rechtzeitige Einsatz der Biologika kann gerade diesen Patienten eine deutlich bessere Lebensqualität verschaffen und manche der früher nicht vermeidbaren Komplikationen ersparen (Stallmach et al., 2012).

Durch eine Verringerung der Krankheitsaktivität kann die Lebensqualität der Patienten deutlich gesteigert werden. Die direkte Auswirkung auf die Produktivität, die Aufnahme von Beschäftigungsverhältnissen und den Rückgang von Rentenbezügen wurde in der prospektiven Analyse zweier Infliximab-Studien an 728 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa gezeigt. Von den Patienten, die zu Beginn der Studie arbeitslos

waren und in Woche 30 entweder in Remission waren oder auf die Behandlung angesprochen hatten, gingen 20,6 % einer Beschäftigung nach, und sogar 58,8 % benötigten keine Invaliditätsentschädigung. Von den Patienten, die nicht in Remission waren, gingen hingegen nur 8,3 % einer Arbeit nach und 80 % erhielten eine Rentenzahlung (Reinisch et al., 2007). Auch die Verbesserungen der Produktivität sowie der produktiven Arbeitsstunden pro Woche war bei Patienten in Remission größer (Reinisch et al., 2007).

Vedolizumab ist indiziert für erwachsene Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen TNF- α -Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Takeda, 2014).

Die Zielpopulation umfasst damit vorbehandelte Patienten, die eine mittelschwere bis schwere Krankheitsaktivität zeigen. Vedolizumab ist als Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung durch konventionelle Therapien oder als Drittlinientherapie nach konventioneller Therapie und anschließender Anti-TNF- α -Behandlung angezeigt. Zu den konventionellen Therapien bei Colitis ulcerosa zählen die Glukokortikoide, die 5-Aminosalizylate (5-ASA) sowie das Immunsuppressivum Azathioprin (AZA).

Für Patienten mit moderater bis schwerer Krankheitsaktivität sind konventionelle Therapien schnell nicht mehr ausreichend, so dass eine Therapie mit Vedolizumab im nächsten Schritt in Frage kommt. Die TNF- α -Inhibitoren Infliximab, Adalimumab und Golimumab haben das Behandlungsspektrum zwar deutlich erweitert, sind aber nur in einem Teil der Patienten wirksam. Aufgrund der systemischen Immunsuppression ist die Anwendung von TNF- α -Inhibitoren mit einer Reihe von Sicherheitsbedenken assoziiert: Reaktivierung einer Tuberkulose, bakterielle, virale, Pilz- und opportunistische Infektionen sowie ein erhöhtes Lymphom- und Malignomrisiko (Baumgart, 2009). Bei Versagen auf TNF- α -Inhibitoren ist das Ansprechen auf einen zweiten TNF- α -Inhibitor deutlich geringer (Thomson et al., 2012). In der Europäischen Union (EU) sind bisher nur diese drei TNF- α -Inhibitoren für die Behandlung der Colitis ulcerosa zugelassen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 Angabe von Quellen.

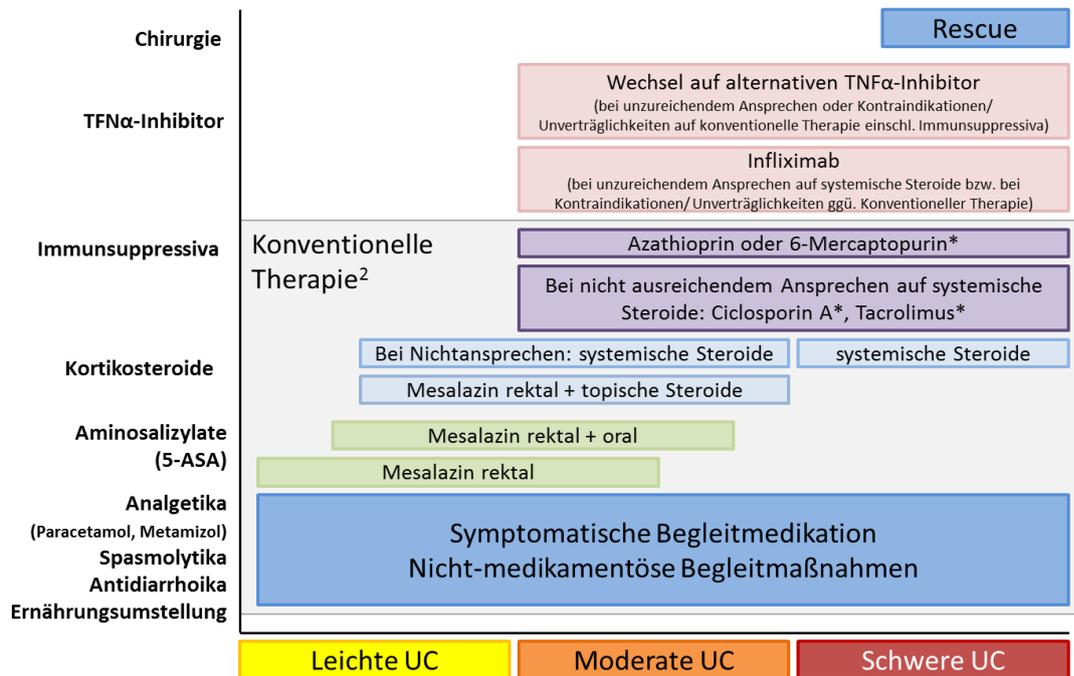
Bestehende Behandlungsmöglichkeiten

Für die Beschreibung des Behandlungsbedarfs bei Patienten mit Colitis ulcerosa ist wichtig, dass bei diesen Patienten generell zwischen zwei unterschiedlichen Krankheitsverläufen differenziert werden muss. Bei dem Großteil der Patienten wird eine effektive und langfristige Basistherapie nur mit 5-Aminosalizylaten erreicht; diese Patienten müssen nie mit systemisch-wirkenden Steroiden oder Immunsuppressiva behandelt werden. Dieser Abschnitt zum therapeutischen Bedarf fokussiert sich auf die Gruppe der Patienten, deren Krankheitsaktivität „mittelschwer bis schwer“ ist. Bei diesen Patienten ist der Krankheitsverlauf deshalb als ungünstig und meist komplex zu bezeichnen, da eine chronische Krankheitsaktivität mit akuten Krankheitsschüben und anschließenden kurzen Phasen der Remission zu beobachten ist. Für diese Patienten reichen im Langzeitverlauf die derzeit zur Verfügung stehenden Medikamente und Therapieoptionen oft nicht aus. So muss z. B. bei über der Hälfte der Patienten, bei denen zur Therapie des ersten akuten Schubes Glukokortikoide eingesetzt werden, in den nächsten 12 Monaten eine andere, komplexere immunsuppressive Therapie eingeleitet werden (Faubion et al., 2001; Ochsenkühn, 2013).

Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) sowie die Europäische Leitlinie der ECCO empfehlen grundsätzlich für die Therapie der Colitis ulcerosa folgende in Deutschland zugelassene Substanzen: 5-Aminosalizylate, topisch- und systemisch-wirkende Glukokortikoide sowie die klassischen (in Deutschland AZA) und biologischen (TNF- α -Inhibitoren) Immunsuppressiva (Dignass et al., 2011). Der Zulassungsstatus und die Wirkmechanismen der hier beschriebenen Arzneimittel sind in Modul 2 dargestellt.

In der Therapie der Colitis ulcerosa muss grundsätzlich zwischen der Therapie des akuten Schubes (Induktionsbehandlung) und dem Remissionserhalt (Erhaltungstherapie) unterschieden werden.

Die Standardtherapie des **akuten Schubes** erfolgt üblicherweise abgestuft im Sinne eines Step-Up-Ansatzes, wobei die Wahl des ersten Medikamentes von der Krankheitsaktivität und der Ausbreitung sowie von der Abwägung von Wirkung und potentiellen Nebenwirkungen abhängt. Bei Nicht-Ansprechen auf die gewählte initiale Therapie wird zur nächsten Therapiestufe eskaliert (Abbildung 6, Abbildung 7).

Stufenschema Behandlung Ulcerative Colitis (UC)¹

* Keine Zulassung zur Behandlung der UC in Deutschland

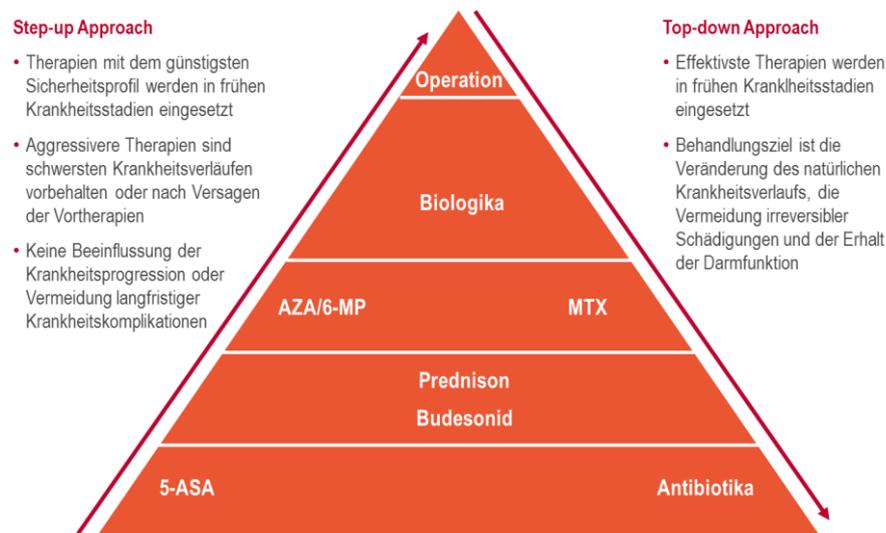
1) Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 (AMWF-Registriernummer: 021/009)

2) Therapiehinweis (§ 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) zu Infliximab, letzte Änderung in Kraft getreten am 01.05.2012

5-ASA: 5-Aminosalizylate, UC: Colitis ulcerosa, SGB: Sozialgesetzbuch, TNF α : Tumornekrosefaktor- α

Abbildung 6: Stufenschema zur Behandlung der Colitis ulcerosa (Anmerkung: Die Tabelle enthält die durch die deutsche Leitlinie (Dignass et al., 2011) genannten medikamentösen Therapieoptionen. Einige der Therapieoptionen (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus) sind in Deutschland nicht für die Behandlung der Colitis ulcerosa zugelassen. Andere in Deutschland zugelassene Therapieoptionen (wie z. B. Adalimumab 2012, Golimumab 2013) waren zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung noch nicht für Colitis ulcerosa zugelassen.)

Für ausgewählte Patienten, beispielsweise Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (schwere oder fulminante Colitis) und/oder bei Vorliegen von Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf (z. B. jugendliches Alter, Pankolitis bei Erstmanifestation, schwere extraintestinale Manifestationen wie z. B. ein Pyoderma gangraenosum) kann auch der Top-Down-Ansatz (Abbildung 7) in Frage kommen, bei dem eine frühzeitige immunsuppressive Therapie (z. B. AZA in Kombination mit Infliximab) eingesetzt wird (Sandborn, 2007).



5-ASA: 5-Aminosalizylate, 6-MP: 6-Mercaptopurin, AZA: Azathioprin, MTX: Methotrexat

Abbildung 7: Therapeutische Strategien zur Behandlung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (Anmerkung: Methotrexat ist nur für den Morbus Crohn relevant. Antibiotika haben generell in der CED-Therapie vor allem einen Stellenwert in der Behandlung von infektiösen Komplikationen.)

Quelle: adaptiert nach Velayos und Sandborn (2007)

Primäres Behandlungsziel bei Colitis ulcerosa ist die rasche Medikamenten-induzierte klinische Remission und die Prävention von Erkrankungs- und Therapiekomplikationen (Baumgart, 2009; Dignass et al., 2011) (1. Behandlungsziel). Dafür werden üblicherweise zunächst 5-Aminosalizylate und/oder Glukokortikoide eingesetzt. Bei höherer Krankheitsaktivität und Nicht-Ansprechen auf die systemische Steroidtherapie erfolgt der Einsatz von Immunsuppressiva oder TNF- α -Inhibitoren. Der Wirkungseintritt von AZA ist dabei verzögert und erst nach ca. drei bis sechs Monate zu beobachten. Bei höherer Krankheitsaktivität und der Notwendigkeit eines schnelleren Wirkungseintritts werden deshalb TNF- α -Inhibitoren zum schnelleren Erreichen einer Remission und zum Erhalt dieser verwendet.

Zur Remissionserhaltung (2. Behandlungsziel) steht leitliniengemäß primär eine Therapie mit 5-Aminosalizylaten (5-ASA) zur Verfügung. Kommt es unter dieser Therapie zu häufigen Schüben (z. B. mehr als 2 Schübe pro Jahr) ist eine Therapieeskalation auf AZA oder TNF- α -Inhibitoren durchzuführen, da sich eine Langzeittherapie mit Glukokortikoiden wegen des erheblichen Nebenwirkungsprofils verbietet (s. unten). Somit ist das Erreichen einer guten klinischen Wirksamkeit bei weitestmöglicher Reduktion der Glukokortikoiddosis als zentrales langfristiges Behandlungsziel zu definieren. Optimalerweise benötigen die Patienten im weiteren Verlauf keine Steroidtherapie mehr.

Zahlreiche klinische Studien belegen, dass eine komplette Abheilung der entzündlich veränderten Mukosa im Dickdarm (die sogenannte endoskopische Remission, Mukosaheilung oder „mucosal healing“) mit einer stabileren (länger dauernden) klinischen Remission einhergeht. Patienten mit Mukosaheilung müssen weniger häufiger wegen eines Rezidivs

hospitalisiert werden, die Operationsrate (Vermeidung der Proktokolektomie) wird ebenfalls signifikant reduziert. (Rutgeerts et al., 2005; Colombel et al., 2011). Die deutsche Leitlinie hält deshalb fest, dass die sogenannte Mukosaheilung bei der Colitis ulcerosa eine prognostische Bedeutung hat (Dignass et al., 2011). Somit ist eine Mukosaheilung als drittes Behandlungsziel zu definieren.

Behandlung des akuten Schubes

Die Therapie des akuten Schubes richtet sich im Wesentlichen nach der Schwere der Erkrankung und der Ausbreitung (Dignass et al., 2011). Die entsprechenden Therapieempfehlungen aus der der Leitlinie der DGVS sind im Folgenden in Tabelle 3-8 dargestellt. Bei der Auswahl geeigneter Therapien müssen Krankheitsaktivität, Befallsmuster, extraintestinale Manifestationen, Krankheitsverlauf, Vormedikation, Begleitmedikationen, Wirksamkeit von vorangegangenen Therapieversuchen, Nebenwirkungsprofile, allgemeine Begleitumstände und anderweitige Krankheitsmanifestationen Berücksichtigung finden (Dignass et al., 2011).

Als „steroidrefraktär“ gelten Patienten, die trotz einer Dosis von 0,75 mg Prednison/kg/Tag über eine Dauer von vier Wochen eine aktive Erkrankung zeigen. Als „steroidabhängig“ gelten Patienten, die entweder nach dreimonatiger Behandlung mit Glukokortikoiden nicht auf eine Dosis von <10 mg/Tag Prednison (oder Äquivalent) reduzieren können, ohne wieder eine aktive Erkrankung zu entwickeln, oder die ein Rezidiv innerhalb von drei Monaten nach Absetzen der Glukokortikoide erleiden (Stange et al., 2008).

Grundsätzlich sind die medikamentösen Therapiemöglichkeiten im akuten Schub, das Ansprechen auf die gewählte Therapie oder Auftreten von Therapie-induzierten Komplikationen gegen eine Operation abzuwägen (Dignass et al., 2011). Diese vollständige Entfernung des Dickdarmes ist immer nur als ultima ratio zu sehen und nur bei Patienten mit einem medikamentös-therapierefraktären fulminanten Schub oder bei einem trotz des Einsatzes von Immunsuppressiva inklusive der TNF- α -Inhibitoren therapierefraktären Verlauf indiziert.

Erfahrungen aus der klinischen Praxis zeigen, dass die Entscheidung für eine Operation für Patienten eine große Hürde darstellt und erst als letzte Option in Frage kommt, nachdem alle anderen therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft sind. Die Operation ist mit zahlreichen Komplikationen und Nebenwirkungen assoziiert, unter anderem ist postoperativ eine weiterhin erhöhte Stuhlfrequenz (ca. 5-8 Stuhlentleerungen/24 Stunden) zu beobachten. Es kann auch zu einer reduzierten Fertilität (Fruchtbarkeit) bei Frauen und Männer führen (McIntyre et al., 1994). 30-50 % der Patienten entwickeln eine Pouchitis, die bei bis zu 10 % chronisch verläuft. Meist werden extraintestinale Manifestationen, wie z. B. die Entwicklung einer Primären Sklerosierenden Cholangitis (PSC) ungünstig beeinflusst. Die theoretische Möglichkeit der Heilung der Colitis ulcerosa durch Entfernung des Darms bedeutet nicht, dass die Patienten danach ein normales Leben führen können, sondern oft ein Leben lang weiterhin beeinträchtigt sind.

Tabelle 3-8: Behandlung des akuten Schubes der Colitis ulcerosa

	Empfehlung entsprechend Leitlinie (Dignass et al., 2011)
Proktitis	<ul style="list-style-type: none"> • leichte bis mäßige Ausprägung: 5-ASA Suppositorien oder Mesalazinschäume/Einläufe • bei Versagen Kombination mit topischen Steroiden oder oraler Gabe von 5-ASA freisetzenden Präparaten (Empfehlung 4.1)
Linksseitenkolitis	<ul style="list-style-type: none"> • leichte bis mäßige Ausprägung: 5-ASA als Einlauf oder Schaum in Kombination mit oralen 5-ASA freisetzenden Präparaten • Nichtansprechen: systemische Steroidtherapie (Empfehlung 4.4 und 4.5) • bei unzureichendem Ansprechen Gabe von systemisch wirksamen Glukokortikoiden (Empfehlung 4.8)
ausgedehnter Befall	<ul style="list-style-type: none"> • leichte bis mäßige Ausprägung: 5-ASA oral in Kombination mit Mesalazineinläufen oder –schäumen • bei Nichtansprechen: frühzeitig (nach 14 Tagen) systemische Steroide (Empfehlung 4.9 und 4.10)
schwere Colitis ulcerosa jeder Ausprägung	<ul style="list-style-type: none"> • Ein schwer verlaufender Schub einer Colitis ulcerosa mit Zeichen einer systemischen Beteiligung soll mit einer intravenösen Steroidtherapie behandelt werden (Empfehlung 4.1.3) • Sollte eine Steroidtherapie aufgrund einer Kontraindikation oder Intoleranz nicht infrage kommen, so kann alternativ eine Therapie mit Ciclosporin A (B), Infliximab (B) oder Tacrolimus (C) zum Einsatz kommen (Empfehlung 4.1.4) • Von herausragender Bedeutung bei der Behandlung dieser schwer kranken Patienten ist es, nicht den Zeitpunkt zu versäumen, an dem die konventionelle/medikamentöse Therapie versagt und eine chirurgische Therapie (Proktokolektomie) notwendig wird
steroidrefraktäre Colitis ulcerosa	<ul style="list-style-type: none"> • bei mangelndem Ansprechen auf Steroide sollen Ciclosporin A (A), Infliximab (A) oder Tacrolimus (B) eingesetzt werden • Nach Einsetzen der Wirkung kann auf AZA/6-MP umgestellt werden; bei ausbleibender Wirkung oder Verschlechterung sollte operiert werden (Empfehlung 4.17)
mit Angabe des Evidenzgrades aus (Dignass et al., 2011): A: Direkt anwendbare Studien der Evidenzklasse 1; B: Studien der Evidenzklasse 2 oder 3 oder indirekte Anwendbarkeit von Studien der Evidenzklasse 1; C: Studien der Evidenzklasse 4 oder indirekte Anwendbarkeit von Studien der Evidenzklasse 2	

5-ASA: 5-Aminosalizylate, AZA: Azathioprin, 6-MP: 6-Mercaptopurin

Remissionserhaltung

Bei Colitis ulcerosa sollte nach Überwindung des akuten Schubes - wenn möglich - eine remissionserhaltende Therapie (oral oder rektal) mit 5-Aminosalizylaten erfolgen, die Applikationsart richtet sich dabei nach dem Befallsmuster (Dignass et al., 2011). Nach Erreichen der Remission soll die remissionserhaltende Therapie mit 5-Aminosalizylaten mindestens zwei Jahre fortgeführt werden (Dignass et al., 2011).

Bei häufigen oder schweren Schüben ist die remissionserhaltende Therapie zu eskalieren. Theoretische Möglichkeiten sind die Intensivierung der oral/rektalen Kombinationstherapie

mit 5-ASA einschließlich Erhöhung der Dosis von 5-ASA, eine Therapie mit AZA oder anti-TNF-Inhibitoren (Dignass et al., 2011).

Wichtig ist, dass Glukokortikoide zur Remissionserhaltung bei Patienten mit Colitis ulcerosa nicht eingesetzt werden dürfen (Dignass et al., 2011); eine Langzeittherapie auch mit niedrig-dosierten Glukokortikoiden ist obsolet.

Konventionelle Therapie: Kontraindikation, Unverträglichkeit und Nichtansprechen

Als konventionelle Therapien werden allgemein im Sprachgebrauch die Gruppen der Medikamente vom Typ 5-ASA, Glukokortikoide, Methotrexat (falls zutreffend) und die Thiopurine (z. B. AZA) zusammengefasst. Sind die Therapiemöglichkeiten der konventionellen Therapien wegen Kontraindikationen, Unverträglichkeiten und Nichtansprechens ausgeschöpft, muss auf die nächste Therapielinie, die Therapie mit einem Biologikum (TNF- α -Inhibitoren), eskaliert werden.

Kontraindikation

Für die konventionellen Therapien bestehen verschiedene Kontraindikationen, die eine Eskalation auf die nächste Therapielinie notwendig machen. Hier werden einige Beispiele für solche möglichen Kontraindikationen aufgezählt:

- Bei Medikamenten vom Typ 5-ASA sind schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen als Kontraindikationen beschrieben (ucb, 2010; Dr. Falk Pharma GmbH, 2012a; Pfizer, 2013).
- Eine absolute Kontraindikation zur AZA-Therapie liegt bei Gendefekt-bedingten Stoffwechselerkrankungen im Bereich des Xanthin-Stoffwechsels vor (Lesch-Nyhan-Syndrom) (Teva, 2008). Diese Gendefekte sind sehr selten (1: 100.000). Häufiger sind Gendefekte der Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) (totaler Mangel des Enzyms 1:200-1:300, partieller Mangel 1:15-1:20), die zu schweren Störungen der Knochenmarksfunktion führen können (Chouchana et al., 2014). Weitere Gegenanzeigen für eine Behandlung mit AZA sind schwere Infektionen, Pankreatitis sowie starke Einschränkung der Leber- oder Knochenmarksfunktion (Dr. Falk Pharma GmbH, 2012c; aspen, 2013).

Unverträglichkeit

Die konventionellen Therapien verursachen eine Reihe von bekannten Unverträglichkeiten, die eine Eskalation auf die nächste Therapielinie notwendig machen können, falls diese eine weitere Einnahme durch den Patienten unmöglich machen. Beispiele für solche möglichen Unverträglichkeiten sind:

- Eine ernstzunehmende Nebenwirkung des Mesalazins ist die interstitielle Nephritis. Die Häufigkeit einer leichten reversiblen Kreatininerhöhung wird unter Mesalazin etwa auf 1:1.000 Patienten und diejenige einer interstitiellen Nephritis auf etwa 1:5.000 Patienten geschätzt (Corrigan und Stevens, 2000; Seiderer-Nack, 2013). Zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen der 5-Aminosalizylate (Mesalazin)

gehören Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Hautausschläge und Dyspepsie. Es besteht - wenn auch selten - die Gefahr einer akuten Pankreatitis (Seiderer-Nack, 2013).

- Glukokortikoide sind zwar effektiv in der kurzfristigen Behandlung eines akuten Schubes, haben aber bei langfristiger Anwendung klinisch bedeutsame und für die Patienten relevante Unverträglichkeiten. Deshalb sollten Glukokortikoide nie langfristig in einer remissionserhalten Therapie der Colitis ulcerosa angewandt werden. Beispiele für solche Unverträglichkeiten, unerwünschten Wirkungen und medizinischen Risiken einer langfristigen Glukokortikoidtherapie sind folgende:
 - Bei langfristiger systemischer Anwendung von Glukokortikoiden kommt es zu vermehrter Infektionsneigung und zu Wundheilungsstörungen.
 - Die Glukokortikoidwirkung fördert u. a. die Glukoneogenese bis hin zum „Steroid-Diabetes“ sowie Fettstoffwechselstörungen. Diese metabolischen Störungen werden für den Patienten durch ein cushingoides Aussehen (Vollmondgesicht, Büffelnacken, Stammfettsucht) sichtbar.
 - Weitere Nebenwirkungen sind Muskelschwäche, Knochenschwund (Osteoporose), Wachstumshemmung beim Kind und Hautverdünnung (Lüllmann et al., 2008).
 - Osteoporose ist insbesondere für Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen relevant, da für diese ohnehin ein erhöhtes Osteoporose-Risiko besteht (Yang und Lichtenstein, 2002).
 - Weiterhin kann es zu psychiatrischen Erkrankungen (Depressionen), Augenerkrankungen, und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts kommen (Yang und Lichtenstein, 2002; mibe GmbH Arzneimittel, 2012).
 - Bei langfristiger Kortikosteroid-Behandlung von Patienten mit CED wurde eine erhöhte Mortalität beschrieben (Lewis et al., 2008).
- Bei topischen Glukokortikoiden wie Budesonid treten die oben für die systemischen Glukokortikoide genannten Nebenwirkungen aufgrund des geringen Einflusses auf den körpereigenen Kortisol-Stoffwechsel insgesamt seltener auf; sind jedoch für ca. 40 % der Patienten relevant (Dr. Falk Pharma GmbH, 2011; Dr. Falk Pharma GmbH, 2012b; AstraZeneca GmbH, 2013a; AstraZeneca GmbH, 2013b).
- Unter AZA-Therapie kann es zu Nebenwirkungen kommen, die zu einem Therapieabbruch führen können. Insgesamt weisen in einer retrospektiven Analyse von 106 steroidabhängigen koreanischen Patienten mit Colitis ulcerosa mehr als 20 % der Patienten eine Intoleranz gegenüber AZA auf (Park et al., 2013).

- Als häufigste Nebenwirkung von AZA wird in der Fachinformation neben erhöhter Infektionsneigung eine dosisabhängige, meist reversible Depression des Knochenmarks beschrieben (siehe oben, TPMT-Defizienz) (Dr. Falk Pharma GmbH, 2012c; aspen, 2013).
- Übelkeit, Hautausschläge, Fieber, Haarausfall und Myalgien gehören zu den häufiger beobachteten Nebenwirkungen von AZA (Seiderer-Nack, 2013). Eine akute Pankreatitis wird in ca. 3-5 % der Fälle beobachtet.
- Ein erhöhtes Risiko für lymphoproliferative Erkrankungen beim Einsatz von Thiopurinen (AZA, 6-Mercaptopurin) zeigte die Analyse einer Kohorte von 7.727 Patienten mit Colitis ulcerosa. Im Vergleich zu Patienten, die nicht mit Thiopurinen behandelt wurden, war das Risiko für lymphoproliferative Erkrankungen um das ca. Fünffache erhöht (Beaugerie et al., 2009).

Nichtansprechen (Primäres Therapieversagen)

Ein Nichtansprechen wird als primäres Therapieversagen bezeichnet, wenn trotz eingeleiteter Therapie keine Verbesserung der klinischen Symptomatik (klinisches Ansprechen) erreicht werden kann. Eine allgemeine Definition des „Therapieversagens“ durch das alleinige Festlegen einer maximalen Behandlungsdauer ist angesichts der Variabilität des Schweregrades und des Verlaufs unter der gewählten Therapie nicht sinnvoll. So muss ggf. bei einem Patienten mit fulminanter Colitis ulcerosa innerhalb von 24 Stunden über den Therapieerfolg entschieden werden; bei Patienten mit moderater chronischer Krankheitsaktivität ist das Zeitintervall naturgemäß länger. Verschlechtert sich unter der Akutphasetherapie die klinische Situation, wird abhängig von der Ausgangssituation und vom Ausmaß der Verschlechterung in der Regel nach sieben bis 14 Tagen ein Versagen der Therapie festgestellt (Reissmann et al., 2004).

Patienten, die auf eine konventionelle Therapie primär nicht ansprechen, müssen zur nächsten Therapielinie eskaliert werden. Beispiele für ein primäres Therapieversagen auf konventionelle Therapien sind folgende:

- Ein klinisches Ansprechen unter AZA lässt sich häufig erst nach 2 bis 6 Monaten erreichen (aspen, 2013) und 10-50 % der Patienten sprechen gar nicht auf eine Therapie mit AZA an (Fraser et al., 2002; Gisbert et al., 2008; Gisbert et al., 2009; Park et al., 2013).

Es ergibt sich somit ein substanzieller Anteil an Patienten, der aufgrund von Kontraindikationen, Unverträglichkeiten oder Nichtansprechen mit konventionellen Therapien nicht ausreichend behandelbar ist und für eine Therapie mit einer neuen Therapieoption infrage kommt.

TNF- α -Inhibitoren: Kontraindikation, Unverträglichkeit und Therapieversagen

In Deutschland stehen die TNF- α -Inhibitoren Infliximab, Adalimumab und Golimumab für die Therapie der Colitis ulcerosa zur Verfügung. Zulassungsstatus und Wirkmechanismus der TNF- α -Inhibitoren ist in Modul 2 dargestellt.

TNF- α -Inhibitoren werden vor allem dann eingesetzt, wenn trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit konventionellen Therapien kein ausreichendes Ansprechen erreicht werden konnte oder wenn eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen konventionellen Therapie besteht oder wenn eine solche konventionelle Therapie kontraindiziert ist.

Die Gruppe der TNF- α -Inhibitoren stellt die bisher wirksamste Gruppe von Medikamenten zur Behandlung der Colitis ulcerosa dar. Diese werden für Patienten mit komplexen, schwerwiegenden oder fulminanten Verlauf eingesetzt oder bei Patienten, bei denen es zu signifikante Komplikationen der Erkrankung gekommen ist.

Für Patienten, bei denen TNF- α -Inhibitoren keine weitere Behandlungsoption sind (Unwirksamkeit, Wirkungsverlust oder Nebenwirkungen, die zum Abbrechen zwingen), gibt es zurzeit keine Standardtherapie oder eine durch Leitlinien empfohlene Behandlung. Die weitere Therapie erfolgt patientenindividuell. Patienten, die auf konventionelle Therapie sowie eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren versagen, haben außer einer Operation keine therapeutischen Alternativen mehr. In dieser Situation ist eine neue effektive Therapieoption dringend notwendig.

Kontraindikation

Es gibt eine Vielzahl von Patienten, bei denen eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren kontraindiziert ist. Hier werden einige Beispiele für solche möglichen Kontraindikationen aufgezählt:

- Zu den wichtigsten Kontraindikationen für eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren gehören die aktive Tuberkulose, Abszesse, schwere Infektionen, opportunistische Infektionen, eine aktive Hepatitis B, Infektionen mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV), Herzinsuffizienz New York Heart Association (NYHA)-Stadium III/IV, demyelinisierende Erkrankungen sowie Überempfindlichkeit gegenüber murinen Proteinen (Infliximab) (Seiderer-Nack, 2013).
- Innerhalb kontrollierter klinischer Studien wurden bei Patienten unter Therapie mit TNF- α -Inhibitoren im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr Fälle von malignen Erkrankungen beobachtet. Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte eingeschlossen wurden oder in denen die Behandlung bei Patienten fortgesetzt wurde, nachdem sich eine maligne Erkrankung entwickelte. Daher wird empfohlen, Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte keine TNF- α -Inhibitoren zu verordnen.
- Aus einer Anwendungsbeobachtung zu Infliximab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wurde bei den mit

Infliximab behandelten Patienten häufiger über maligne Erkrankungen berichtet als bei Patienten in der Kontrollgruppe (Rennard et al., 2007). Alle Patienten hatten eine Vorgeschichte als starke Raucher. Deshalb wird allgemein zur Vorsicht bei der Behandlung von COPD-Patienten mit TNF- α -Inhibitoren geraten.

Unverträglichkeiten und unerwünschte Wirkungen

Die Therapie mit TNF- α -Inhibitoren kann zu sehr ernstesten Nebenwirkungen führen, die eine Weiterbehandlung mit dieser Therapiekategorie unmöglich machen. Hier werden einige Beispiele für solche möglichen Unverträglichkeiten aufgezählt:

- Es gibt Hinweise dafür, dass eine langfristige Therapie mit TNF- α -Inhibitoren das Risiko an malignen Tumoren zu erkranken, erhöht. Bei Patienten mit CED gibt es Hinweise darauf, dass das Risiko für Hautkrebs (Non-Melanom) nach einer Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren erhöht ist, und dass dieses Risiko durch eine begleitende Therapie mit Thiopurinen weiter verstärkt wird. Auch das Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome ist bei Patienten, die eine Kombinationstherapie aus TNF- α -Inhibitoren und Thiopurinen erhalten, erhöht (Targownik und Bernstein, 2013).
- In der Fachinformation von Adalimumab werden als häufige Nebenwirkungen unter anderem systemische Infektionen (einschließlich Sepsis, Candidiasis und Influenza) und Hautkrebs genannt. Sehr häufig treten Infektionen des Respirationstraktes auf sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, inklusive Blutungen (Abbvie, 2013).
- Während der Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren wurde über Fälle von Panzytopenie, Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie berichtet. Ein Abbruch der Therapie muss bei diesen Patienten mit bestätigten, erheblichen hämatologischen Auffälligkeiten immer in Erwägung gezogen werden.
- Unter der Therapie mit TNF- α -Inhibitoren werden bei mehr als 20 % der CED-Patienten sogenannte „paradoxe Nebenwirkungen“ gefunden. Diese sind zumeist Haut- oder Gelenkveränderungen, die durch die Therapie mit TNF- α -Inhibitoren induziert werden, aber die phänotypisch den von diesen TNF- α -Inhibitoren behandelten Grunderkrankungen (Psoriasis, Rheumatoide Arthritis) ähnlich sehen. Die verfügbaren Daten zeigen, dass solche paradoxen Nebenwirkungen der TNF- α -Inhibitoren vor allem bei solchen Patienten auftreten, die längerfristig mit dieser Substanzklasse behandelt wurden und die auf TNF- α -Inhibitoren angesprochen haben (Cleyne und Vermeire, 2012). Diese paradoxen Nebenwirkungen der TNF- α -Inhibitoren sind für den Patienten und seine Lebensqualität relevant und führen oft zum Therapieabbruch. Ein Wechsel des TNF-Inhibitors auf einen anderen kann versucht werden; sehr oft treten aber diese paradoxen Nebenwirkungen erneut oder sogar stärker auf („Klasseneffekt“) (Iborra et al., 2011).
- Bei älteren Patienten ist die Therapie mit einem TNF-Inhibitor mit einer signifikant gesteigerten Mortalitätsrate verknüpft (Cottone et al., 2011). Die Indikation zur

Einleitung dieser Therapie muss deshalb bei dieser Patientengruppe, die zahlenmäßig immer stärker zunimmt, besonders sorgfältig gestellt werden.

Primäres Therapieversagen

Primäres Therapieversagen ist definiert als eine fehlende Verbesserung der klinischen Symptome unter Induktionsbehandlung (Yanai und Hanauer, 2011). Etwa ein Drittel der Patienten in klinischen Studien spricht nicht auf die Induktionsbehandlung an (Hanauer et al., 2002; Hanauer et al., 2006; Colombel et al., 2007; Sandborn et al., 2007).

Das primäre Therapieversagen hat auch deshalb einen hohen Stellenwert, da das Nichtansprechen auf einen TNF- α -Inhibitor eine große prognostische Bedeutung für eine geringere Effektivität oder ein fehlendes Ansprechen beim Einsatz eines anderen, alternativen TNF- α -Inhibitors hat (D'Haens et al., 2014).

Patienten mit primärem Therapieversagen (Primärversager) wurden in der Regel aus der Weiterbeobachtung in den klinischen Studien mit TNF- α -Inhibitoren ausgeschlossen, weshalb für TNF- α -Inhibitoren auch keine ausreichenden klinischen Daten für diese Patientengruppe vorliegen. Insbesondere für diese Primärversager gibt es daher keine evidenz-gesicherten Therapiealternativen. Es besteht somit ein eindeutiger therapeutischer Bedarf an neuen Behandlungsoptionen für diese Patienten.

Sekundäres Therapieversagen

Als sekundäres Therapieversagen (auch Wirkungsverlust genannt) wird das Versagen auf Anti-TNF- α -Therapie (inklusive Nachlassen der therapeutischen Wirkung) nach vorherigem Ansprechen in der Induktionsphase bezeichnet. Für ein solches sekundäres Therapieversagen kann es verschiedene Gründe geben. Dazu zählen die mögliche Bildung von körpereigenen Antikörpern (Yarur et al., 2013) oder spezielle Patienten- und Krankheitscharakteristika (Yanai und Hanauer, 2011; Ordas et al., 2012b). Insgesamt zeigen pro Jahr zwischen 23 % und 46 % der Patienten, unabhängig vom gewählten TNF- α -Inhibitor, einen Wirkungsverlust (Ben-Horin und Chowers, 2011).

Klinisch wird einem sekundären Therapieversagen in der Regel zuerst mit einer Dosisescalation (Verkürzung des Dosisintervalls und/oder Dosiserhöhung) der TNF- α -Inhibitoren begegnet. Für Colitis ulcerosa liegen derzeit keine Daten zum Ansprechen nach Dosisescalation vor; bei Patienten mit Morbus Crohn führt diese bei 60-90 % kurzfristig zu einem erneuten Ansprechen, langfristig (über 12 Monate) erhält sich dieses Ansprechen aber nur bei 35-47 % der Patienten (Ben-Horin et al., 2014). Bei der Mehrheit der Patienten musste also nach sekundärem Therapieversagen die Therapie mit TNF- α -Inhibitoren trotz Dosisescalation abgebrochen werden. Wegen des sekundären Therapieversagens wird eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren deshalb immer als eine temporäre Therapieoption gesehen, meist ist diese in der Praxis auf 3-5 Jahre begrenzt.

Klinisch wird bei Versagen eines TNF- α -Inhibitors und weiterbestehender Indikation für eine solche Therapie der Versuch gemacht, den Patienten auf einen anderen TNF- α -Inhibitor umzustellen. Dieses entspricht der klinischen Praxis und ist angesichts des Mangels an

Therapieoptionen oft auch die einzige Möglichkeit. Allerdings ist bekannt, dass mit jeder Umstellung auf einen weiteren TNF- α -Inhibitor die Wirksamkeit rascher nachlässt. Eine klinische Studie hat bestätigt, dass die Therapie mit einem zweiten TNF- α -Inhibitor sehr viel weniger effektiv als mit dem ersten ist (Van Assche et al., 2012).

Es gibt weiterhin Patienten, die wegen mangelnder Adhärenz bei subkutaner TNF- α -Inhibitor-Therapie ihre Therapie abbrechen und für die eine neue (meist intravenöse) Therapieoption gefunden werden muss.

Für Patienten mit Therapieversagen auf einen oder mehrere TNF- α -Inhibitoren ohne weitere Therapieoptionen gibt es zurzeit keine Standardtherapie oder eine durch Leitlinien empfohlene Behandlung. Die weitere Therapie erfolgt deshalb patientenindividuell. Patienten, bei denen eine konventionelle Therapie sowie eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren versagt, haben außer einer Operation keine therapeutischen Alternativen mehr.

Zusammenfassung des therapeutischen Bedarfs

Es besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf

- an einer in der Langzeitbetrachtung sichereren und effektiven Therapie der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa im Vergleich zur Effektivität und Verträglichkeit der bisherigen immunsuppressiven Therapien,
- an einer Therapie, die sowohl Induktion als auch Erhalt einer langfristigen Remission ermöglicht,
- an einer zielgerichteten Therapie, die vorwiegend oder ausschließlich am Ort des Entzündungsprozesses – dem Darm – wirkt, aber keine systemische Immunsuppression hervorruft, wie das bei Glukokortikoiden, Thiopurinen und TNF- α -Inhibitoren der Fall ist,
- an einer glukokortikoidfreien Therapie bzw. an einer Therapie, die eine langfristige Reduktion der Glukokortikoiddosis zur Vermeidung der assoziierten Nebenwirkungen ermöglicht, und
- an einer alternativen Therapie, die wirksam ist in Patienten, die nicht (mehr) auf die aktuell verfügbaren Therapiemöglichkeiten ansprechen oder intolerant dagegen sind.

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 Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Die Erfassung der Häufigkeit von CED gestaltet sich durch den häufig unklaren Krankheitsbeginn, die Schwierigkeiten bei der sicheren Diagnosestellung sowie vor allem durch die große Spannweite an klinischen Symptomen problematisch (Stallmach et al., 2012). Der Vergleich von Inzidenz- und Prävalenzraten von CED über verschiedene Studien hinweg ist schwierig, da z. B. diagnostische Kriterien und Detektionsraten zwischen den Studien variieren, ebenso wie der Zugang zu diagnostischen Verfahren über die Zeit und zwischen verschiedenen Zentren (Burisch et al., 2013).

Inzidenz der Colitis ulcerosa

Frühzeitig fielen in der Epidemiologie der CED und damit der Colitis ulcerosa ein Nord-Süd- sowie ein West-Ost-Gefälle in Europa auf. In einem systematischen Review epidemiologischer Studien wurden in Europa maximale Inzidenzwerte der Colitis ulcerosa von 24,3 pro 100.000 Einwohner in einer Studie aus Island berichtet, und eine minimale Inzidenz von 0,6 pro 100.000 in einer Studie aus Spanien (Molodecky et al., 2012). Allerdings liegen aus den nördlichen Ländern wesentlich mehr Daten vor als aus den übrigen Ländern. Die Vergleichbarkeit der Studien ist nicht grundsätzlich gewährleistet; so wurden unterschiedliche Zeitpunkte bzw. Zeitspannen betrachtet und verschiedene Studien aus den gleichen Ländern berichten unterschiedliche Zahlen für verschiedene Bevölkerungsgruppen. Auch am Beispiel von Island werden im Review Studien mit deutlich niedrigeren Zahlen zitiert (Molodecky et al., 2012).

Zur Klärung des Nord-Süd- bzw. West-Ost-Gefälles in Europa wurden zwei Studien durchgeführt, die Daten über ganz Europa einheitlich erhoben. Das Nord-Süd-Gefälle war in der Studie von Shivananda et al. (1996), in der die Daten zwischen 1991 und 1993 erfasst wurden, erkennbar. Allerdings fielen einige deutlich abweichende Zentren auf, beispielsweise eine sehr hohe Inzidenz der Colitis ulcerosa in Griechenland und eine den skandinavischen Ländern ähnliche Inzidenz in Palermo in Italien. Insgesamt wird von Shivananda et al. (1996) eine durchschnittliche Inzidenz von 9,8 pro 100.000 Einwohner für ganz Europa angegeben.

In der Studie von Burisch et al. (2014a) mit Daten aus dem Jahr 2010 fiel ein deutlicher Unterschied zwischen den westlichen und östlichen Ländern auf: Während für die westlichen Länder eine durchschnittliche Inzidenz von 9,8 pro 100.000 Einwohner angegeben wurde, ergab sich eine Inzidenz von 4,6 pro 100.000 für die östlichen Länder. Es wurden deutlich

mehr westeuropäische (22 Zentren in 14 Ländern) als osteuropäische Zentren (9 Zentren aus 8 Ländern) eingeschlossen, so dass hier eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen ist. Die Inzidenz für Gesamteuropa in dieser Studie lag entsprechend bei 8,2 pro 100.000, was das stärkere Gewicht der westeuropäischen Zentren verdeutlicht.

Wie bereits im Abschnitt 3.2.1 unter „Ursachen und Risikofaktoren“ erläutert, werden die geografischen Inzidenzgefälle mittlerweile kontrovers diskutiert. Verschiedene Faktoren wie die Lebensweise, der Zugang zu medizinischer Versorgung, kulturelle Aspekte, aber auch die abweichende Datenlage in den verschiedenen Ländern könnten zu diesen Abweichungen beitragen.

Beide europäischen Studien ergaben trotz der unterschiedlichen Erhebungszeiträume (1991-1993 vs. 2010) ähnliche Werte von 9,8 bzw. 8,2 pro 100.000 Einwohner für die Gesamtinzidenz der Colitis ulcerosa in Europa. Ein Anstieg in den letzten Jahren ist demnach nicht zu verzeichnen.

Die frühesten Aufzeichnungen zur Inzidenz von CED stammen aus Cardiff in Wales, wo retrospektive Daten bis in die 1930er Jahre vorliegen. Weitere Langzeitdaten liegen aus anderen britischen und skandinavischen Zentren vor. Daten aus anderen Ländern Europas kamen erst deutlich später hinzu (Timmer, 2009). In den Regionen, in denen Langzeitdaten zur Verfügung stehen, zeigte sich für Morbus Crohn ein in allen Zentren ähnlich verlaufender Anstieg der Inzidenz, während das Bild für Colitis ulcerosa variabler ist (Abbildung 8) (Farrokhyar et al., 2001; Timmer, 2009). In Island und in Orebro (Schweden) zeigte sich ein eindeutiger Anstieg der Inzidenz, während in Kopenhagen nur ein leichter Anstieg und in Cardiff kein Anstieg zu beobachten war.

In dem systematischen Review von Molodecky et al. (2012) wurden die Studien separat ausgewertet, die Inzidenzdaten über mindestens zehn Jahre berichtet haben (weltweite Daten). Insgesamt zeigten 60 % der Studien einen Anstieg der Inzidenz, mit sehr variablen Anstiegswerten zwischen 2,4 und 18,1 % pro Jahr. Von den Studien, die nach 1980 durchgeführt worden waren, zeigten nur noch 29 % einen Anstieg der Inzidenz, was für eine Stabilisierung der weltweiten Inzidenz in den letzten 30 Jahren spricht.

Weiterhin stellten Molodecky et al. (2012) gepoolte Daten von Prävalenz und Inzidenz über den Verlauf der Zeit dar, die einen Anstieg seit dem Jahr 1930 zeigen. Allerdings ist hier einerseits zu berücksichtigen, dass für die meisten Länder in den frühen Jahren keine Daten vorliegen, und daraus nicht geschlossen werden kann, dass keine Fälle von Colitis ulcerosa aufgetreten sind. Weiterhin haben sich im Verlauf der Zeit die diagnostischen Möglichkeiten verändert, sich der Zugang zu und die Qualität medizinischer Versorgung verbessert und die Lebenserwartung erhöht, wodurch die Prävalenz insgesamt steigt (Farrokhyar et al., 2001). Während sich in Skandinavien ein deutlicher Anstieg der Prävalenz und Inzidenz zeigt, ist der Anstieg in Deutschland eher gering (Molodecky et al., 2012).

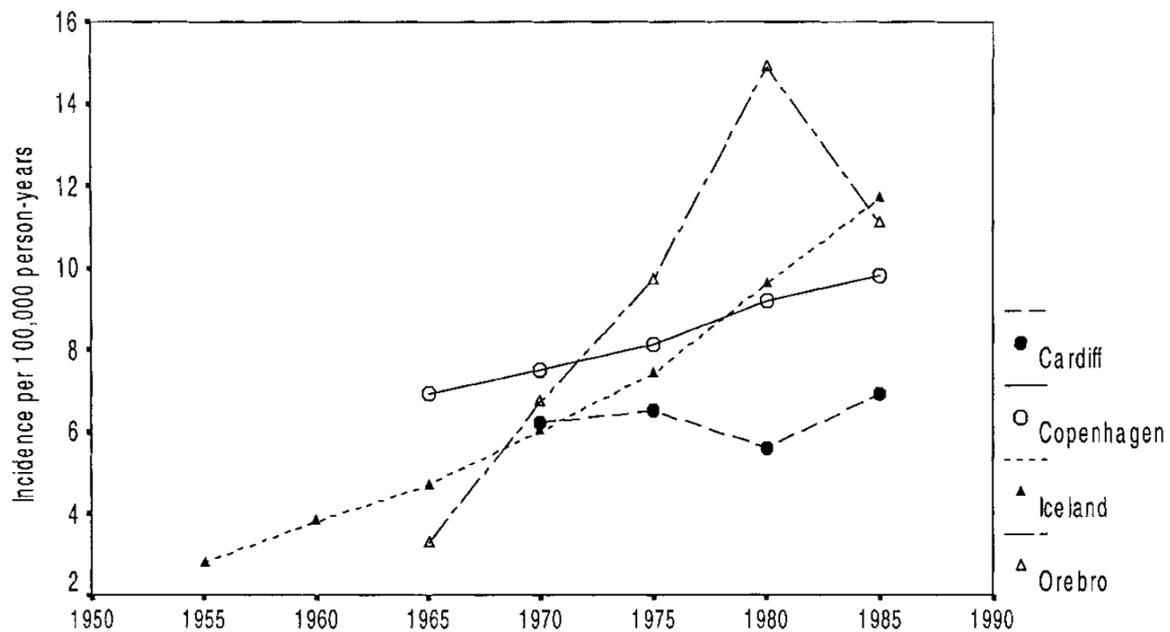


Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz der Colitis ulcerosa aus populationsbasierten Studien.

Quelle: (Farrokhyar et al., 2001)

Die von Molodecky et al. (2012) einbezogenen deutschen Studien sind die einzigen verfügbaren Angaben zur Epidemiologie der Colitis ulcerosa in Deutschland. Diese basieren überwiegend auf regionalen Studienergebnissen. In den verfügbaren Studien wird eine Inzidenz von 1,3-6 pro 100.000 Einwohnern angegeben (Tabelle 3-9). In der Studie von Shivananda et al. (1996) waren falsche Zahlen zugrunde gelegt worden, die gemäß Timmer (2009) von 4,1 auf etwa 6/100.000 korrigiert werden müssen.

Ein Anstieg in den letzten Jahren ist in Deutschland aus den zur Verfügung stehenden Daten nicht erkennbar, vielmehr scheint die Inzidenz zu schwanken. Insgesamt liegt die Inzidenz in Deutschland mit etwa 4/100.000 Einwohnern niedriger als der europäische Durchschnitt. Aussagekräftige aktuelle Daten für ganz Deutschland liegen jedoch nicht vor (Stallmach et al., 2012). Die Vergleichbarkeit und die Repräsentativität der deutschen Kohorten sind schwer zu beurteilen und es erscheint daher sinnvoller, für die Inzidenz der Colitis ulcerosa in Deutschland den europäischen Durchschnitt von 8-10 pro 100.000 Einwohner, der sich aus den beiden groß angelegten europäischen Studien von Burisch et al. (2014a) und Shivananda et al. (1996) ergibt, anzunehmen.

Tabelle 3-9: Zahlen zur Inzidenz der Colitis ulcerosa in Deutschland

Populationsbezug	Populationsgröße	Studiendauer	Inzidenz	Referenz
Marburg (Lahn)	160.000	1962-1973	5,1/100.000 ^a	(Brandes und Lorenz-Meyer, 1983)
Tübingen	1.600.000	1981-1984	ca. 2,0/100.000	(Daiss et al., 1989)
Westdeutschland	1.600.000	1980-1984	2,9/100.000 ^a	(Dirks et al., 1994)
Ruhrgebiet	830.000	1980-1984	2,4/100.000 ^a	(Timmer und Goebell, 1999)
	800.000	1991-1995	3,0/100.000 ^b	(Timmer und Goebell, 1999)
	nicht bekannt	1991-1993	4,1 ^b bzw. ca. 6 ^a /100.000	(Shivananda et al., 1996; Timmer, 2009)
Oberpfalz	1.010.000	2004-2006	3,9/100.000 ^b	(Ott et al., 2008)
^a exklusive Proktitis				
^b inklusive Proktitis				

Prävalenz der Colitis ulcerosa

Farrokhhyar et al. (2001) haben die verfügbaren Daten aus Europa aus verschiedenen Studien zusammengestellt, wobei hier zu berücksichtigen ist, dass die neuesten Daten aus dem Jahr 1995 stammen und damit bereits etwa 20 Jahre alt sind. Aus den dort berichteten Prävalenzzahlen ergibt sich ein europäischer Durchschnitt von etwa 130 pro 100.000 Einwohner mit den höchsten Werten in Schweden und Großbritannien (234 und 268 pro 100.000 Einwohner) und den niedrigsten Werten in Deutschland und Spanien (24,8 und 21 pro 100.000 Einwohner). Einige der bereits erwähnten Studien zur Inzidenz der Colitis ulcerosa berichten auch Werte zur Prävalenz (Tabelle 3-10), welche sich für Deutschland zwischen 25 und 50 pro 100.000 Einwohner bewegen und im europäischen Vergleich sehr niedrig liegen. Da die zugrundeliegenden Prävalenzdaten sich auf Erhebungszeiträume bis 1984 beziehen und somit die Prävalenz vor mehr als 30 Jahren abbilden, werden diese Studien nicht als Grundlage der Prävalenzdarstellungen für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

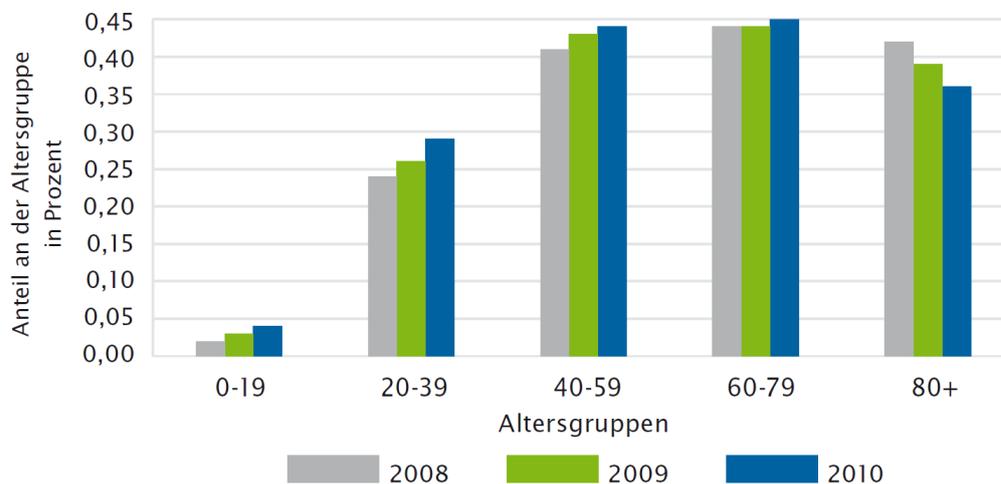
Tabelle 3-10: Zahlen zur Prävalenz der Colitis ulcerosa in Deutschland

Populationsbezug	Populationsgröße	Erhebungs-jahr	Prävalenz	Referenz
Marburg (Lahn)	160.000	1973	48,8/100.000 Einwohner	(Brandes und Lorenz-Meyer, 1983)
Westdeutschland	1.600.000	1984	27,3/100.000 Einwohner	(Dirks et al., 1994)
Ruhrgebiet	1.600.000	1984	24,8/100.000 Einwohner	(Daiss et al., 1989)

Aus den im vorherigen Abschnitt hergeleiteten Inzidenzzahlen zwischen 8 und 10 pro 100.000 Einwohnern aus dem europäischen Durchschnitt ergäbe sich bei einer mittleren Erkrankungsdauer von 35 Jahren eine Prävalenz von 280-350 pro 100.000, diese lägen in etwa 10-fach höher als die Werte in Tabelle 3-10.

Die Analyse der administrativen Prävalenz der BARMER GEK, also der aus ärztlichen Diagnosen kassenärztlicher Abrechnungen ermittelten Prävalenz, lieferte ähnliche Werte (Tabelle 3-11). Diese ergab 304 Betroffene pro 100.000 Versicherte für das Jahr 2008 und 327 Betroffene pro 100.000 Versicherte für das Jahr 2010 (Stallmach et al., 2012).

Der Anstieg der Prävalenz im Zeitraum 2008-2010 ist dabei auf einen kontinuierlichen Anstieg in den Altersgruppen der unter 80-Jährigen zurückzuführen (Abbildung 9).



Quelle: BARMER GEK Daten der Jahre 2008 bis 2010

Abbildung 9: Altersspezifische Prävalenz der Colitis ulcerosa in den Jahren 2008-2010

Quelle: (Stallmach et al., 2012)

Eine Prävalenzschätzung anhand einer repräsentativen Stichprobe aus Versicherten der AOK Hessen/KV Hessen bestehend aus 265.422 Patienten aus dem Jahr 2009 ergab eine Prävalenz der Colitis ulcerosa von 263/100.000 Versicherte (Hein et al., 2012) (Tabelle 3-11). Damit liegt die Prävalenz etwas niedriger als die administrative Prävalenz basierend auf den BARMER GEK-Daten, bewegt sich aber in einem ähnlichen Bereich. Auch eine von Takeda beauftragte Analyse des Volldatensatzes der Versicherten der AOK Hessen ergab mit einer Schätzung der administrativen Prävalenz von 290-331/100.000 Versicherte ähnliche Werte (Hein et al., 2014) (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Administrative Prävalenz der Colitis ulcerosa in Deutschland basierend auf Krankenkassendaten der BARMER GEK und der AOK Hessen

Populationsbezug	Populationsgröße	Erhebungs-jahr	Administrative Prävalenz	Referenz
Deutschland (Versicherte der BARMER GEK)	70.012.000 (GKV-Population des Jahres 2009)	2008	304/100.000 Versicherte	(Stallmach et al., 2012)
Hessen (Versicherte der AOK Hessen)	265.422 Versicherte, repräsentative Stichprobe	2009	263/100.000 Versicherte	(Hein et al., 2012)
Deutschland (Versicherte der BARMER GEK)	70.012.000 (GKV-Population des Jahres 2009)	2010	327/100.000 Versicherte	(Stallmach et al., 2012)
Hessen (Versicherte der AOK Hessen)	1.147.284 Versicherte, Volldatensatz	2011	290-331/100.000 Versicherte	(Hein et al., 2014)

AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse, GEK: Gmünder Ersatzkasse, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Die Zahlen aus der Analyse der BARMER GEK sowie die Zahlen aus der Analyse der Daten aus der AOK Hessen sind aktuell und zur Gesamtbevölkerung alters- und geschlechtsstandardisiert, repräsentieren jeweils große Kohorten und erscheinen im Hinblick auf die europäischen Inzidenzzahlen plausibel. Im Folgenden werden diese Daten daher als Grundlage für die weiteren Berechnungen der Prävalenzentwicklung herangezogen. Das Vorliegen von Prävalenzzahlen für 2008 und 2010 aus der Analyse der BARMER GEK ermöglicht dabei eine Extrapolation (durchschnittliche Zunahme der Prävalenz um 3,8 % pro Jahr), so dass sich für das Jahr 2014 eine administrative Prävalenz von 378 pro 100.000 Versicherte hochrechnen lässt. Bei der Extrapolation wird aufgrund der starken Abweichung der Größenordnung von früher publizierten Prävalenzzahlen von einer Unsicherheit von -25 % bzw. +10 % ausgegangen. Daraus ergibt sich eine administrative Prävalenz der Colitis ulcerosa in Deutschland im Jahr 2014 von 284-416 pro 100.000 Versicherte. Die in der Versichertenpopulation der AOK Hessen für 2011 ermittelten Werte für die Prävalenz der Colitis ulcerosa liegen innerhalb des aus der BARMER GEK hergeleiteten Rahmens und bestätigen somit dessen Plausibilität.

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 Angabe von Quellen.

Es gibt keine Hinweise darauf, ob und inwiefern sich die Inzidenz der Colitis ulcerosa in den nächsten Jahren verändern wird. Eine Ausbreitung der Colitis ulcerosa über infektiöse Kontakte wird ausgeschlossen, so dass nicht mit einer sprunghaften Veränderung der Inzidenz zu rechnen ist. Die Aussagen in der publizierten Literatur zur Entwicklung der Inzidenz sind unsicher. Es wird daher von einer etwa gleichbleibenden Inzidenz in den nächsten fünf Jahren basierend auf den europäischen Durchschnittswerten ausgegangen (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Schätzung der Inzidenzentwicklung der Colitis ulcerosa in Deutschland in den nächsten fünf Jahren

Jahr	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Inzidenz pro 100.000 Einwohner	8-10	8-10	8-10	8-10	8-10	8-10

Für die Prävalenz hingegen wird in der Krankenkassenanalyse der BARMER GEK ein Anstieg von 304 auf 327 pro 100.000 Versicherte vom Jahr 2008 bis zum Jahr 2010 berichtet, entsprechend 3,8 % pro Jahr (Stallmach et al., 2012). Wird dieser Anstieg extrapoliert, ergeben sich die in Tabelle 3-13 dargestellten Werte für die Entwicklung der administrativen Prävalenz bis zum Jahr 2019.

Tabelle 3-13: Entwicklung der administrativen Prävalenz (aus ärztlichen Diagnosen kassenärztlicher Abrechnungen ermittelt) der Colitis ulcerosa in den nächsten fünf Jahren basierend auf den Krankenkassendaten der BARMER GEK aus den Jahren 2008 und 2010

Jahr	2008	2010	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Prävalenz pro 100.000 Versicherte	304	327	378 (284-416)	393 (295-432)	407 (305-448)	422 (317-464)	438 (329-482)	454 (341-499)
2008 und 2010: (Stallmach et al., 2012)								
2014 bis 2019 extrapoliert auf Basis von (Stallmach et al., 2012) unter Berücksichtigung einer Unsicherheit von -25 % und +10 %								

GEK: Gmünder Ersatzkasse

In der Analyse des Versicherten-Volldatensatzes der AOK Hessen wurde die ermittelte administrative Prävalenz von 290-331/100.000 Versicherte nach der Alters- und Geschlechtsverteilung der Bevölkerung Deutschlands adjustiert und eine Colitis ulcerosa-Fallzahl (Patienten ≥ 18 Jahre) in Deutschland von 211.536 im Jahr 2011 hochgerechnet. Entsprechende Hochrechnungen liegen für die Analysen der BARMER GEK nicht vor, so dass es sich hierbei um die aktuellste und vermutlich bestmögliche Annäherung an die Zahlen

der Patienten mit Colitis ulcerosa in Deutschland handelt. Die in dem Volldatensatz der AOK Hessen ermittelte administrative Prävalenz von 290-331/100.000 Versicherte liegt in einem ähnlichen Bereich wie die aus der Analyse der BARMER GEK extrapolierte administrative Prävalenz (bei einer Zunahme und 3,8 % pro Jahr ergäbe sich aus den BARMER-Daten für das Jahr 2011 eine Prävalenz von 339/100.000 Versicherte) und ist somit als plausibel anzusehen. Die Entwicklung der Prävalenz der Colitis ulcerosa über die nächsten fünf Jahre erfolgt daher auf Basis dieser Fallzahlschätzung unter Berücksichtigung der Entwicklung der Bevölkerungsanteile (Statistisches Bundesamt, 2009) und der Steigerung der Prävalenz um 3,8 % basierend auf den Krankenkassendaten der BARMER GEK (Stallmach et al., 2012) sowie einer Unsicherheit von ± 10 % (Tabelle 3-14).

Für die Entwicklung der Bevölkerungsanteile wurden die Zahlen der koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes zugrunde gelegt. Gewählt wurde das erste Szenario des statistischen Bundesamtes (Variante 1-W1). Eine Bevölkerungshochrechnung auf Basis des Mikrozensus 2011 ist derzeit noch nicht verfügbar.

Tabelle 3-14: Schätzung zur Entwicklung der Prävalenz der Colitis ulcerosa in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Bevölkerung in Deutschland^a (in Mio)	80,9	80,8	80,6	80,5	80,3	80,1
Bevölkerungsrückgang im Vergleich zum Vorjahr	-0,25 %	-0,12 %	-0,25 %	-0,12 %	-0,25 %	-0,25 %
jährliche Steigerung der administrativen Prävalenz^b	3,8 %	3,8 %	3,8 %	3,8 %	3,8 %	3,8 %
jährliche Steigerung der Prävalenz unter Berücksichtigung des Bevölkerungsrückgangs	3,55 %	3,68 %	3,55 %	3,68 %	3,55 %	3,55 %
erwartete Prävalenz (Patienten ≥ 18 Jahre) der Colitis ulcerosa in Deutschland^c	235.179 (211.661- 258.697)	243.825 (219.443- 268.208)	252.487 (227.238- 277.736)	261.768 (235.591- 287.945)	271.065 (243.958- 298.171)	280.690 (252.621- 308.759)
^a Schätzung nach (Statistisches Bundesamt, 2009)						
^b prozentuale Steigerung basierend auf der Steigerung der administrativen Prävalenz zwischen 2008 und 2010 in den Krankenkassendaten der BARMER GEK (Stallmach et al., 2012)						
^c Ausgehend von geschätzten 211.536 Colitis ulcerosa-Fällen im Jahr 2011, basierend auf (Hein et al., 2014). Unsicherheitsspanne ± 10 %						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

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	5.879 (5.292-6.467)	5.091 (4.582-5.600)

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. 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.

Die Zielpopulation für Vedolizumab sind erwachsene Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen TNF- α -Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Mehrere Faktoren erschweren die Bestimmung der Größe der in Deutschland prävalenten Population von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa. Einerseits sind in vielen Studien relativ kleine und wenig repräsentative Kohorten untersucht worden. Andererseits verwenden verschiedene Studien unterschiedliche, z. T. nicht mehr aktuelle Instrumente zur Untersuchung und unterschiedliche Klassifikationssysteme zur Einteilung der Schwere der Erkrankung. So geben die gültigen Leitlinien keinen Hinweis auf die Verteilung der Schweregrade in der deutschen Patientenpopulation und publizierte Studien präsentieren stark unterschiedliche Ergebnisse.

In einer Versorgungsstudie von CED-Patienten in Deutschland berichteten Blumenstein et al. (2008) in einer Kohorte von 439 Colitis ulcerosa-Patienten bei 47,6–50,3 % eine mild bis moderate und bei 4,5-6,9 % der Patienten eine hohe Krankheitsaktivität; 45,2–45,5 % befanden sich in Remission. Die Krankheitsaktivität wurde dabei anhand des Colitis Activity Index bestimmt, (CAI, Remission: ≤ 5 Punkte, milde bis moderate Aktivität: 6-10 Punkte, hohe Krankheitsaktivität: >10 Punkte). Prenzler et al. (2010) zeigen in 519 Patienten, ebenfalls mit Hilfe des CAI, eine milde bis moderate Aktivität in 26 % der Fälle; in 10,8 % war die Aktivität als hoch klassifiziert worden. Dabei wurde allerdings eine abweichende Einteilung der Schweregrade verwendet (CAI Remission 0-3 Punkte, mild-moderate Aktivität: 4-7 Punkte, hohe Aktivität: >7 Punkte). Eine postalische Befragung von 102 Patienten des Universitätsklinikums Tübingen ergab eine moderate Krankheitsaktivität bei 4,8 % und eine schwere bei 2,4 % der Patienten (Janke et al., 2006). Eine Ableitung der Verteilung der Schweregrade aus der Literatur ist für Deutschland daher nicht mit ausreichender Ergebnissicherheit möglich.

In einer Analyse der Verordnungsdaten der AOK Hessen (Hein et al., 2014) wurden Schweregrade aus den Verschreibungen verschiedener Arzneimittelklassen ermittelt. Als Patienten mit „milder“ Krankheitsschwere wurden Patienten zusammengefasst, die im Jahr 2011 entweder keine medikamentöse Behandlung oder nur Verordnungen über 5-ASA-Präparate, intestinale Antiinfektiva oder Budesonid erhielten (93,79 %). „Moderate“ Krankheitsschwere wurde angenommen, wenn neben den Wirkstoffgruppen der Kategorie „mild“ zusätzlich Glukokortikoide zur systemischen Anwendung oder Immunsuppressiva verordnet wurden (5,21 %). Patienten wurden der Kategorie „schwer“ zugeordnet, wenn im Jahr 2011 Medikamente der Kategorie „moderat“ sowie TNF- α -Inhibitoren verordnet worden sind (0,99 %). Der Anteil der moderat bis schwer erkrankten Patienten mit Colitis ulcerosa ist mit 6,21 % aller Patienten zu beziffern, was für 2014 auf 14.595 Patienten bzw. unter Berücksichtigung einer Unsicherheit in der Berechnung von ± 10 % auf 13.135-16.054 Patienten konkretisiert werden kann (Tabelle 3-16). Da jedoch bei Weitem nicht alle der moderat bis schwer erkrankten Colitis ulcerosa-Patienten auch auf ihre Vortherapie versagen oder Unverträglichkeiten entwickeln, ist diese Patientenzahl deutlich überschätzt und für die Quantifizierung der Vedolizumab-Zielpopulation nicht geeignet.

Es erscheint eher plausibel, die Größe der Vedolizumab-Zielpopulation aus dem gegenwärtigen Einsatz von TNF- α -Inhibitoren im Anwendungsgebiet zu errechnen. Die für Vedolizumab genannten Zulassungskriterien finden in gleicher Weise Anwendung auf alle TNF- α -Inhibitoren mit einer Zulassung für Colitis ulcerosa (Adalimumab, Infliximab, Golimumab) (Abbvie, 2013; MSD, 2013a; MSD, 2013b). Unter Beachtung dieser Kriterien ist die Zielpopulation für Vedolizumab identisch mit den zugelassenen Anwendungsgebieten für Adalimumab, Golimumab und Infliximab, abgesehen von Patienten, für die u. a. aufgrund einer Herzinsuffizienz (Klassen NYHAIII/IV) die Gabe von TNF- α -Inhibitoren kontraindiziert ist, die jedoch für eine Behandlung mit Vedolizumab geeignet sind.

Die Größe der Zielpopulation für Vedolizumab wird demzufolge durch alle Patienten bestimmt, die für eine Behandlung mit einem TNF- α -Inhibitor in Frage kommen. Es wird

dabei vorausgesetzt, dass alle Patienten in Übereinstimmung mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet behandelt werden, d. h. dass zunächst alle konventionellen Behandlungsoptionen patientenindividuell ausgeschöpft worden sind oder wegen Gegenanzeigen oder Nebenwirkungen nicht indiziert waren, bevor eine Behandlung mit einem TNF- α -Inhibitor begonnen wird (G-BA, 2014).

Arzneimittelverschreibungen in Verbindung mit Diagnosedaten sind aus großen Patientenkohorten verfügbar. Diese Kohorten können außerdem entsprechend ihrer Alters- und Geschlechtsverteilung zur Gesamtbevölkerung standardisiert werden und dienen so als zuverlässige Basis für Hochrechnungen für die deutsche GKV-Versichertenpopulation. Für dieses Dossier werden Analysen der gesamten Verschreibungen von zwei gesetzlichen Krankenversicherungen im Zeitraum 2008-2010 (Stallmach et al., 2012) bzw. 2011 (Hein et al., 2014) zugrunde gelegt.

Die Studie zur Versorgungsforschung im „Kompetenznetz CED“ anhand von Querschnittsdaten zwischen 2006 und 2007 (Bokemeyer, 2007) ergab einen Anteil von 2,5 % an Patienten, die eine Therapie mit Infliximab erhielten. Patienten, die in spezialisierten Behandlungszentren behandelt werden, stellen möglicherweise keine repräsentative Auswahl dar und können über eine überdurchschnittliche Krankheitsschwere zu einer Überschätzung des Anteils der mit Biologika behandelten Patienten führen.

Die BARMER GEK analysierte die Abrechnungsdaten von Patienten, die in zwei Quartalen eine ärztliche Diagnose von Colitis ulcerosa und eine entsprechende immunsuppressive Arzneimittelverordnung erhielten. In dieser Studie wurden 1,1 % der Versicherten mit Colitis ulcerosa mit TNF- α -Inhibitoren behandelt (Stallmach et al., 2012), mit steigender Tendenz. Im Gegensatz zu der im „Kompetenznetz CED“ ermittelten Biologika-Rate ist bei der Auswertung der BARMER GEK davon auszugehen, dass neben der spezialfachärztlichen Behandlung auch Verordnungen anderer Facharztgruppen repräsentativ einbezogen sind, so dass der in der BARMER GEK ermittelte Anteil der mit TNF- α -Inhibitoren behandelten Versicherten von 1,1 % als repräsentativere Berechnungsgrundlage anzunehmen ist. Da diese Angaben auf einer Datenbasis von 2010 beruhen und die Verordnung von TNF- α -Inhibitoren über die letzten Jahre zugenommen hat, zumal Adalimumab und Golimumab seitdem neu für diese Indikation zugelassen worden sind, wurde für die weitere Berechnung der Patientenzahlen eine Zunahme dieses Anteils der mit TNF- α -Inhibitoren behandelten Patienten auf 2,5 % der Gesamtpopulation der Colitis ulcerosa-Patienten angenommen.

Tabelle 3-16: Ableitung der Anzahl der (GKV-versicherten) Patienten in der Zielpopulation

Population	Faktor	Anzahl Patienten	Anzahl GKV-Patienten
Gesamtbevölkerung Deutschland (Statistisches Bundesamt, 2009)	100 %	80.716.000	
GKV-Population (Bundesministerium für Gesundheit, 2014)	86,6 %		69.861.000
geschätzte Colitis ulcerosa-Fallzahl (Patienten ≥ 18 Jahre) in Deutschland im Jahr 2014, extrapoliert basierend auf (Hein et al., 2014), davon		235.179 (211.661-258.697)	203.551 (183.196- 223.906)
Schweregrad mild	93,79 %	220.584 (198.526- 242.643)	190.919 (171.827- 210.011)
Schweregrad moderat	5,21 %	12.262 (11.036- 13.488)	10.613 (9.552- 11.674)
Schweregrad schwer	0,99 %	2.332 (2.099- 2.566)	2.019 (1.817- 2.221)
Moderat bis schwer erkrankte Patienten mit Morbus Crohn ≥ 18 Jahre in Deutschland (Hein et al., 2014)	6,21 %	14.595 (13.135-16.054)	12.632 (11.369-13.895)
Anteil der mit TNF- α -Inhibitoren behandelten Colitis ulcerosa-Patienten (Stallmach et al., 2012) (Bokemeyer, 2007)	2,5 %	5.879 (5.292-6.467)	5.091 (4.582-5.600)

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, TNF- α : Tumornekrosefaktor- α

Ausgehend von einer Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2013 von 80.716.000 Personen (Statistisches Bundesamt, 2009) wird über eine Anzahl von 69.861.000 GKV-Versicherten (Bundesministerium für Gesundheit, 2014) eine Versicherungsquote von 86,6 % ermittelt. Eine aktuelle Untersuchung aus Verschreibungsdaten der AOK Hessen schätzt die Prävalenz der Colitis ulcerosa in Deutschland im Jahr 2011 auf 211.563 Erwachsene, extrapoliert auf das Jahr 2014 ergeben sich 235.179 Erwachsene (Tabelle 3-14) (Hein et al., 2014).

Auf Basis der Studien von Bokemeyer et al. und Stallmach et al. wird der Anteil der mit TNF- α -Inhibitoren behandelten Patienten auf ca. 2,5 % geschätzt (Bokemeyer, 2007; Stallmach et al., 2012). Unter der Annahme, dass diese Biologika-Rate auch die maximale Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von Vedolizumab beschreibt, kann die Vedolizumab-Zielpopulation auf 5.879 (5.292-6.467) Colitis ulcerosa-Patienten geschätzt werden (Tabelle 3-16). Bei ca. 0,3 % der Normalbevölkerung liegt eine Herzinsuffizienz der Klassen NYHA III/IV vor (Gawaz, 2005). Diese Zahl ist sehr gering und im Vergleich zu der einkalkulierten Unsicherheit von ± 10 % in der Abschätzung der Größe der Zielpopulation vernachlässigbar. Auf eine Korrektur der Zielpopulation für bestehende Kontraindikationen wird daher verzichtet. Entsprechend einer GKV-Versichertenquote von 86,6 % ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 5.091 (4.582-5.600) Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: 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	Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Anti-TNF- α -naive Patienten)	beträchtlich	4.073 (3666-4480)
Vedolizumab	Patienten, die auf einen TNF- α -Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Anti-TNF- α -Versager)	nicht quantifizierbar	1.018 (916-1.120)

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, TNF- α : Tumornekrosefaktor- α

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Zielpopulation teilt sich nach der zugelassenen Indikation in folgende Patientengruppen auf:

- Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Therapie vorliegt (Anti-TNF- α -naive Patienten)
- Patienten, die auf einen TNF- α -Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Therapie vorliegt (Anti-TNF- α -Versager).

Ergebnisse einer aktuellen Übersichtsarbeit haben ergeben, dass ca. 20 % der Anti-TNF- α -behandelten Patienten ihr Ansprechen auf die Therapie verlieren (20-40 % in Studien, 10-20 % im tatsächlichen Versorgungskontext, (Ben-Horin et al., 2014)). Daraus ergibt sich für die Gruppe der Anti-TNF- α -Versager eine Größe von 1.018 (916-1.120) Patienten.

Für die Population der anti-TNF- α -naiven Patienten wurde in Modul M4A ein beträchtlicher Zusatznutzen ermittelt, für die Population der Anti-TNF- α -Versager war das Ausmaß des Zusatznutzens aus den vorliegenden Daten nicht quantifizierbar (siehe Modul M4A Abschnitt 4.4.2).

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. 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.

Zur Erstellung des Abschnitts 3.2 wurde die aktuelle und zur Behandlung von Colitis ulcerosa gültige Leitlinie herangezogen. Des Weiteren wurde auf in der Leitlinie erwähnte Quellen zurückgegriffen. Weiterhin wurden zur Beschreibung der Erkrankungen sowie des therapeutischen Bedarfs Übersichts- und Originalartikel mittels orientierender Recherchen gesucht. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt. Außerdem wurde auf interne Dokumente von Takeda zurückgegriffen.

Für Angaben zu den aufgeführten Wirkstoffen wurden die Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe verwendet und davon ausgehend in den medizinischen Datenbanken verfügbare Originalarbeiten und Übersichtsartikel in orientierenden Recherchen gesucht. Desweiteren

wurden pharmakologische Fachbücher herangezogen. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Zur Beschreibung der Epidemiologie von Colitis ulcerosa und zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation wurde nach für Deutschland gültigen Datenquellen in medizinischen Datenbanken und auf den angegebenen Web-Seiten gesucht. Eine orientierende Recherche wurde auf <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> unter Verwendung der Begriffe „ulcerative colitis“ und „prevalence“ und „germany“ bzw. „ulcerative colitis“ und „incidence“ und „germany“ durchgeführt. Weiterhin wurde auf öffentlich verfügbare Daten des Statistischen Bundesamtes und des Bundesgesundheitsministeriums zurückgegriffen und eine von Takeda in Auftrag gegebene Analyse des Versichertenrolldatensatzes der AOK Hessen durch die PMV Forschungsgruppe herangezogen.

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] Abbvie. 2013. Fachinformation Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: September 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [2] Allen, P. B., Kamm, M. A., De Cruz, P., et al. 2010. Dysplastic lesions in ulcerative colitis: changing paradigms. *Inflammatory bowel diseases*, 16, 1978-83.
- [3] Ananthakrishnan, A. N., Issa, M., Beaulieu, D. B., et al. 2009. History of medical hospitalization predicts future need for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*, 15, 176-81.
- [4] Ardizzone, S., Cassinotti, A., Duca, P., et al. 2011. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 9, 483-89.e3.
- [5] aspen. 2013. Fachinformation Imurek. Stand: Dezember 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [6] AstraZeneca GmbH. 2013a. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Entocort rektal. Stand: September 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [7] AstraZeneca GmbH. 2013b. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Entocort Kapseln. Stand: September 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [8] Baumgart, D. C. & Sandborn, W. J. 2007. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*, 369, 1641-57.
- [9] Baumgart, D. C. 2009. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Deutsches Arzteblatt international*, 106, 123-33.
- [10] Beaugerie, L., Massot, N., Carbonnel, F., et al. 2001. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*, 96, 2113-6.

- [11] Beaugerie, L., Brousse, N., Bouvier, A. M., et al. 2009. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*, 374, 1617-1625.
- [12] Beddy, D., Dozois, E. J. & Pemberton, J. H. 2011. Perioperative complications in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 17, 1610-9.
- [13] Beigel, F. 2013. Diganostik bei CED. In: OCHSENKÜHN, T. (Hrsg.) *Umdenken bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Der Bayrische Internist*. 33(1/2), 12-18.
- [14] Ben-Horin, S. & Chowers, Y. 2011. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 33, 987-95.
- [15] Ben-Horin, S., Kopylov, U. & Chowers, Y. 2014. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity reviews*, 13, 24-30.
- [16] Bernklev, T., Jahnsen, J., Lygren, I., et al. 2005. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease measured with the short form-36: psychometric assessments and a comparison with general population norms. *Inflammatory bowel diseases*, 11, 909-18.
- [17] Biondi, A., Zoccali, M., Costa, S., et al. 2012. Surgical treatment of ulcerative colitis in the biologic therapy era. *World journal of gastroenterology : WJG*, 18, 1861-70.
- [18] Birrenbach, T. & Bocker, U. 2004. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflammatory bowel diseases*, 10, 848-59.
- [19] Blumenstein, I., Bock, H., Weber, C., et al. 2008. Health care and cost of medication for inflammatory bowel disease in the Rhein-Main region, Germany: a multicenter, prospective, internet-based study. *Inflammatory bowel diseases*, 14, 53-60.
- [20] Bokemeyer, B. 2007. CED-Behandlung in Deutschland. *Gastroenterologe*, 2, 447-55.
- [21] Bokemeyer, B., Hardt, J., Huppe, D., et al. 2013. Clinical status, psychosocial impairments, medical treatment and health care costs for patients with inflammatory bowel disease (IBD) in Germany: an online IBD registry. *Journal of Crohn's & colitis*, 7, 355-68.
- [22] Brandes, J. W. & Lorenz-Meyer, H. 1983. [Epidemiologic aspects of Crohn regional enterocolitis and ulcerative colitis in Marburg/Lahn (West Germany) between 1962 and 1975]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*, 21, 69-78.
- [23] Briskin, M., Winsor-Hines, D., Shyjan, A., et al. 1997. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *The American journal of pathology*, 151, 97-110.
- [24] Buhr, H. J., Utzig, M. & Stange, E. 2004. [Surgery in ulcerative colitis]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*, 42, 1018-20.
- [25] Bundesministerium für Gesundheit. 2014. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juni 2014. Verfügbar: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2013Bund_Juli_2013.pdf [Aufgerufen am 04.06.2014].
- [26] Burisch, J., Jess, T., Martinato, M., et al. 2013. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's & colitis*, 7, 322-37.
- [27] Burisch, J., Pedersen, N., Cukovi, X. C. S., et al. 2014a. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*, 63, 588-97.
- [28] Burisch, J., Weimers, P., Pedersen, N., et al. 2014b. Health-related quality of life improves during one year of medical and surgical treatment in a European population-

- based inception cohort of patients with Inflammatory Bowel Disease - An ECCO-EpiCom study. *Journal of Crohn's & colitis*.
- [29] Carbonnel, F., Jantchou, P., Monnet, E., et al. 2009. Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update. *Gastroenterologie clinique et biologique*, 33 Suppl 3, S145-57.
- [30] Carter, M. J., Lobo, A. J., Travis, S. P., et al. 2004. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 53 Suppl 5, V1-16.
- [31] Casellas, F., Arenas, J. I., Baudet, J. S., et al. 2005. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Spanish multicenter study. *Inflammatory bowel diseases*, 11, 488-96.
- [32] CHMP. 2008. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of ulcerative colitis. Verfügbar: <https://www.tga.gov.au/pdf/euguide/ewp1846306en.pdf> [Aufgerufen am 30.05.2014].
- [33] Chouchana, L., Narjoz, C., Roche, D., et al. 2014. Interindividual variability in TPMT enzyme activity: 10 years of experience with thiopurine pharmacogenetics and therapeutic drug monitoring. *Pharmacogenomics*, 15, 745-57.
- [34] Cima, R. R. 2010. Timing and indications for colectomy in chronic ulcerative colitis: Surgical consideration. *Digestive diseases*, 28, 501-7.
- [35] Cleynen, I. & Vermeire, S. 2012. Paradoxical inflammation induced by anti-TNF agents in patients with IBD. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 9, 496-503.
- [36] Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., et al. 2007. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, 132, 52-65.
- [37] Colombel, J. F., Rutgeerts, P., Reinisch, W., et al. 2011. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 141, 1194-201.
- [38] Corrigan, G. & Stevens, P. E. 2000. Review article: interstitial nephritis associated with the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 14, 1-6.
- [39] Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P., et al. 2011. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 140, 1785-94.
- [40] Cottone, M., Kohn, A., Daperno, M., et al. 2011. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 9, 30-5.
- [41] D'Haens, G., Sandborn, W. J., Feagan, B. G., et al. 2007. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 132, 763-86.
- [42] D'Haens, G., Bressler, B., Danese, S., et al. 2014. DOP082. Identified areas of need to enhance evidence-based inflammatory bowel disease management and patient care. *ECCO Congress Abstracts 2014* [Online], DOP Session 10 - Clinical practice. Verfügbar: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstract-s/abstracts-2014/item/dop082-identified-areas-of-need-to-enhance-evidence-based-inflammatory-bowel-disease-management-and-patient-care.html> [Aufgerufen am 12.06.2014].

- [43] Daiss, W., Scheurlen, M. & Malchow, H. 1989. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the county of Tübingen (West Germany). *Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement*, 170, 39-43; discussion 50-5.
- [44] Danese, S., Semeraro, S., Papa, A., et al. 2005. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG*, 11, 7227-36.
- [45] Danese, S. & Fiocchi, C. 2011. Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*, 365, 1713-25.
- [46] Dave, M. & Loftus, E. V., Jr. 2012. Mucosal healing in inflammatory bowel disease-a true paradigm of success? *Gastroenterology & hepatology*, 8, 29-38.
- [47] Dhanda, A. D., Creed, T. J., Greenwood, R., et al. 2012. Can endoscopy be avoided in the assessment of ulcerative colitis in clinical trials? *Inflammatory bowel diseases*, 18, 2056-62.
- [48] Dignass, A., Preiss, J. C., Aust, D. E., et al. 2011. Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 49, 1276-341.
- [49] DIMDI. 2013. *ICD-10-GM Version 2013. Kapitel XI Krankheiten des Verdauungssystems (K00-K93)* [Online]. Adresse: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2013/block-k50-k52.htm> [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [50] DIMDI. 2014. *ICD-10-GM* [Online]. Adresse: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/index.htm> [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [51] Dirks, E., Forster, S., Thom, M., et al. 1994. [Prospective study of the incidence and prevalence of ulcerative colitis in a large urban population in Germany (western Ruhr area)]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 32, 332-7.
- [52] Dr. Falk Pharma GmbH. 2011. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Budenofalk Rektalschaum. Stand: April 2011. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [53] Dr. Falk Pharma GmbH. 2012a. Fachinformation Salofalk 500 mg. Stand: April 2012. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [54] Dr. Falk Pharma GmbH. 2012b. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Budenofalk 3 mg magensaftresistente Hartkapseln. Stand: Juni 2012. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [55] Dr. Falk Pharma GmbH. 2012c. Fachinformation Azafalk 75 mg Filmtabletten, Azafalk 100 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2012. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [56] Farrokhvar, F., Swarbrick, E. T. & Irvine, E. J. 2001. A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 36, 2-15.
- [57] Faubion, W. A., Jr., Loftus, E. V., Jr., Harmsen, W. S., et al. 2001. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*, 121, 255-60.
- [58] Ferrante, M., Vermeire, S., Fidder, H., et al. 2008. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis*, 2, 219-25.
- [59] Fraser, A. G., Orchard, T. R. & Jewell, D. P. 2002. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut*, 50, 485-9.

- [60] Froslic, K. F., Jahnsen, J., Moum, B. A., et al. 2007. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*, 133, 412-22.
- [61] Fuller-Thomson, E. & Sulman, J. 2006. Depression and inflammatory bowel disease: findings from two nationally representative Canadian surveys. *Inflammatory bowel diseases*, 12, 697-707.
- [62] G-BA 2014. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderungen 2013-B-126; 2013-B-127. Vedolizumab zur Behandlung des Morbus Crohn; Vedolizumab zur Behandlung der Colitis Ulcerosa.
- [63] Gan, S. I. & Beck, P. L. 2003. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *The American journal of gastroenterology*, 98, 2363-71.
- [64] Gawaz, M. 2005. Kardiovaskuläre Erkrankungen und Kardiologie. Verfügbar: <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/kardiologie/pdf/vorlesungen/herzinsuffizienz.pdf> [Aufgerufen am 30.05.2014].
- [65] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2014a. *Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner (Arbeitsunfähigkeitsfälle, Arbeitsunfähigkeitsfälle je 100.000 Pflichtmitglieder, Arbeitsunfähigkeitstage, Arbeitsunfähigkeitstage je 100.000 Pflichtmitglieder, Tage je Fall)*. Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Geschlecht, ICD-10 [Online]. Adresse: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=89268273&nummer=683&p_sprache=D&p_indsp=99999999&p_aid=77092251 [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [66] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2014b. *Durchschnittliches Zugangsalter bei Renten wegen verminderter Erwerbsfähigkeit in der Gesetzlichen Rentenversicherung. Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Geschlecht, 1. Diagnose (ICD-10), Rentenversicherungszweig (Geschlecht: weiblich)* [Online]. Adresse: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=20594736&nummer=183&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=8019213 [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [67] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2014c. *Durchschnittliches Zugangsalter bei Renten wegen verminderter Erwerbsfähigkeit in der Gesetzlichen Rentenversicherung. Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Geschlecht, 1. Diagnose (ICD-10), Rentenversicherungszweig (Geschlecht: männlich)* [Online]. Adresse: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=20594736&nummer=183&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=8019213 [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [68] Gisbert, J. P., Nino, P., Cara, C., et al. 2008. Comparative effectiveness of azathioprine in Crohn's disease and ulcerative colitis: prospective, long-term, follow-up study of 394 patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 28, 228-38.
- [69] Gisbert, J. P., Linares, P. M., McNicholl, A. G., et al. 2009. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 30, 126-37.

- [70] Gupta, R. B., Harpaz, N., Itzkowitz, S., et al. 2007. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology*, 133, 1099-105; quiz 1340-1.
- [71] Hanauer, S. B., Feagan, B. G., Lichtenstein, G. R., et al. 2002. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*, 359, 1541-9.
- [72] Hanauer, S. B. 2006. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory bowel diseases*, 12 Suppl 1, S3-9.
- [73] Hanauer, S. B., Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., et al. 2006. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*, 130, 323-33; quiz 591.
- [74] Hauser, H. 2004. Das Kolorektale Karzinom - Teil 1: Epidemiologie, Präkanzerosen Primär- und Sekundärprävention. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen. Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes*, 2, 6-11.
- [75] Hein, R., Köster, I. & Schubert, I. 2012. V.30: Schätzung der Prävalenz von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in Deutschland auf der Basis von GKV-Daten. 7. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie. *Populationen und Patienten: Epidemiologie als Brücke in eine gesunde Zukunft*. 26.-29. September 2012 Regensburg.
- [76] Hein, R., Köster, I., Küpper-Nybelen, J., et al. 2014. Bericht Takeda Pharma Vertrieb GmbH - Epidemiologie, Versorgung und Kostenschätzung für Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Modul 1: Administrative Prävalenzschätzungen.
- [77] Henriksen, M., Jahnsen, J., Lygren, I., et al. 2006. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflammatory bowel diseases*, 12, 543-50.
- [78] Hoffmann, J. C., Preiss, J. C., Autschbach, F., et al. 2008. S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn". Ergebnisse einer Evidenz-basierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zusammen mit dem Kompetenznetz Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 46, 1094-146.
- [79] Hoivik, M. L., Moum, B., Solberg, I. C., et al. 2013. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. *Gut*, 62, 368-75.
- [80] Howaldt, S. & Borchardt, J. 2013. Der Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen informiert - Schwerpunktpraxis für CED: Versorgungsqualität vor und während der Betreuung. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 51, 1206-8.
- [81] Huetting, W. E., Buskens, E., van der Tweel, I., et al. 2005. Results and complications after ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of 43 observational studies comprising 9,317 patients. *Digestive surgery*, 22, 69-79.
- [82] Iborra, M., Beltran, B., Bastida, G., et al. 2011. Infliximab and adalimumab-induced psoriasis in Crohn's disease: a paradoxical side effect. *Journal of Crohn's & colitis*, 5, 157-61.
- [83] Irvine, E. J. 2008. Quality of life of patients with ulcerative colitis: past, present, and future. *Inflammatory bowel diseases*, 14, 554-65.
- [84] Janke, K. H., Klump, B., Steder-Neukamm, U., et al. 2006. Validierung der Deutschen Version (Kompetenznetz "Chronisch entzündliche Darmerkrankungen") des Inflammatory Bowel Disease Questionnaire. *Psychother Psych Med*, 56, 1-8.

- [85] Jess, T., Gomborg, M., Munkholm, P., et al. 2007. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *The American journal of gastroenterology*, 102, 609-17.
- [86] Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R. K., et al. 2012. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 491, 119-24.
- [87] Kaser, A., Zeissig, S. & Blumberg, R. S. 2010. Inflammatory bowel disease. *Annual review of immunology*, 28, 573-621.
- [88] Kaser, A. 2013. Ursachen von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. In: OCHSENKÜHN, T. (Hrsg.) *Umdenken bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Der Bayerische Internist*. 33(1/2), 6-10.
- [89] Kiss, L. S. & Lakatos, P. L. 2011. Natural history of ulcerative colitis: current knowledge. *Current drug targets*, 12, 1390-5.
- [90] Kornbluth, A., Sachar, D. B. & Practice Parameters Committee of the American College of, G. 2004. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *The American journal of gastroenterology*, 99, 1371-85.
- [91] Lakatos, L., Pandur, T., David, G., et al. 2003. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World journal of gastroenterology : WJG*, 9, 2300-7.
- [92] Langholz, E., Munkholm, P., Davidsen, M., et al. 1994. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*, 107, 3-11.
- [93] Langholz, E., Munkholm, P., Davidsen, M., et al. 1996. Changes in Extent of Ulcerative Colitis A Study on the Course and Prognostic Factors. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 31, 260-6.
- [94] Larsen, S., Bendtzen, K. & Nielsen, O. H. 2010. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Annals of medicine*, 42, 97-114.
- [95] Lee, J. H., Cheon, J. H., Moon, C. M., et al. 2010. Do patients with ulcerative colitis diagnosed at a young age have more severe disease activity than patients diagnosed when older? *Digestion*, 81, 237-43.
- [96] Lewis, J. D., Gelfand, J. M., Troxel, A. B., et al. 2008. Immunosuppressant medications and mortality in inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*, 103, 1428-35; quiz 1436.
- [97] Lichtenstein, G. R. & Rutgeerts, P. 2010. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*, 16, 338-46.
- [98] Loftus, E. V., Jr. 2004. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 126, 1504-17.
- [99] Lüllmann, H., Mohr, K. & Hein, L. 2008. Therapie mit Glucocorticoiden. *Taschenatlas Pharmakologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 6. Auflage, 226-229.
- [100] Mahid, S. S., Minor, K. S., Soto, R. E., et al. 2006. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings*, 81, 1462-71.
- [101] McIntyre, P. B., Pemberton, J. H., Wolff, B. G., et al. 1994. Comparing functional results one year and ten years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Diseases of the colon and rectum*, 37, 303-7.
- [102] mibe GmbH Arzneimittel. 2012. Fachinformation Prednisolon JENAPHARM. Stand: September 2012. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 04.06.2014].

- [103] Molodecky, N. A., Soon, I. S., Rabi, D. M., et al. 2012. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 142, 46-54 e42; quiz e30.
- [104] Monteleone, G. & Caprioli, F. 2010. T-cell-directed therapies in inflammatory bowel diseases. *Clinical science*, 118, 707-15.
- [105] Mosli, M. H., Rivera-Nieves, J. & Feagan, B. G. 2014. T-Cell Trafficking and Anti-Adhesion Strategies in Inflammatory Bowel Disease: Current and Future Prospects. *Drugs*, 74, 297-311.
- [106] Mountifield, R., Bampton, P., Prosser, R., et al. 2009. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflammatory bowel diseases*, 15, 720-5.
- [107] MSD. 2013a. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [108] MSD. 2013b. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Simponi 50 mg/100 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor. Stand: Oktober 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [109] Mudter, J. & Neurath, M. F. 2003. Die Rolle von Zytokinen in der Pathogenese und Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*, 46, 217-24.
- [110] Mudter, J. & Neurath, M. F. 2007. Apoptosis of T cells and the control of inflammatory bowel disease: therapeutic implications. *Gut*, 56, 293-303.
- [111] Neurath, M. F. & Travis, S. P. 2012. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut*, 61, 1619-35.
- [112] Ochsenkühn, T. 2013. Umdenken in der Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. *Der Bayerische Internist. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen*, 33(1/2).
- [113] Ordas, I., Eckmann, L., Talamini, M., et al. 2012a. Ulcerative colitis. *Lancet*, 380, 1606-19.
- [114] Ordas, I., Mould, D. R., Feagan, B. G., et al. 2012b. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 91, 635-46.
- [115] Ott, C., Obermeier, F., Thieler, S., et al. 2008. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 20, 917-23.
- [116] Pardi, D. S. & Sandborn, W. J. 2006. Systematic review: the management of pouchitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 23, 1087-96.
- [117] Parente, F., Molteni, M., Marino, B., et al. 2010. Are colonoscopy and bowel ultrasound useful for assessing response to short-term therapy and predicting disease outcome of moderate-to-severe forms of ulcerative colitis?: a prospective study. *The American journal of gastroenterology*, 105, 1150-7.
- [118] Park, S. K., Yang, S. K., Ye, B. D., et al. 2013. The long-term efficacy of azathioprine in steroid-dependent ulcerative colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 48, 1386-93.
- [119] Peyrin-Biroulet, L., Ferrante, M., Magro, F., et al. 2011. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO. I: Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*, 5, 477-83.

- [120] Pfizer. 2013. Fachinformation Azulfidine. Stand: August 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [121] Pineton de Chambrun, G., Peyrin-Biroulet, L., Lemann, M., et al. 2010. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 7, 15-29.
- [122] Prenzler, A., Bokemeyer, B., Mittendorf, T., et al. 2010. [Costs of ulcerative colitis within the German Statutory Health Insurance]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 135, 281-6.
- [123] Reichert, J. 2009. DISSERTATION - Schmerzen und Lebensqualität bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Verfügbar: http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000004694/Doktorarbeit_19.11.08_ohne_Lebenslauf.pdf?hosts= [Aufgerufen am 30.05.2014].
- [124] Reinisch, W., Sandborn, W. J., Bala, M., et al. 2007. Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*, 13, 1135-40.
- [125] Reissmann, A., Bischoff, S. C. & Fleig, W. 2004. [Ulcerative colitis. Acute episode]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 42, 994-8.
- [126] Rennard, S. I., Fogarty, C., Kelsen, S., et al. 2007. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 175, 926-34.
- [127] Riegler, G., Tartaglione, M. T., Carratu, R., et al. 2000. Age-related clinical severity at diagnosis in 1705 patients with ulcerative colitis: a study by GISC (Italian Colon-Rectum Study Group). *Digestive diseases and sciences*, 45, 462-5.
- [128] Rutgeerts, P., Sandborn, W. J., Feagan, B. G., et al. 2005. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*, 353, 2462-76.
- [129] Rutter, M., Saunders, B., Wilkinson, K., et al. 2004a. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 126, 451-9.
- [130] Rutter, M. D., Saunders, B. P., Wilkinson, K. H., et al. 2004b. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut*, 53, 1813-6.
- [131] Sandborn, W. 2007. Advances in IBD: Current Developments in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology & hepatology*, 3, 16-17.
- [132] Sandborn, W. J., Hanauer, S. B., Rutgeerts, P., et al. 2007. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*, 56, 1232-9.
- [133] Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., Feagan, B. G., et al. 2009. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology*, 137, 1250-60; quiz 1520.
- [134] Sandborn, W. J., Van Assche, G., Reinisch, W., et al. 2012. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 142, 257-65.e3.
- [135] Sands, B. E. 2004. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*, 126, 1518-32.
- [136] Sartor, R. B. 2006. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature clinical practice. Gastroenterology & hepatology*, 3, 390-407.

- [137] Schoepfer, A. M., Trummler, M., Seeholzer, P., et al. 2008. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflammatory bowel diseases*, 14, 32-9.
- [138] Schröder, O., Naumann, M., Shastri, Y., et al. 2007. Prospective evaluation of faecal neutrophil-derived proteins in identifying intestinal inflammation: combination of parameters does not improve diagnostic accuracy of calprotectin. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 26, 1035-42.
- [139] Schroeder, K. W., Tremaine, W. J. & Ilstrup, D. M. 1987. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *The New England journal of medicine*, 317, 1625-9.
- [140] Seiderer-Nack, J. 2013. Sicherheit der medikamentösen Therapie bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. In: OCHSENKÜHN, T. (Hrsg.) *Umdenken bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Der Bayerische Internist. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen*. 33(1/2), 28-40.
- [141] Shen, B. & Lashner, B. A. 2008. Diagnosis and treatment of pouchitis. *Gastroenterology & hepatology*, 4, 355-61.
- [142] Shivananda, S., Lennard-Jones, J., Logan, R., et al. 1996. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*, 39, 690-7.
- [143] Siegenthaler & Blum 2006. Spezielle Pathophysiologie. In: SIEGENTHALER & BLUM (Hrsg.) *Klinische Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag KG*. 9, 838-49.
- [144] Silverberg, M. S., Satsangi, J., Ahmad, T., et al. 2005. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*, 19 Suppl A, 5A-36A.
- [145] Solberg, I. C., Lygren, I., Jahnsen, J., et al. 2009. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 44, 431-40.
- [146] Stallmach, A., Häuser, W., L'hoest, H., et al. 2012. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung. In: REPSCHLÄGER, U., SCHULTE, C. & OSTERKAMP, N. (Hrsg.) *BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell. Beiträge und Analysen*. 286-309. Verfügbar: <http://www.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Versicherte/Rundum-gutversichert/Infothek/Wissenschaft-Forschung/Publikationen/Gesundheitswesen-aktuell-2012/13-Stallmach-Marschall-2012.property=Data.pdf> [Aufgerufen am 30.05.2014].
- [147] Stange, E. F., Travis, S. P., Vermeire, S., et al. 2008. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & colitis*, 2, 1-23.
- [148] Statistisches Bundesamt. 2009. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Begleitmaterial zur Pressekonferenz am 18. November 2009 in Berlin. Verfügbar: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204099004.pdf?__blob=publicationFile [Aufgerufen am 04.06.2014].

- [149] Tajiri, T., Tate, G., Mitsuya, T., et al. 2003. Localized giant inflammatory polyposis (filiform polyposis) with diverticula in ulcerative colitis. *Journal of gastroenterology*, 38, 912-4.
- [150] Takeda 2014. Fachinformation ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2014.
- [151] Targownik, L. E. & Bernstein, C. N. 2013. Infectious and malignant complications of TNF inhibitor therapy in IBD. *The American journal of gastroenterology*, 108, 1835-42, quiz 1843.
- [152] Teva. 2008. Fachinformation Azathioprin Teva 50 mg Tabletten. Stand: Juni 2008. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [153] Thomson, A. B., Gupta, M. & Freeman, H. J. 2012. Use of the tumor necrosis factor-blockers for Crohn's disease. *World journal of gastroenterology : WJG*, 18, 4823-54.
- [154] Timmer, A. & Goebell, H. 1999. Incidence of ulcerative colitis, 1980-1995--a prospective study in an urban population in Germany. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 37, 1079-84.
- [155] Timmer, A. 2009. Epidemiologie der CED. In: HOFFMANN, J. C., KROESEN, A. J. & KLUMP, B. (Hrsg.) *Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage*. Stuttgart, New York: Thieme. 8-19.
- [156] Travis, S. P. L., Stange, E. F., Lémann, M., et al. 2008. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2, 24-62.
- [157] Turunen, P., Ashorn, M., Auvinen, A., et al. 2009. Long-term health outcomes in pediatric inflammatory bowel disease: a population-based study. *Inflammatory bowel diseases*, 15, 56-62.
- [158] ucb. 2010. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) DIPENTUM 500 mg Tabletten. Stand: August 2010. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [159] Van Assche, G. & Rutgeerts, P. 2005. Physiological basis for novel drug therapies used to treat the inflammatory bowel diseases. I. Immunology and therapeutic potential of antiadhesion molecule therapy in inflammatory bowel disease. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 288, G169-74.
- [160] Van Assche, G., Vermeire, S., Ballet, V., et al. 2012. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut*, 61, 229-34.
- [161] Vavricka, S. R., Brun, L., Ballabeni, P., et al. 2011. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *The American journal of gastroenterology*, 106, 110-9.
- [162] Velayos, F. S. & Sandborn, W. J. 2007. Positioning biologic therapy for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Current gastroenterology reports*, 9, 521-7.
- [163] Veloso, F. T., Carvalho, J. & Magro, F. 1996. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *Journal of clinical gastroenterology*, 23, 29-34.
- [164] von Herbay, A. 1998. Karzinome bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Internist*, 39, 1024-9.
- [165] Wright, R. & Truelove, S. R. 1966. Serial rectal biopsy in ulcerative colitis during the course of a controlled therapeutic trial of various diets. *The American journal of digestive diseases*, 11, 847-57.

- [166] Xavier, R. J. & Podolsky, D. K. 2007. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 448, 427-34.
- [167] Yanai, H. & Hanauer, S. B. 2011. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *The American journal of gastroenterology*, 106, 685-98.
- [168] Yang, Y. X. & Lichtenstein, G. R. 2002. Corticosteroids in Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*, 97, 803-23.
- [169] Yarur, A. J., Deshpande, A. R., Sussman, D. A., et al. 2013. Serum Adalimumab Levels and Antibodies Correlate with Endoscopic Intestinal Inflammation and Inflammatory Markers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*, Volume 9, 6.

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 und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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 3-18 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 3-18: 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)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
zu bewertende Therapie: Vedolizumab				
Vedolizumab	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich; nach Induktionsbehandlung alle 8 Wochen	im ersten Jahr: 8 in folgenden Jahren: 6	1
	Teilpopulation mit nachlassendem Ansprechen	kontinuierlich; nach nachlassendem Ansprechen alle 4 Wochen	bis zu 13	1
Vergleichstherapien:				
Adalimumab	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich; nach Induktionsbehandlung alle 2 Wochen	im ersten Jahr: 27 in folgenden Jahren : 26	1
	Teilpopulation mit Wirkverlust	kontinuierlich; nach Wirkverlust wöchentlich	bei Dosiserhöhung nach Wirkverlust: bis zu 52	1
Infliximab	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich; nach Induktionsbehandlung alle 8 Wochen	im ersten Jahr: 8 in folgenden Jahren : 6	1
Golimumab	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich; nach Induktionsbehandlung alle 4 Wochen	im ersten Jahr: 14 in folgenden Jahren: 13	1
<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>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Vedolizumab wird in einer Dosis von 300 mg als intravenöse Infusion zur Einleitung der Behandlung, anschließend nach zwei und sechs Wochen und dann alle acht Wochen verabreicht.

Einige Patienten, bei denen das Ansprechen nachlässt, profitieren möglicherweise von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 300 mg Vedolizumab alle 4 Wochen (Takeda, 2014).

Daraus ergibt sich im ersten Jahr eine Anzahl von 8 Behandlungen (Behandlungsintervall 8 Wochen) bzw. bei nachlassender Wirksamkeit maximal 13 Behandlungen (Behandlungsintervall 4 Wochen), da zunächst das Ansprechen in mindestens einem 8-Wochen-Intervall getestet werden wird. Bei fortgesetzter Behandlung sind dies in den folgenden Jahren 6 bzw. bis zu 13 Behandlungen.

Adalimumab wird in einer initialen Dosis von 160 mg subkutan, entweder mit vier Injektionen à 40 mg an einem Tag oder mit jeweils zwei Injektionen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen, verabreicht. Nachfolgend werden 80 mg in Woche 2 und anschließend 40 mg jede zweite Woche subkutan injiziert (Abbvie, 2013). Dies entspricht einer Behandlungsanzahl von 27 Injektionen im ersten Jahr und 26 Injektionen in den folgenden Jahren. Patienten, bei denen ein Wirkverlust eintritt, können von einer Verkürzung des Dosierungsintervalls auf 40 mg pro Woche profitieren (Abbvie, 2013). Dies entspricht dann einer maximalen Anzahl von 52 Behandlungen pro Jahr.

Infliximab wird in einer Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion zur Einleitung der Behandlung, anschließend nach zwei und sechs Wochen und dann alle 8 Wochen verabreicht. Daraus ergibt sich im ersten Jahr eine Anzahl von 8 Behandlungen. Bei fortgesetzter Behandlung sind dies in den folgenden Jahren 6 Infusionen (MSD, 2013a).

Golimumab wird in einer initialen Dosis von 200 mg subkutan injiziert, gefolgt von 100 mg nach einer Woche und anschließenden Injektionen einer Erhaltungsdosis von 50 mg alle 4 Wochen. Bei einem Körpergewicht über 80 kg beträgt die Dosis in der Erhaltungsphase 100 mg (MSD, 2013b). Dies ergibt im ersten Jahr eine Anzahl von 14 Behandlungen, in den folgenden Jahren 13 Behandlungen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: 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 bewertende Therapie: Vedolizumab			
Vedolizumab	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	6 bis 8
	Teilpopulation mit nachlassender Wirkung	kontinuierlich	Bis zu 13
Vergleichstherapien:			
Adalimumab	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	26 bis 27
	Teilpopulation mit Wirkverlust	kontinuierlich	Bis zu 52
Infliximab	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	6 bis 8
Golimumab	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	13 bis 14
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.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch 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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	
				1. Jahr	Folgejahr
zu bewertende Therapie: Vedolizumab				1. Jahr	Folgejahr
Vedolizumab	gesamte Zielpopulation	7 bis 13	300 mg	2.400 mg bei Dosisanpassung: 3.900 mg	2.100 mg 3.900 mg
				gewichtetes Mittel: 2.700 mg	2.460 mg
Vergleichstherapien:				1. Jahr	Folgejahr
Adalimumab	gesamte Zielpopulation	26 bis 52	40-160 mg	1.240 mg (428 DDD) bei Dosisanpassung: 2.280 mg (786 DDD)	1.040 mg (359 DDD) 2.080 mg (717 DDD)
				gewichtetes Mittel: 1.521 mg (524 DDD)	1.321 mg (455 DDD)
Infliximab	gesamte Zielpopulation	6 bis 8	5 mg/kg	3.328 mg (887 DDD)	2.472 mg (659 DDD)
Golimumab	gesamte Zielpopulation	13 bis 14	50-200 mg	<80 kg KG: 900 mg (542 DDD) >80 kg: 1.500 mg (904 DDD)	<80 kg KG: 675 mg (407 DDD) >80 kg: 1.350 mg (813 DDD)
				1.156,2 mg (678 DDD)	963 mg (580 DDD)

DDD: Defined Daily Dose, KG: Körpergewicht

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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).

Vedolizumab:

Eine Defined Daily Dose (DDD) liegt für Vedolizumab noch nicht vor. Eine Dosierung entsprechend den Vorschriften der Fachinformation ergibt im Fall eines dauerhaften Ansprechens einen Bedarf von 8 Einheiten ($\hat{=}$ 300 mg) im ersten Jahr und 6 Einheiten in den folgenden Jahren. Bei Dosisanpassung aufgrund einer nachlassenden Wirkung erhöht sich der Verbrauch auf 13 Einheiten pro Jahr. Daraus folgen ein Verbrauch von 2.400 mg im ersten Jahr und 2.100 mg in den Folgejahren bzw. bei Dosisanpassung 3.900 mg im ersten Jahr und 3.900 mg in den Folgejahren.

Diese Berechnung geht davon aus, dass bei Patienten, die eine Dosisanpassung benötigen, diese sofort nach der Induktionsphase und einem ersten 8-wöchigen Behandlungsintervall beginnt. Tatsächlich wird dies selten der Fall sein, da eine Dosisanpassung in vielen Fällen nach einem Nachlassen des Ansprechens erst zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen wird. Deshalb beinhaltet die Angabe des Verbrauchs für Patienten mit Dosisanpassung im ersten Jahr eine Überschätzung des tatsächlichen Verbrauchs. Ebenfalls nicht berücksichtigt bleibt die Möglichkeit, bei dauerhaft gutem Ansprechen die Dosis wieder zu reduzieren.

Über längere Zeiträume wird davon ausgegangen, dass ca. 80 % der Patienten in einem 8-wöchigen und 20 % der Patienten in einem 4-wöchigen Rhythmus behandelt werden. Diese Schätzung beruht auf Studiendaten der klinischen Erprobung von Vedolizumab. In der Studie GEMINI 1 (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012a) zeigten ca. 50 % der Patienten klinische Remission. Patienten bei denen Wirkverlust eintrat, konnten in einer Open-label-Extensionsphase Vedolizumab in 4-wöchigem Dosierungsintervall erhalten (Studie C13008, (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012b)). Von diesen Patienten erreichte ca. ein Viertel eine klinische Remission; bei Patienten die ohne Remission blieben wurde die Behandlung nicht fortgeführt. Dementsprechend wird der Anteil von Patienten mit 4-wöchigem Dosierungsintervall auf ca. 20 % geschätzt. Entsprechend gewichtete Mittelwerte bestimmen den Jahresdurchschnittsverbrauch somit auf 2.700 mg im ersten Jahr und 2.460 mg in den Folgejahren. Gesicherte Daten zum tatsächlichen Verhältnis von Patienten mit 8- bzw. 4-wöchigem Dosierungsintervall werden sich erst aus Beobachtungen der klinischen Praxis ergeben.

In der klinischen Versorgung werden bei Patienten mit normalem Dosierungsintervall im ersten Jahr 8 Einzeldosen $\hat{=}$ 300 mg, verbraucht. In den Folgejahren sind dies 7 Einzeldosen. Patienten mit angepasstem, 4-wöchigen Dosierungsintervall benötigen im ersten Jahr 13 Einzeldosen und in den Folgejahren ebenfalls 13 Einzeldosen.

Adalimumab:

Für Adalimumab ist eine DDD von 2,9 mg hinterlegt (DIMDI, 2014). Entsprechend der Fachinformation ergibt sich bei Patienten, die dauerhaft gut auf die Behandlung ansprechen im ersten Jahr ein Verbrauch von 160 mg (4x40 mg) und 80 mg (2x40 mg) (Induktionsphase) plus 25x40 mg (Erhaltungsphase), insgesamt 1.240 mg oder ca. 428 DDD. In den Folgejahren werden 26x40 mg, insgesamt 1.040 mg oder ca. 359 DDD verbraucht.

Patienten mit Wirkverlust und einer darauffolgenden Erhöhung des Dosierungsintervalls auf wöchentliche Gaben verbrauchen im ersten Jahr 2.280 mg oder ca. 786 DDD und in den Folgejahren 2.080 mg oder ca. 717 DDD. Für Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung und Behandlung mit Adalimumab wird in 36 % der Fälle eine Dosiserhöhung aufgrund unzureichender Wirkung beobachtet (Dillon et al., 2013). Von Patienten, die mit erhöhter Dosis behandelt wurden, sprachen 65 % auf die Therapie an. Die verbleibenden 35 % brachen die Adalimumab Behandlung ab. Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass der Anteil an Patienten, die Adalimumab in einwöchigem Rhythmus erhalten bei ca. 27 % liegt. Wird der Berechnung des Verbrauchs ein gewichtetes Mittel aus beiden Patientengruppen zugrunde gelegt, ergeben sich im ersten Jahr ein Verbrauch von 1.521 mg (524 DDD) und in den Folgejahren ein Verbrauch von 1.321 mg (455 DDD).

Diese Berechnung geht davon aus, dass bei Patienten, die eine Dosisanpassung benötigen diese sofort nach der Induktionsphase der Behandlung beginnt. Tatsächlich wird dies kaum der Fall sein, da gemäß Dosierungsanleitung in der Fachinformation zunächst eine Behandlung mit einem Dosierungsintervall von zwei Wochen vorgesehen ist. Deshalb beinhaltet die Angabe des Verbrauchs für Patienten mit Dosisanpassung im ersten Jahr eine Überschätzung des tatsächlichen Verbrauchs.

In der klinischen Versorgung werden für die Induktionsbehandlung (1x160 mg und 1x80 mg) eine Packung à 6x40 mg Adalimumab benötigt. Bei Patienten mit zweiwöchentlichem Dosierungsintervall werden darüber hinaus im ersten Jahr weitere 25 Einzeldosen à 40 mg, bei Patienten mit wöchentlichem Dosierungsintervall weitere 51 Einzeldosen à 40 mg verbraucht. Dies ergibt für normaldosierte Patienten 5,16 Packungen à 6x40 mg Adalimumab und für Patienten mit erhöhter Dosis 9,5 Packungen. In den Folgejahren sind dies 4,33 bzw. 8,66 Packungen.

Infliximab:

Für Infliximab ist eine DDD von 3,75 mg hinterlegt (DIMDI, 2014). Nach der Fachinformation wird Infliximab entsprechend des Körpergewichts des Patienten (5 mg/kg) dosiert (MSD, 2013a). Zur Berechnung des durchschnittlichen Verbrauchs wurde deshalb aus einer deutschlandspezifischen Studie zur Versorgung von CED-Patienten (Blumenstein et al., 2008) das Durchschnittsgewicht von Colitis ulcerosa-Patienten ermittelt. Dazu wurde von 318 ambulant behandelten Patienten mit einem Durchschnittsgewicht von 78 kg und 121 stationär behandelten Patienten mit einem Durchschnittsgewicht von 71 kg ein gewichtetes Mittel von 76,06 kg (+/-21,46 Standardabweichung) berechnet. Dies zugrunde gelegt, ergibt sich eine durchschnittliche Einzeldosis von 380,35 mg oder 18,75 DDD.

Bei 8,75 Behandlungen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 3.328 mg Infliximab oder 887 DDD, in den Folgejahren bei 6,5 Behandlungen pro Jahr ein Verbrauch von 2.472 mg oder 659 DDD.

In der klinischen Versorgung werden die Einzeldosen aus Durchstechflaschen à 100 mg bereitet. Je nach Körpergewicht muss dabei mit mehr oder weniger Verwurf gerechnet werden. Zur Verbrauchsberechnung in diesem Dossier wird für die durchschnittliche Einzeldosis von 380,35 mg daher mit einem Verbrauch von 4 Durchstechflaschen gerechnet. Für das erste Jahr (8 Behandlungen) bedeutet dies ein Verbrauch von 6,4 Packungen à 5x100 mg Infliximab. In den Folgejahren sind dies 7 Einzeldosen, die aus 5,6 Packungen bereitet werden.

Da bei der Behandlung mit Infliximab durch die Abhängigkeit der Dosierung vom Körpergewicht und der Dosisstärke z.T. stark variieren, sind in Tabelle 3-25 entsprechend beispielhaft Werte für einen Patient mit 60 kg Körpergewicht und einer Dosierungsstärke von 5 mg/kg und für einen Patienten mit 130 kg Körpergewicht und einer Dosierungsstärke von 10 mg/kg dargestellt. Für die Berechnung der Kosten auf der Ebene der Population (Tabelle 3-26) wurden die oben beschriebenen durchschnittlichen Verbrauchswerte zugrunde gelegt.

Golimumab:

Für Golimumab ist eine DDD von 1,66 mg hinterlegt (DIMDI, 2014). Nach Fachinformation wird Golimumab in Abhängigkeit des Körpergewichtes dosiert. Patienten unter 80 kg erhalten in der Erhaltungsphase eine Dosis von 50 mg alle 4 Wochen, Patienten über 80 kg erhalten eine Dosis von 100 mg alle 4 Wochen. Zur Bestimmung des Anteils von Patienten über 80 kg wurde ausgehend vom Durchschnittsgewicht von 76,06 kg (+/-21,46 SD) (Blumenstein et al., 2008) eine Normalverteilung zugrunde gelegt und dann der Anteil der Patienten >80 kg als 42,7 % berechnet (Takeda GmbH, 2014).

Patienten unter 80 kg erhalten im ersten Jahr 900 mg oder 542 DDD Golimumab; Patienten über 80 kg erhalten 1.500 mg oder 904 DDD. Im gewichteten Mittel werden im ersten Jahr 1.156,2 mg oder 678 DDD verbraucht. In den Folgejahren erhalten Patienten unter 80 kg 675 mg oder 407 DDD, Patienten über 80 kg 1.350 mg oder 813 DDD. Im gewichteten Mittel werden so 963 mg oder 580 DDD verbraucht.

In der klinischen Versorgung wird bei einer möglichst wirtschaftlichen Verschreibungsweise im ersten Jahr eine Packung mit 3x100 mg (Induktionsbehandlung) und danach 4 Packungen mit 3x50 mg (Patienten <80 kg) oder 3x100 mg (Patienten >80kg) benötigt (Erhaltungsphase). In den Folgejahren sind dies jeweils 4,5 Packungen mit 3x50 mg oder 3x100 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-21 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.

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis 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
Vedolizumab (Entyvio®) 1 Durchstechflasche/Pckg. mit 300 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	4.305,60	4.061,18
Adalimumab (Humira®) z. B 6 Fertigspritzen à 40 mg/Pckg., N3	5.231,36	4.934,07
Infliximab (Remicade®) 5 Durchstechflaschen/Pckg. à 100 mg	4.674,97	4.409,45
Golimumab (Simponi®) 3 Fertigspritzen à 50 mg/Pckg., N2 3 Fertigspritzen à 100 mg/Pckg., N2	5.308,97 6.201,76	5.007,25 5.849,05

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, Pckg.: Packung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Apothekenabgabepreise wurden der Lauer-Taxe entnommen. Dabei wurden die zum Erreichen des gewünschten Dosierungsschemas günstigsten Packungsgrößen berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.3.2). Die der GKV entstehenden Kosten wurden berechnet durch Berücksichtigung der nach § 130 SGB V, Abs. 1 gültigen Rabatte (Herstellerrabatt 7 % des Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU), Apothekenrabatt € 1,80).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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 den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (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 bewertende Therapie:				
Vedolizumab	gesamte Zielpopulation	keine	-	-
Vergleichstherapien:				
Adalimumab	gesamte Zielpopulation	keine	-	-
Infliximab	gesamte Zielpopulation	keine	-	-
Golimumab	gesamte Zielpopulation	keine	-	-

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Fachinformation zu Vedolizumab beschreibt als Kontraindikationen aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z. B. Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML). 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-Cytomegalievirus-Titer-Bestimmung, Blutbild usw.). Da dieselben Infektionen gleichfalls bei den Vergleichstherapien 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, Infliximab und Golimumab wird als weitere Kontraindikation mittelschwere bis schwere Herzinsuffizienz angegeben (NYHA III/IV, (Abbvie, 2013; MSD, 2013a; MSD, 2013b)), 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 und Infliximab entstehen gegebenenfalls Kosten für Infusionsmaterialien. Da diese in den Fachinformationen nicht genau spezifiziert sind und in bisherigen Verfahren

zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln zur Infusion nicht veranschlagt wurden, bleiben sie auch hier unberücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 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 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
keine	-

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Kosten an.

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-23 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-15 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-17 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Vedolizumab	gesamte Zielpopulation	keine	-	-

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-15, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17) aus. 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.

Die in der Fachinformation vorgeschriebene Dosierung des zu bewertenden Arzneimittels sowie der Vergleichstherapien variiert z.T. mit dem therapeutischen Ansprechen (Vedolizumab, Adalimumab) bzw. mit dem Körpergewicht der Patienten (Golimumab) oder beidem (Infliximab). Daraus ergeben sich unterschiedliche Verbrauchsmengen und entsprechend unterschiedliche Kosten. Tabelle 3-25 beschreibt die Spannen von Mindest- und Höchstwerten der Jahrestherapiekosten auf Patientenebene berechnet auf eine Erhaltungstherapie ohne Berücksichtigung der Induktionsphase. Da Infliximab direkt proportional zum Körpergewicht dosiert wird, sind absolute Grenzwerte nicht ermittelbar. Es werden deshalb als hypothetische Extremwerte die Kosten eines Patienten bei einer Dosierung von 5 mg/kg und 60 kg Körpergewicht zur Abbildung einer minimalen Dosierung sowie eines Patienten bei einer Dosierung von 10 mg/kg und 130 kg Körpergewicht zur Abbildung eines maximalen Verbrauchs dargestellt.

Tabelle 3-25: Spannen der Jahrestherapiekosten für die GKV auf Patientenebene für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie – Minimal- und Maximalwerte für die Kosten der Erhaltungstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Erhaltungstherapie ohne Berücksichtigung der Induktionsphase)	
		mindestens:	höchstens:
zu bewertende Therapie:			
Vedolizumab	gesamte Zielpopulation	28.428,26 ^a	52.795,34 ^b
Vergleichstherapien:			
Adalimumab	gesamte Zielpopulation	21.364,52 ^c	42.729,04 ^d
Infliximab	gesamte Zielpopulation	18.519,71 ^e	80.252,09 ^f
Golimumab	gesamte Zielpopulation	22.532,61 ^g	26.320,73 ^h
^a Vedolizumab in 8-wöchigem Dosierungsintervall ^b Vedolizumab in 4-wöchigem Dosierungsintervall ^c Adalimumab in 2-wöchigem Dosierungsintervall ^d Adalimumab in 1-wöchigem Dosierungsintervall ^e Infliximab bei einer Dosierung von 5 mg/kg und 60 kg Körpergewicht (4,2 Packungen./Jahr) ^f Infliximab bei einer Dosierung von 10 mg/kg und 130 kg Körpergewicht (18,2 Packungen/Jahr) ^g Golimumab bei Körpergewicht <80 kg ^h Golimumab bei Körpergewicht >80 kg			

Die aus variierendem Ansprechen bzw. unterschiedlichem Körpergewicht resultierenden unterschiedlichen Therapiekosten auf der patientenindividuellen Ebene wurden bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten auf Populationsebene durch das Bestimmen anteilsmäßig gewichteter Mittelwerte für die verschiedenen Therapien berücksichtigt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-26 und dem nachfolgenden Text dargestellt.

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro		Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a, b}	
		1. Jahr	Folgejahre	1. Jahr	Folgejahre
zu bewertende Therapie:					
Vedolizumab	gesamte Zielpopulation	36.550,62 ^c	33.301,68 ^c	186.079.206	169.538.833
	Anti-TNF- α - naive Patienten	36.550,62 ^c	33.301,68 ^c	148.863.365	135.631.066
	Anti-TNF- α - Versager	36.550,62 ^c	33.301,68 ^c	37.215.841	33.907.767
Vergleichstherapien:					
Adalimumab	gesamte Zielpopulation	31.241,54 ^d	27.132,94 ^d	159.050.670	138.133.792
	Anti-TNF- α - naive Patienten	31.241,54 ^d	27.132,94 ^d	127.240.536	110.507.033
	Anti-TNF- α - Versager	31.241,54 ^d	27.132,94 ^d	31.810.134	27.626.758
Infliximab	gesamte Zielpopulation	28.220,51	24.692,95	143.670.620	125.711.793
	Anti-TNF- α - naive Patienten	28.220,51	24.692,95	114.936.496	100.569.434
	Anti-TNF- α - Versager	28.220,51	24.692,95	28.734.124	25.142.359
Golimumab	gesamte Zielpopulation	29.813,38 ^e	24.150,13 ^e	151.779.922	122.948.337
	Anti-TNF- α - naive Patienten	29.813,38 ^e	24.150,13 ^e	121.423.938	98.358.670
	Anti-TNF- α - Versager	29.813,38 ^e	24.150,13 ^e	30.355.984	24.589.667
^a Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-15, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. ^b Populationswerte auf volle Euro gerundet. ^c gewichtetes Mittel aus Patienten, die Vedolizumab in 8-wöchigem oder 4-wöchigem Dosisintervall erhalten. ^d gewichtetes Mittel aus Patienten, die Adalimumab in 2-wöchigem oder einwöchigem Dosisintervall erhalten. ^e gewichtetes Mittel aus Patienten <80 kg und Patienten >80kg Körpergewicht.					

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, TNF- α : Tumornekrosefaktor- α

Als Grundlage zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Angaben zum Verbrauch auf der Ebene der benötigten Packungen aus Abschnitt 3.3.2 und die entsprechenden Kosten pro Packung aus Tabelle 3-21 verwendet. Populationskosten wurden auf volle Euro gerundet.

Vedolizumab:

Zur Berechnung der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten wurde ein gewichtetes Mittel aus Patienten, die Vedolizumab in 8-wöchigem Dosierungsintervall (32.489,44 €, 80 %) und in 4-wöchigem Dosierungsintervall (52.795,34 €, 20 %) erhalten gebildet. Daraus ergibt sich im ersten Jahr ein durchschnittlicher Bedarf von 9 Packungen und Kosten von 36.550,62 €/Jahr. Bezogen auf die gesamte Zielpopulation sind dies 186.079.206 €/Jahr. Davon entfallen 148.863.365 € auf die Behandlung von Anti-TNF- α -naiven Patienten (80 %) und 37.215.841 € auf die Behandlung von Anti-TNF- α -Versagern (20 %) (Ben-Horin et al., 2014).

In den Folgejahren beträgt der durchschnittliche Bedarf 8,2 Packungen/Patient und Jahr. Daraus ergeben sich Kosten von 33.301,68 €/Jahr. Für die gesamte Zielpopulation sind dies 169.538.833 €, die sich in 135.631.066 € für die Gruppe der Anti-TNF- α -naiven Patienten und 33.907.767 € für die Gruppe der Anti-TNF- α -Versager aufteilen.

Adalimumab:

Zur Berechnung der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten wurde ein gewichtetes Mittel aus Patienten mit zweiwöchigem Dosisintervall (25.459,80 €, 73 %) und Patienten mit einwöchigem Dosisintervall (46.873,66 €, 27 %, (Dillon et al., 2013)) gebildet. Für das erste Behandlungsjahr ergeben sich so Kosten in Höhe von 31.241,54 € pro Patient und Jahr. Bezogen auf die gesamte Zielpopulation sind dies 159.050.670 €, wovon 127.240.536 € auf die Gruppe der Anti-TNF- α -naiven Patienten und 31.810.134 € auf die Gruppe der Anti-TNF- α -Versager entfallen.

In den Folgejahren entstehen im gewichteten Mittel Kosten von 27.132,94 € pro Patient und Jahr und 138.133.792 € für die gesamte Zielpopulation (Anti-TNF- α -naive Patienten: 110.507.033 €, Anti-TNF- α -Versager: 27.626.758 €)

Infliximab:

Im ersten Jahr der Behandlung mit Infliximab werden 6,4 Packungen/Patient benötigt und so Kosten von 28.220,51 € verursacht. In den Folgejahren sind dies 5,6 Packungen entsprechend 24.692,95 €. Für die gesamte Zielpopulation ergeben sich Kosten im ersten Jahr von 143.670.620 € (Anti-TNF- α -naive Patienten: 114.936.496 €, Anti-TNF- α -Versager: 28.734.124 €) und in den Folgejahren Kosten von 125.711.793 € (Anti-TNF- α -naive Patienten: 100.569.434 €, Anti-TNF- α -Versager: 25.142.359 €).

Golimumab:

Zur Berechnung der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten wurde ein gewichtetes Mittel aus Patienten, die unter 80 kg (57,3 %) bzw. über 80 kg (42,7 %) wiegen gebildet. Erstere benötigen im ersten Jahr eine Packung à 3x100 mg und 4 Packungen à 3x50 mg Golimumab (25.878,04 €), letztere 5 Packungen à 3x100 mg Golimumab (35.094,30 €). Dies ergibt im gewichteten Mittel Kosten in Höhe von 29.813,38 € /Jahr und Patient. In den Folgejahren

werden jeweils 4,5 Packungen à 3x50 mg (22.532,61 €) oder à 3x100 mg (26.320,73 €) verbraucht. Dadurch entstehen Kosten im gewichteten Mittel von 24.150,13 €.

Für die gesamte Zielpopulation ergeben sich Kosten im ersten Jahr von 151.779.922 € (Anti-TNF- α -naive Patienten: 121.423.938 €, Anti-TNF- α -Versager Patienten: 30.355.984 €) und in den Folgejahren Kosten von 122.948.337 € (Anti-TNF- α -naive Patienten: 98.358.670 €, Anti-TNF- α -Versager: 24.589.667 €).

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.

Die Anwendung von Vedolizumab wird überwiegend ambulant erfolgen.

Die Behandlung mit Vedolizumab ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiven schweren Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistischen Infektionen, wie z. B. PML. Diese Erkrankungen sind selten und bei der Berechnung der Größe der Zielpopulation durch die Verwendung der Patientenpopulation, die TNF- α -Inhibitoren erhält und so den selben Kontraindikationen unterliegt, berücksichtigt worden (s.u.).

Vedolizumab ist im Allgemeinen gut verträglich und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sind gegenüber der Vergleichstherapie statistisch signifikant seltener (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.2).

Vedolizumab ist für die Behandlung einer Patientenpopulation vorgesehen, die gegenwärtig in der Regel mit verschiedenen TNF- α -Inhibitoren behandelt wird. Vedolizumab greift aber durch seinen von TNF- α -Inhibitoren unterschiedlichen Wirkmechanismus spezifisch in die Endzündungsreaktion des Darmes ein (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Es wird erwartet, dass Vedolizumab dadurch eine hohe Akzeptanz bei Patienten und behandelnden Ärzten genießen wird.

Wie in den Vergleichstherapien lässt bei der Behandlung mit Vedolizumab bei einem bestimmten Anteil der Patienten das Ansprechen nach oder eine Wirkung tritt nicht ein.

Patienten, bei denen das Ansprechen nachlässt, profitieren möglicherweise von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 300 mg Vedolizumab alle vier Wochen. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa sollte die Fortsetzung der Therapie sorgfältig überdacht werden, wenn bis Woche 10 kein therapeutischer Nutzen zu beobachten ist.

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.

Da die Berechnung der Zielpopulation von Vedolizumab über die Population der mit TNF- α -Inhibitoren behandelten Patienten erfolgte und für diese Patienten die gleichen Kontraindikationen gelten, wird aufgrund von Kontraindikationen keine weitere Verminderung der Vedolizumab Patientenpopulation erfolgen und keine Minderung der Therapiekosten entstehen.

In den vorliegenden Berechnungen wird eine dauerhafte Behandlung mit Vedolizumab entweder in einem 8-wöchigen oder einem 4-wöchigen Dosierungsintervall zugrunde gelegt. Letzteres stellt eine Überschätzung des Verbrauchs dar, da Patienten für eine Zeit zunächst in 8-wöchigem Rhythmus behandelt werden und nur bei unzureichender Wirkung auf den 4-wöchigen Rhythmus wechseln. Der Zeitpunkt des Wechsels ist dabei patientenindividuell unterschiedlich. Je später die Umstellung erfolgt, desto weniger Vedolizumab wird verbraucht und es entstehen entsprechend geringere Kosten. Aus klinischen Studien wird der Anteil der Patienten, die im Laufe der Behandlung auf einen 4-wöchigen Rhythmus wechseln, auf 20 % geschätzt.

Die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von Wirkverlust oder Nicht-Ansprechens wird nach den klinischen Studien über einen längeren Zeitraum auf ca. 38 % der Patienten geschätzt: In der Studie C13006 (GEMINI I) zeigten ca. 50 % der Patienten klinische Remission. Patienten, bei denen Wirkverlust eintrat, konnten in einer Open-label-Extensionsphase Vedolizumab in 4-wöchigen Dosierungsintervall erhalten. Von diesen Patienten erreichte ca. ein Viertel eine klinische Remission; bei Patienten, die ohne Remission blieben wurde die Behandlung nicht fortgeführt. Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass ca. 38 % der Patienten die Behandlung wegen Nicht-Ansprechen oder Wirkverlust beenden (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012b). Eine signifikante Verminderung der Therapiekosten kann dadurch erwartet werden. Diese genau zu beziffern ist allerdings kaum möglich, da ein Wirkverlust je nach Krankheitsausprägung und patientenindividuell nach unterschiedlichen Behandlungszeiträumen eintreten kann.

Die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen betragen in der Studie C13006 5,2–6,4 % (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1). Eine entsprechende Verringerung der Jahrestherapiekosten kann angenommen werden.

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.

Zur Beschreibung der Behandlungsmodi und des Verbrauchs des zu bewertenden Arzneimittels und der Vergleichstherapien wurde auf die jeweiligen Fachinformationen zurückgegriffen.

Wo die Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichtes erfolgt (Infliximab und Golimumab) wurde auf eine durch eine orientierende Literaturrecherche identifizierte Studie zur Behandlung von Patienten mit CED in der Rhein-Main-Region zurückgegriffen.

Die Berechnung zur anteilmäßigen Verteilung von Patienten mit verkürztem Dosierungsintervall wurde bei Vedolizumab auf Studiendaten des pharmazeutischen Unternehmers gestützt, bei Adalimumab auf eine aktuelle Studie zur Dosisescalation. Diese wurde durch eine orientierende Literaturrecherche identifiziert.

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] Abbvie. 2013. Fachinformation Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: September 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [2] Ben-Horin, S., Kopylov, U. & Chowers, Y. 2014. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity reviews*, 13, 24-30.
- [3] Blumenstein, I., Bock, H., Weber, C., et al. 2008. Health care and cost of medication for inflammatory bowel disease in the Rhein-Main region, Germany: a multicenter, prospective, internet-based study. *Inflammatory bowel diseases*, 14, 53-60.
- [4] Dillon, A., Rowan, C., Gibson, D., et al. 2013. Outcomes of dose escalation with adalimumab (ADA) in inflammatory bowel disease. *Gut*, 62, A42-A43.
- [5] DIMDI. 2014. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014. Verfügbar: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2014/atc-ddd-amtlich-2014.pdf> [Aufgerufen am 30.05.2014].
- [6] Millennium Pharmaceuticals Inc. 2012a. FINAL CLINICAL STUDY REPORT C13006 - A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by Vedolizumab (MLN0002) in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis.
- [7] Millennium Pharmaceuticals Inc. 2012b. INTERIM CLINICAL STUDY REPORT C13008 (Results Through 16 July 2012) - A Phase 3, Open-label Study to Determine the Long-term Safety and Efficacy of Vedolizumab (MLN0002) in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease.
- [8] MSD. 2013a. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [9] MSD. 2013b. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Simponi 50 mg/100 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor. Stand: Oktober 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [10] Takeda 2014. Fachinformation ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2014.
- [11] Takeda GmbH 2014. Verteilung des Körpergewichtes bei Colitis ulcerosa-Patienten in Deutschland.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation 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 (Takeda, 2014) benennt folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:

„Anwendungsgebiete

Colitis ulcerosa

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

Morbus Crohn

Entyvio[®] ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Entyvio[®] sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn verfügt. Den Patienten sollte die Gebrauchsinformation und die spezielle Hinweiskarte (Takeda GmbH, 2014a) ausgehändigt werden.

Dosierung

Colitis ulcerosa

Die empfohlene Dosierung von 300 mg Entyvio[®] wird als intravenöse Infusion zur Einleitung der Behandlung, nach zwei und sechs Wochen und dann alle acht Wochen verabreicht.

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa sollte die Fortsetzung der Therapie sorgfältig überdacht werden, wenn bis Woche 10 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 Entyvio[®] alle vier Wochen.

Bei Patienten, die auf die Behandlung mit Entyvio[®] 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 Entyvio[®] neu zu beginnen, kann eine Verabreichung alle vier Wochen erwogen werden. In klinischen Studien wurden die Behandlungspausen bis zu einem 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 300 mg Entyvio[®] wird als intravenöse Infusion zur Einleitung der Behandlung, nach zwei und sechs Wochen und dann alle acht Wochen verabreicht.

Patienten mit Morbus Crohn, die nicht angesprochen haben, profitieren möglicherweise von einer Dosis Entyvio[®] in Woche 10. Bei Patienten, die ansprechen, wird die Therapie ab Woche 14 alle acht 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 Entyvio[®] alle vier Wochen.

Bei Patienten, die auf die Behandlung mit Entyvio[®] 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 Entyvio[®] neu zu beginnen, kann eine Verabreichung alle vier Wochen erwogen werden. In klinischen Studien wurden die Behandlungspausen bis zu einem Jahr ausgedehnt. Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Vedolizumab wurde die Wirksamkeit ohne erkennbare Zunahme der Nebenwirkungen oder infusionsbedingten Reaktionen zurückgewonnen.

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.

Ältere Patienten

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

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Entyvio[®] wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Dosisempfehlungen können nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Entyvio[®] 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.

Entyvio[®] wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht. Die Patienten sollten während und nach der Infusion überwacht werden.

Gegenanzeigen

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

Aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z. B. PML.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alle Patienten müssen während jeder Infusion kontinuierlich überwacht werden. Für die ersten zwei 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.

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 Entyvio[®] 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 Entyvio[®] 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 Entyvio[®] 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. Entyvio[®] 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 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.

In klinischen Studien mit Vedolizumab wurden keine Fälle von PML berichtet; das medizinische Fachpersonal sollte jedoch 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 Entyvio® in dieser Patientengruppe in Betracht gezogen wird, sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

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

Über die gleichzeitige Anwendung von biologischen Immunsuppressiva mit Vedolizumab stehen keine Daten aus klinischen Studien zur Verfügung. Daher wird die Verwendung von Entyvio® 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 Entyvio® 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. Die Wirkung von Vedolizumab auf die Pharmakokinetik von häufig gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln wurde nicht untersucht.

Impfungen

Lebendimpfstoffe und insbesondere oral verabreichte Lebendimpfstoffe sollten während einer Behandlung mit Entyvio[®] nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Gebärfähigen Frauen wird nachdrücklich empfohlen, zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden und diese mindestens 18 Wochen nach der letzten Gabe von Entyvio[®] 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.

Entyvio[®] darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko für die Mutter und den Föten eindeutig überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vedolizumab in die Muttermilch übergeht oder nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird.

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Vedolizumab in die Milch übergeht.

Da mütterliche Antikörper (IgG) in die Muttermilch übergehen, wird empfohlen, entweder das Stillen zu unterbrechen oder die Behandlung mit Entyvio[®] zu unterbrechen bzw. darauf zu

verzichten. Dabei sollte sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.

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

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

Nebenwirkungen

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

Tabelle 3-27: Nebenwirkungen von Entyvio® aus klinischen Studien 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
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Parästhesie
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Oropharyngeale Schmerzen, verstopfte Nase, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Anale Abszesse, Analfissur, Übelkeit, Verdauungsstörungen, Verstopfung, aufgeblähter Bauch, Blähungen, Hämorrhoiden
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
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fieber
	Gelegentlich	Reizungen an der Infusionsstelle (einschließlich: Schmerzen und Reizungen an der Einstichstelle), infusionsbedingte Reaktionen, Schüttelfrost, Kältegefühl

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

In den kontrollierten Studien GEMINI I und II kam es bei 4 % der mit 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 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 Vedolizumab, gefolgt von Placebo erhielten, wurde bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Vedolizumab nach dem Verlust des Ansprechens kein Anstieg der IR-Häufigkeit beobachtet.

Infektionen

In den kontrollierten Studien GEMINI I und II 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 Vedolizumab nach Abklingen der Infektion fort.

In den kontrollierten Studien GEMINI I und II 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 kontrollierten Studien und der Open-Label-Fortsetzungsstudie mit Vedolizumab bei Erwachsenen wurden schwerwiegende Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis (einige mit tödlichem Ausgang), Salmonellen-Sepsis, Listerien-Meningitis und Cytomegalievirus-Colitis berichtet.

Immunogenität

In den kontrollierten Studien GEMINI I und II betrug die Immunogenitäts-Rate für Vedolizumab 4 % (56 von 1.434 Patienten, die eine kontinuierliche Behandlung mit Vedolizumab erhielten, waren zumindest an einem Zeitpunkt während der Behandlung positiv auf Anti-Vedolizumab-Antikörper). Neun von 56 Patienten waren anhaltend positiv (an zwei oder mehr Studienvisiten positiv auf Anti-Vedolizumab-Antikörper) und 33 Patienten entwickelten neutralisierende Anti-Vedolizumab-Antikörper.

Bei ungefähr 10 % der Patienten in GEMINI I und II wurden Anti-Vedolizumab-Antikörper 16 Wochen nach der letzten Dosis Vedolizumab (ca. fünf Halbwertszeiten nach der letzten Dosis) nachgewiesen.

In den kontrollierten Studien GEMINI I und II waren 5 % (3 von 61) der Patienten, bei denen ein unerwünschtes Ereignis vom Prüfarzt als IR eingestuft wurde, anhaltend positiv auf Anti-Vedolizumab-Antikörper.

Insgesamt fand sich keine deutliche Korrelation zwischen der Entwicklung von Anti-Vedolizumab-Antikörpern und dem klinischen Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen. Allerdings war die Anzahl der Patienten, die Anti-Vedolizumab-Antikörper entwickelten, zu begrenzt für eine abschließende Bewertung.

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) 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, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität 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, aber angesichts der Tatsachen, dass Vedolizumab bei Affen und Menschen nicht an männliches reproduktives Gewebe bindet und dass eine intakte männliche Fruchtbarkeit bei β_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 µg/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. Es ist nicht bekannt, ob Vedolizumab in die Muttermilch übergeht.“

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 Entyvio[®] sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn verfügt. Den Patienten sollte die Gebrauchsinformation und die spezielle Hinweiskarte ausgehändigt werden (siehe Abschnitt 3.4.4).

Des Weiteren ist die Anwendung von Entyvio[®] entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet auf erwachsene Patienten beschränkt (Takeda, 2014).

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 Anhang IID des EPAR (EMA, 2014) führt aus:

„Risk-Management-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 Entyvio[®] 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 Entyvio[®] 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 Entyvio[®] einleiten.
- Mit Entyvio[®] 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 (Takeda GmbH, 2014a; Takeda GmbH, 2014b).

Im EU-RMP (Takeda Pharma A/S, 2014) sind folgende risikominimierende Aktivitäten zusammenfassend beschrieben (Tabelle 3-28).

Tabelle 3-28: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans, Version 2.2 (Tabelle VI.1.4 (Takeda Pharma A/S, 2014))

Sicherheitsthema	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<p>Bekanntes Risiko: Infusionsbedingte Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen)</p>	<p>(Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p><u>Art der Anwendung</u></p> <p>Entyvio[®] wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht. Die Patienten sollten während und nach der Infusion überwacht werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).</p> <p>(Fachinformation Abschnitt 4.3 Kontraindikationen)</p> <p>Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.</p> <p>(Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p>Alle Patienten müssen während jeder Infusion kontinuierlich überwacht werden. Für die ersten zwei 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.</p> <p>In klinischen Studien wurden infusionsbedingte Reaktionen (IR) und Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, deren Schweregrad in den meisten Fällen mild bis mittelschwer war (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).</p> <p>Wenn eine schwere IR, anaphylaktische Reaktion oder andere schwere Reaktion auftritt, muss die Verabreichung von Entyvio[®] sofort beendet und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden (z. B. Adrenalin und Antihistaminika) (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).</p> <p>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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).</p> <p>(Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen)</p> <p>In den kontrollierten Studien GEMINI I und II kam es bei 4 % der mit Vedolizumab</p>	<p>keine</p>

Sicherheitsthema	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>behandelten Patienten und bei 3 % der mit Placebo behandelten Patienten zu unerwünschten Ereignissen, die vom Prüfarzt IR definiert wurden (siehe Abschnitt 4.4 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 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.</p> <p>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 Vedolizumab, gefolgt von Placebo erhielten, wurde bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Vedolizumab nach dem Verlust des Ansprechens kein Anstieg der IR-Häufigkeit beobachtet.</p>	
<p>Bekanntes Risiko: Infektionen der oberen Atemwege</p>	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</u></p> <p>In den kontrollierten Studien GEMINI I und II 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 Vedolizumab nach Abklingen der Infektion fort.</p>	<p>keine</p>
<p>Mögliches Risiko: Infektionen Infektionen des Gastrointestinaltrakts und systemische Infektionen (schwerwiegende und nicht schwerwiegende), gegen die der</p>	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.3 Kontraindikationen</u></p> <p>Aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z. B. progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation).</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p>	<p><u>Spezielle Hinweiskarte/ Patientenausweis</u></p> <p>Zur Erinnerung für Patienten, dass sie einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind und sich an einen Arzt wenden sollen, wenn sie sich</p>

Sicherheitsthema	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<p>Darm eine Abwehrbarriere darstellt.</p>	<p>Vedolizumab ist ein Integrin-Antagonist mit selektiver Wirkung im Gastrointestinaltrakt, bei dem keine systemische immunsuppressive Aktivität nachgewiesen wurde (siehe Abschnitt 5.1 Fachinformation).</p> <p>Die Ärzte sollten das möglicherweise erhöhte Risiko für opportunistische Infektionen oder Infektionen, gegen die der Darm als schützende Barriere dient, kennen (siehe Abschnitt 4.8 Fachinformation). Bei Patienten mit aktiven, schweren Infektionen darf die Behandlung mit Entyvio® 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 Entyvio® 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. Entyvio® ist bei Patienten mit aktiver Tuberkulose kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 Fachinformation). Vor Beginn der Behandlung mit Vedolizumab müssen die Patienten nach den lokalen Richtlinien auf Tuberkulose untersucht werden.</p> <p>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.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</u></p> <p>In den kontrollierten Studien GEMINI I und II 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 Vedolizumab nach Abklingen der Infektion fort.</p> <p>In den kontrollierten Studien GEMINI I und II 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.</p> <p>In kontrollierten Studien und der Open-Label-Fortsetzungsstudie mit Vedolizumab bei Erwachsenen wurden schwerwiegende Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis (einige mit</p>	<p>unwohl fühlen.</p> <p>Zur Aushändigung an Ärzte, die nicht an der CED-Behandlung beteiligt sind, zur Information, dass der Patient Vedolizumab erhält und so möglicherweise ein erhöhtes Risiko schwerer und/oder opportunistischer Infektionen, einschließlich PML, besteht.</p>

Sicherheitsthema	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>tödlichem Ausgang), Salmonellen-Sepsis, Listerien-Meningitis und Cytomegalievirus-Colitis berichtet.</p> <p><u>Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Die Behandlung mit Entyvio® sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn verfügt (Abschnitt 4.2 Fachinformation).</p>	
<p>Mögliches Risiko: Infektionen Andere schwere Infektionen einschl. opportunistischer Infektionen, wie z. B. PML</p>	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.3 Kontraindikationen</u></p> <p>Aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z. B. PML (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation).</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>Infektionen</p> <p>Unter Therapie mit einigen Integrin-Antagonisten und einigen systemischen Immunsuppressiva wurde eine 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.</p> <p>In klinischen Studien mit Vedolizumab wurden keine Fälle von PML berichtet; das medizinische Fachpersonal sollte jedoch 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 (siehe Abschnitt 4.2 Fachinformation). Wenn PML vermutet wird, muss die Behandlung mit Vedolizumab unterbrochen werden, und wenn sich die Diagnose bestätigt, muss die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.</p> <p><u>Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Die Behandlung mit Entyvio® sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn verfügt (Abschnitt 4.2 Fachinformation).</p>	<p><u>Spezielle Hinweiskarte/ Patientenausweis</u></p> <p>Zur Erinnerung für Patienten, dass sie einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind und sich an einen Arzt wenden sollen, wenn sie sich unwohl fühlen.</p> <p>Zur Aushändigung an Ärzte, die nicht an der CED-Behandlung beteiligt sind, zur Information, dass der Patient Vedolizumab erhält und so möglicherweise ein erhöhtes Risiko schwerer und/oder opportunistischer Infektionen, einschließlich PML besteht.</p> <p><u>Arztinformationsbroschüre</u></p> <p>Eine kurze Broschüre zu bekannten und möglichen Risiken der Behandlung mit Vedolizumab und dem Erfordernis Patienten auf neurologische Zeichen und Symptome zu überwachen.</p> <p>Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sicherstellen, dass der behandelnde Arzt über bekannte und mögliche Risiken informiert ist

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Sicherheitsthema	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Unterstützung der Diskussion zwischen Arzt und Patient ○ Sicherstellen, dass sich der Arzt über das Erfordernis einer neurologischen Überwachung vor dem Hintergrund des mit Tysabri® (Natalizumab) assoziiertem PML-Risikos bewusst ist.
Off-label Anwendung	<p><u>Leichte Formen von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn</u> (Fachinformation Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete)</p> <p>Colitis ulcerosa</p> <p>Entyvio® ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.</p> <p>Morbus Crohn</p> <p>Entyvio® ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.</p> <p><u>Anwendung bei Kindern und Jugendlichen</u> (Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vedolizumab bei Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p><u>Anwendung in Kombination mit anderen biologischen Immunsuppressiva</u> (Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p>Über die gleichzeitige Anwendung von biologischen Immunsuppressiva mit Vedolizumab stehen keine Daten aus klinischen Studien zur Verfügung. Daher wird die Verwendung von Entyvio® bei diesen Patienten nicht empfohlen.</p>	Zugelassene Anwendungsgebiete werden in der Arztinformationsbroschüre verdeutlicht.

Sicherheitsthema	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<p>Mögliches Risiko: Krebserkrankungen</p>	<p>(Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p>Bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn besteht ein erhöhtes Malignitätsrisiko. Immunmodulatorische Arzneimittel können das Malignitätsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.8 Fachinformation).</p> <p>(Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen)</p> <p>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.</p> <p><u>Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Die Behandlung mit Entyvio® sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn verfügt (Abschnitt 4.2 Fachinformation).</p>	<p>keine</p>
<p>Fehlende Informationen: Schwangerschaft und Stillzeit</p>	<p>(Fachinformation Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit)</p> <p><u>Frauen im gebärfähigen Alter</u></p> <p>Gebärfähigen Frauen wird nachdrücklich empfohlen, zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden und diese mindestens 18 Wochen nach der letzten Gabe von Entyvio® fortzuführen.</p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Vedolizumab bei Schwangeren vor.</p> <p>Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 Fachinformation).</p> <p>Entyvio® darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko für die Mutter und den Föten eindeutig überwiegt.</p> <p><u>Stillzeit</u></p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Vedolizumab in die Muttermilch übergeht oder nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird.</p> <p>Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Vedolizumab in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3 Fachinformation).</p>	<p>keine</p>

Sicherheitsthema	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Da mütterliche Antikörper (IgG) in die Muttermilch übergehen, wird empfohlen, entweder das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Entyvio[®] zu unterbrechen bzw. darauf zu verzichten. Dabei sollte sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.</p> <p><u>Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</u> Die Behandlung mit Entyvio[®] sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn verfügt (Abschnitt 4.2 Fachinformation).</p>	
<p>Fehlende Informationen: Anwendung bei älteren Patienten Anwendung bei Patienten mit Einschränkungen der Nieren-, Leber- oder Herzfunktion</p>	<p>(Fachinformation Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften)</p> <p><u>Besondere Bevölkerungsgruppen</u> Populationspharmakokinetische Analysen zeigten bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn keinen Einfluss des Alters auf die Clearance von Vedolizumab. Formelle Studien zur Untersuchung der Auswirkungen von Nieren- oder Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Vedolizumab wurden nicht durchgeführt.</p>	keine
<p>Fehlende Informationen: Anwendung bei vorhergehender Behandlung mit Natalizumab oder Rituximab und gleichzeitige Anwendung mit biologischen Immunsuppressiva</p>	<p>(Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p>Für Vedolizumab sind für Patienten, die zuvor mit Natalizumab oder Rituximab behandelt wurden, keine Daten aus klinischen Studien vorhanden. Falls die Anwendung von Entyvio[®] in dieser Patientengruppe in Betracht gezogen wird, sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.</p> <p>Patienten, die zuvor Natalizumab erhielten, sollten, wenn es der klinische Zustand des Patienten zulässt, in der Regel mindestens 12 Wochen warten, bevor eine Therapie mit Entyvio[®] eingeleitet wird.</p> <p><u>Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</u> Die Behandlung mit Entyvio[®] sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn verfügt (Abschnitt 4.2 Fachinformation).</p>	keine

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.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen, die über das vorher genannte hinausgehen.

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] EMA. 2014. Anhang IID - Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf [Aufgerufen am 18.06.2014].
- [2] Takeda 2014. Fachinformation ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2014.
- [3] Takeda GmbH 2014a. Entyvio Vedolizumab Patienteninformationskarte/Patientenpass.
- [4] Takeda GmbH 2014b. Wichtige Sicherheitsinformationen Entyvio Vedolizumab.
- [5] Takeda Pharma A/S 2014. Vedolizumab EU Risk Management Plan. Version 2.2 vom 10.03.2014.