

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vedolizumab (Entyvio®)

Takeda GmbH

Modul 4 A

Colitis ulcerosa

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 10.07.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	10
Abkürzungsverzeichnis.....	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	25
4.2.1 Fragestellung.....	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	28
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	38
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	44
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	62
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	64
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	70
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	72
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	74
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	93
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	94
4.3.1.3.1 Symptomatik der Colitis ulcerosa – RCT.....	95
4.3.1.3.2 Klinische Remission – RCT.....	101
4.3.1.3.3 Reduktion der Glukokortikoiddosis – RCT.....	113
4.3.1.3.4 Klinisches Ansprechen – RCT.....	118

4.3.1.3.5	Lebensqualität – RCT	127
4.3.1.3.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT	134
4.3.1.3.7	Subgruppenanalysen – RCT	153
4.3.1.3.8	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	154
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	169
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	169
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	169
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	169
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	172
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	175
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	178
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	178
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	189
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	191
4.3.2.1.3.1	Klinische Remission – indirekte Vergleiche aus RCT	191
4.3.2.1.3.2	Klinisches Ansprechen – indirekte Vergleiche aus RCT	199
4.3.2.1.3.3	Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT.....	206
4.3.2.1.3.4	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	213
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	214
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	214
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	214
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	215
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	215
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	216
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	217
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	217
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen	217
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	218
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	220
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen	221
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	222
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	222
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	228
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	229
4.3.2.3.3.1	Klinische Remission und klinisches Ansprechen– weitere Untersuchungen	229
4.3.2.3.3.2	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	232
4.3.2.3.3.3	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	235
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	236
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	241
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	241

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	242
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	256
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	257
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	257
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	259
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	260
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	260
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	262
4.7	Referenzliste.....	263
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		273
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		288
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		293
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		294
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		309
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		340

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion der Studien	16
Tabelle 4-2: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Vedolizumab	26
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der prä-definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion der Studien	34
Tabelle 4-4: Aktivitätsbeurteilung bei Colitis ulcerosa über den Mayo Score (Stange et al., 2008).....	49
Tabelle 4-5: Ergebnisse für die Korrelation der Mayo Subscores mit dem partiellen bzw. dem Mayo-Gesamt-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen der Induktionsphase (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen der Erhaltungsphase (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen der Induktionsphase (Krankheitsspezifische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen der Erhaltungsphase (Krankheitsspezifische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-16: Begleittherapien in der Studie C13006.....	87
Tabelle 4-17: Zusätzliche Analysen bezüglich der Abweichungen der Studie C13006 von der europäischen Richtlinie für Colitis ulcerosa (CHMP, 2008)	92
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-20: Operationalisierung der Symptomatik der Colitis ulcerosa.....	96

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Symptomatik der Colitis ulcerosa in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-22: Ergebnisse zur Symptomatik der Colitis ulcerosa – Rektale Blutung und Stuhlfrequenz (basierend auf Mayo Subscores) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-23: Operationalisierung der klinischen Remission	102
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt klinische Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Korrelation der Mayo Subscores mit dem partiellen bzw. dem Mayo-Gesamt-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die klinische Remission nach Mayo Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die verzögerte klinische Remission der Patienten, die an Woche 6 kein klinisches Ansprechen gezeigt haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die anhaltende klinische Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die glukokortikoidfreie klinische Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-30: Operationalisierung der Reduktion der Glukokortikoiddosis	114
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Glukokortikoiddosis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Reduktion der Glukokortikoiddosis.....	115
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Veränderung der Einnahme von Glukokortikoiden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-34: Operationalisierung des klinischen Ansprechens	119
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das klinische Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-36: Ergebnisse für das klinische Ansprechen in der Induktionsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-37: Ergebnisse für das klinische Ansprechen in der Erhaltungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-38: Ergebnisse für das verzögerte klinische Ansprechen der Patienten, die an Woche 6 kein Ansprechen gezeigt haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	124
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Zeit bis zum Studienabbruch aus anderen Gründen als UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-40: Operationalisierung der Lebensqualität	128
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Lebensqualität aus RCT für die Anti-TNF- α -Naiven mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Lebensqualität aus RCT für die Anti-TNF- α -Versager mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-44: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse.....	135
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-46: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen der Anti-TNF- α -naiven Patienten während der Induktionsphase (Woche 0-6) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-47: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse je Systemorganklasse bei Anti-TNF- α -naiven Patienten in der Induktionsphase (Woche 0-6)	138
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse aus RCT der Anti-TNF- α -naiven Patienten während der gesamten Studienphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 0-66)	139
Tabelle 4-49: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse je Systemorganklasse bei Anti-TNF- α -naiven Patienten während der gesamten Studienphase (Woche 0-66)	141
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse bei den Anti-TNF- α -naiven Patienten, die in mindestens einem Arm bei mindestens 3 % der Patienten auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-51: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen der Anti-TNF- α -Versager während der Induktionsphase (Woche 0-6) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-52: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse je Systemorganklasse bei Anti-TNF- α -Versagern in der Induktionsphase (Woche 0-6)	145
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse aus RCT der Anti-TNF- α -Versager während der gesamten Studienphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 0-66).....	146
Tabelle 4-54: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse je Systemorganklasse bei Anti-TNF- α -Versagern während der gesamten Studienphase (Woche 0-66)	147
Tabelle 4-55: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse der Anti-TNF- α -Versager, die in mindestens einem Arm bei mindestens 3 % der Patienten auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-56: Inzidenzdichterten für UE, die in mindestens einem Arm bei mindestens 3 % der Patienten auftraten (gesamte Studienpopulation)	151
Tabelle 4-57: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse für Anti-TNF- α -naive Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-58: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse für Anti-TNF- α -Versager aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-59: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-60: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172

Tabelle 4-61: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	175
Tabelle 4-62: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	177
Tabelle 4-63: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für den indirekten Vergleich.....	179
Tabelle 4-64: Charakterisierung der Interventionen – Studien für den indirekten Vergleich	181
Tabelle 4-65: Charakterisierung der Studienpopulation (Demografie)– Studien für den indirekten Vergleich.....	181
Tabelle 4-66: Charakterisierung der Studienpopulation (Krankheitsspezifische Charakteristika)– Studien für den indirekten Vergleich	182
Tabelle 4-67: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	191
Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	191
Tabelle 4-70: Operationalisierung der klinischen Remission	192
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die klinische Remission in RCT für indirekte Vergleiche	193
Tabelle 4-72: Ergebnisse für die klinische Remission basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score aus RCT für indirekte Vergleiche	194
Tabelle 4-73: Ergebnisse für die klinische Remission RCT für indirekte Vergleiche.....	195
Tabelle 4-74: Ergebnisse für die klinische Remission basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score – Indirekter Vergleich	197
Tabelle 4-75: Ergebnisse für die anhaltende klinische Remission / glukokortikoidfreie Remission –indirekter Vergleich.....	198
Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	199
Tabelle 4-77: Operationalisierung des klinischen Ansprechens	200
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das klinische Ansprechen in RCT für indirekte Vergleiche	200
Tabelle 4-79: Ergebnisse für das klinische Ansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche..	202
Tabelle 4-80: Ergebnisse für das anhaltende klinische Ansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche	203
Tabelle 4-81: Ergebnisse für das klinische Ansprechen –indirekter Vergleich.....	205
Tabelle 4-82: Ergebnisse für das anhaltende klinische Ansprechen –indirekter Vergleich...	205
Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	206
Tabelle 4-84: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse.....	207

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche	208
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche ..	209
Tabelle 4-87: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse – indirekter Vergleich	212
Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	215
Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	215
Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	216
Tabelle 4-91: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen	217
Tabelle 4-92: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen	218
Tabelle 4-93: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen	220
Tabelle 4-94: Studienpool – weitere Untersuchungen	221
Tabelle 4-95: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-96: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227
Tabelle 4-97: Begleittherapien der Colitis ulcerosa-Patienten in der Studie C13008	228
Tabelle 4-98: Operationalisierung des Partiellen Mayo Score – weitere Untersuchungen	229
Tabelle 4-99: Veränderung der Krankheitsaktivität bewertet anhand des partiellen Mayo Scores – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	231
Tabelle 4-100: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen	232
Tabelle 4-101: Unerwünschte Ereignisse in der Studie C13008	233
Tabelle 4-102: Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 4 % der Patienten mit Colitis ulcerosa auftraten.	234
Tabelle 4-103: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Anti-TNF- α -naive Patienten	237
Tabelle 4-104: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Anti-TNF- α -Versager	239
Tabelle 4-105: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Vedolizumab	243
Tabelle 4-106: Ergebnisse zur klinischen Remission, zur glukokortikoidfreien Remission und zur Reduktion der Glukokortikoiddosis in der Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten	245
Tabelle 4-107: Ergebnisse zur klinischen Remission, zur glukokortikoidfreien Remission und zur Reduktion der Glukokortikoiddosis in der Population der Anti-TNF- α -Versager ...	246
Tabelle 4-108: Charakteristika der Adalimumab-Studien	247

Tabelle 4-109: Übersicht der Endpunkte, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	248
Tabelle 4-110: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für die Anti-TNF- α -naiven Patienten	249
Tabelle 4-111: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für die Anti-TNF- α -Versager	251
Tabelle 4-112: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	256
Tabelle 4-113: Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2014	275
Tabelle 4-114: Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2014 May 16	276
Tabelle 4-115: Suchstrategie Ovid MEDLINE [®] without Revisions 1946 to May Week 1 2014	277
Tabelle 4-116: Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2014	278
Tabelle 4-117: Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2014 May 19	280
Tabelle 4-118: Suchstrategie Ovid MEDLINE [®] without Revisions 1946 to May Week 1 2014	282
Tabelle 4-119: Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2014	285
Tabelle 4-120: Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2014 May 16	286
Tabelle 4-121: Suchstrategie Ovid MEDLINE [®] without Revisions 1946 to May Week 1 2014	287
Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C13006	310
Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ULTRA 1	320
Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ULTRA 2	325
Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M10-447	330
Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C13008	335
Tabelle 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C13006	341
Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ULTRA 1	348
Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ULTRA 2	354
Tabelle 4-130 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie M10-447	358

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Abbildung 2: Design der Studie C13006	81
Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	100
Abbildung 4: Ausprägungen der glukokortikoidfreien Remission bei Anti-TNF- α -naiven Patienten	110
Abbildung 5: Ausprägungen der glukokortikoidfreien Remission bei Anti-TNF- α -Versagern	111
Abbildung 6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	112
Abbildung 7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	117
Abbildung 8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	126
Abbildung 9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	133
Abbildung 10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	152
Abbildung 11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche	174
Abbildung 12: Netzwerkstruktur für indirekten Vergleich	192
Abbildung 13: Netzwerkstruktur für indirekten Vergleich	199
Abbildung 14: Netzwerkstruktur für indirekten Vergleich	207
Abbildung 15: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für weitere Untersuchungen	219
Abbildung 16: Zusammensetzung der Patientenpopulation der Studie C13008.....	226
Abbildung 17: Abbildung des mittleren partiellen Mayo Scores über die Zeit (Studie C13006 und C13008)	230
Abbildung 18: Flow-Chart zu Studie C13006.....	319
Abbildung 19: Flow-Chart zu Studie ULTRA 1	324
Abbildung 20: Flow-Chart zu Studie ULTRA 2	329
Abbildung 21: Flow-Chart zu Studie M10-447	334
Abbildung 22: Flow-Chart zu Studie C13008.....	339

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-ASA	5-Aminosalizylsäure
6-MP	6-Mercaptopurin
ADA	Adalimumab
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AZA	Azathioprin
BMI	Body Mass Index
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung(en)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CU	Colitis ulcerosa
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensions
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice)
GPJ	Gesamtpersonenjahre
HAHA	humane Antihuman-Antikörper
HR	Hazard Ratio
i.v.	intravenös
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ITT	Intent-to-treat
IVRS	Interactive Voice Response Systems
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimally Important Difference
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTX	Methotrexat

Abkürzung	Bedeutung
MW	Mittelwert
OR	Odds Ratio
PCB	Placebo
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutisches Unternehmen
Q4W	Alle 4 Wochen
Q8W	Alle 8 Wochen
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis/Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
TNF	Tumornekrosefaktor
TPMT	Thiopurin-Methyltransferase
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis/Unerwünschte Ereignisse
VDZ	Vedolizumab
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
WHO	World Health Organization
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab (VDZ) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Adalimumab (ADA). Die Bewertung erfolgt, den Anforderungen des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) entsprechend, separat für zwei Teilpopulationen. Die erste Teilpopulation umfasst Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Anti-TNF- α -naive Patienten). In der zweiten Teilpopulation wurden Patienten untersucht, die auf eine Therapie mit einem Tumornekrosefaktor- α (TNF- α)-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Anti-TNF- α -Versager).

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

- Symptomatik der Colitis ulcerosa
 - Rektale Blutungen (Mayo Subscore)
 - Stuhlfrequenz (Mayo Subscore)
- Klinische Remission
 - Klinische Remission (Remissionseinleitung zu Woche 6 und Remissionserhaltung zu Woche 52, Beurteilung basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score bzw. auf dem partiellen Mayo Score)
 - Anhaltende klinische Remission an Woche 6 und 52 (basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score)
 - Glukokortikoidfreie Remission
 - Glukokortikoidfreie Remission an Woche 52
 - Glukokortikoidfreie Remission an Woche 52 für mindestens 90 Tage
 - Glukokortikoidfreie Remission an Woche 52 für mindestens 180 Tage
- Reduktion der Glukokortikoiddosis
 - Reduktion der Glukokortikoid-Erhaltungsdosis (definiert als Baselinedosis $>7,5$ mg und Reduktion um mind. 25 % auf eine Dosis $\leq 7,5$ mg in Woche 52)
- Klinisches Ansprechen (Remissionseinleitung zu Woche 6 und Remissionserhaltung zu Woche 52, Beurteilung basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score bzw. auf dem partiellen Mayo Score)
 - Anhaltendes klinisches Ansprechen an Woche 6 und 52 (basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score)
 - Mukosaheilung (Beurteilung basierend auf dem endoskopischen Mayo Subscore)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Krankheitsspezifische Lebensqualität (gemessen anhand des krankheitsspezifischen IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire))
 - Krankheitsübergreifende Lebensqualität (gemessen anhand der generischen Instrumente EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D) und Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), schließt die Lebensqualitätserfassung durch körperliche Schmerzen ein)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Gesamtrate UE (einschließlich Exazerbationen der Colitis ulcerosa)
 - Schwere UE

- Schwerwiegende UE (SUE)
- Therapieabbruch aufgrund UE
- Häufige UE
- Infektionen
- Immunogenität
- UE mit tödlichem Ausgang (Mortalität)

Datenquellen

Da keine direkt zwischen Vedolizumab und Adalimumab vergleichenden Studien identifiziert werden konnten, wurde der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber Adalimumab auf Basis einfacher adjustierter indirekter Vergleiche durchgeführt. Auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels kam dafür die pivotale Phase-III-Studie C13006 (GEMINI I) zum Tragen. Die Ergebnisse dieser Studie wurden für die beiden Teilpopulation der Anti-TNF- α -naiven Patienten und der Anti-TNF- α -Versager post-hoc getrennt analysiert und dargestellt. Für Adalimumab wurden drei Studien identifiziert, für die geeignete Resultate veröffentlicht sind: ULTRA 1, ULTRA 2 und M10-447. Insgesamt gab es fünf relevante Vollpublikationen. Zusätzlich dazu wurde auf den Seiten der European Medicines Agency (EMA) und der Food and Drug Administration (FDA) gezielt nach Dokumenten gesucht, die zusätzliche Informationen bzw. Daten zu den Studien mit Adalimumab enthielten. Entsprechende Ergebnisse wurden ebenfalls für die indirekten Vergleiche verwendet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Informationsbeschaffung verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion der Studien

		Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)
E1	Population	<u>Teilpopulation 1 (Anti-TNF-α-naive Patienten):</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufwiesen. <u>Teilpopulation 2 (Anti-TNF-α-Versager):</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der TNF-α-Inhibitoren unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufwiesen. <u>Begründung:</u> Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der Patientenpopulation, für die Vedolizumab zugelassen ist. Die Differenzierung des Anwendungsgebiets erfolgte aufgrund der getrennten Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) durch den G-BA unter Berücksichtigung der Vortherapie.
E2	Intervention	Das zu bewertende Arzneimittel ist Vedolizumab in der zugelassenen Dosierung und den in der Fachinformation ausgewiesenen Anwendungsmodalitäten. Die empfohlene Dosierung sind 300 mg Vedolizumab, verabreicht als intravenöse (i.v.) Infusion zur Einleitung der Behandlung, nach zwei und sechs Wochen und dann alle acht Wochen. In der Fachinformation wird ergänzt, dass einige Patienten, bei denen das Ansprechen nachlässt, möglicherweise von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 300 mg Vedolizumab alle vier Wochen profitieren. Daten aus der Zulassungsstudie zeigten, dass auch ein verzögertes Ansprechen zu Woche 10 mit der Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens zu Woche 52 korreliert. Ein Fortsetzen der Therapie über diese Zeitspanne hinaus sollte nach Angaben in der Fachinformation überdacht werden, wenn keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind. <u>Begründung:</u> Gemäß VerfO hat die frühe Nutzenbewertung auf der Basis der Zulassung zu erfolgen. Eine zulassungskonforme Gabe des zu bewertenden Arzneimittels ist erforderlich.
E3	Vergleichstherapie	Adalimumab¹ subkutan (s.c.), 160 mg in Woche 0, 80 mg in Woche 2, danach alle 2 Wochen 40 mg. Bei Wirkverlust ist eine Erhöhung der Dosisfrequenz auf einmal wöchentlich möglich. oder Placebo bzw. anderer Brückenkompator² <u>Begründung:</u> Gemäß Festlegung durch den G-BA sind Infliximab und Adalimumab als gleichwertige zVT im Anwendungsgebiet (für beide Teilpopulationen) zu sehen. Takeda entschied sich begründet für Adalimumab als zVT. Auch für die zVT ist eine zulassungskonforme Verabreichung erforderlich.

		Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)
E4	Endpunkte	Mindestens ein Endpunkt aus den folgenden Dimensionen muss für eine der relevanten Teilpopulationen dargestellt sein - Mortalität - Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert) - Lebensqualität <u>Begründung:</u> Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 Sozialgesetzbuch (SGB) V, § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV und 5. Kapitel, 2. Abschnitt § 5 Abs. 2 Satz 3 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA auf die patientenrelevanten Zielgrößen in den oben genannten Dimensionen Bezug genommen werden. Eine genaue Differenzierung der Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.2.
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)³ <u>Begründung:</u> RCT und systematischen Übersichten von RCT wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO).
E6	Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Studien, zu denen Ergebnisse lediglich als Kongressabstracts oder Posters vorlagen. Diese Publikationstypen wurden als nicht ausreichend für eine Bewertung der Studie angesehen. <u>Begründung:</u> Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Auch ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern kann eine Bewertung der Studie ermöglichen und wird im Einzelfall geprüft.
E7	Studiendauer	Keine Einschränkung
¹ für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ² für die Bewertung des Nutzens und für die Durchführung indirekter Vergleiche ³ Es werden zusätzlich auch Studien mit Vedolizumab berücksichtigt, die keine RCT sind aber unterstützende Informationen zur Therapie mit Vedolizumab, insbesondere in Bezug auf Langzeitdaten, liefern. Diese werden gesondert im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und der nichtvergleichenden Studie C13008 wurden anhand der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Kriterien beschrieben. Außerdem wurden für jede Studie die demografischen und prognostischen Faktoren der Studienpopulation dargestellt.

Verzerrungsaspekte wurden für RCT endpunktübergreifend und endpunktspezifisch bewertet. Die Bewertung folgte den Vorgaben der Dossiervorlage. Bei der einarmigen Studie C13008 wurde aufgrund des Fehlens einer Vergleichsgruppe von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die Studie wurde dennoch als relevant betrachtet, da sie Daten zur

Langzeitsicherheit von Vedolizumab liefert und sie die beste verfügbare Evidenz für die Behandlungszeit über die Studiendauer der RCT C13006 hinaus darstellt.

Die Patientenrelevanz und die Validität der Endpunkte bzw. Messinstrumente wurden überprüft und diskutiert. Wurden auf Seiten von Adalimumab Daten einzelner Endpunkte mit hinreichend ähnlicher Operationalisierung in verschiedenen Studien identifiziert, erfolgte eine meta-analytische Zusammenfassung dieser Daten. Ergab sich dabei eine statistische Inhomogenität, wurde für diese Operationalisierung für den indirekten Vergleich nur diejenige Studie herangezogen, die eine höhere Ergebnissicherheit aufwies.

Die einfachen adjustierten indirekten Vergleiche zwischen Vedolizumab und Adalimumab wurden mittels eines frequentistischen Ansatzes nach der Bucher-Methode durchgeführt. Diese beruht auf einem einfachen Netzwerk und wurde über den gemeinsamen Kontrollarm Placebo (Brückenkompator) realisiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Vedolizumab ist eine neuartige Therapieoption, die sich von den bisher zugelassenen Biologika in der Indikation Colitis ulcerosa durch einen darmselektiven Wirkmechanismus unterscheidet. Vedolizumab wirkt dabei selektiv auf Immunzellen, die in den Darm einwandern. Andere Immunzellen sind nur sehr begrenzt betroffen, wodurch gezielt die Entzündungsreaktion im Darm bekämpft wird. In der Konsequenz kann eine Vedolizumab-basierte Therapie der Colitis ulcerosa für die Patienten weniger belastend sein als eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren, da eine systemische Immunsuppression mit den bekannten Risiken nicht gegeben ist. Die Ergebnisse aus der placebokontrollierten Studie C13006 zeigen, dass Vedolizumab eine sichere Behandlungsoption mit langanhaltender Wirksamkeit für Patienten mit Colitis ulcerosa darstellt, die zu einer entscheidenden Verbesserung der überaus belastenden Symptomatik führt und überdies eine Reduktion oder sogar das Absetzen der mit starken Nebenwirkungen assoziierten Glukokortikoidtherapie zulässt (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Nutzen von Vedolizumab basierend auf der placebokontrollierten Zulassungsstudie C13006

In der **Teilpopulation 1 der Anti-TNF- α -naiven Patienten** waren in der Studie C13006 nach 52 Wochen Vedolizumab-Behandlung 46 % der Anti-TNF- α -naiven Patienten, gemessen am Mayo-Gesamt-Score, und 61 % der Patienten gemessen am partiellen Mayo Score in klinischer Remission. Von den Patienten, die zu Studienbeginn Glukokortikoide eingenommen haben, waren nach 52 Wochen 36 % der Patienten bereits für 180 Tage glukokortikoidfrei. Eine Reduktion der Glukokortikoide um mindestens 25 % und auf $\leq 7,5$ mg/Tag zeigten 54 % der Patienten, die zu Beginn der Studie auf Glukokortikoide angewiesen waren.

In der Studie C13006 zeigte sich für die Anti-TNF- α -naiven Patienten unter Vedolizumab für keinen der sicherheitsrelevanten Endpunkte eine statistisch signifikante Häufung im Vergleich zu Placebo. Es gab hingegen sogar signifikante Vorteile für Vedolizumab bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowohl in der Induktionsphase als auch in der gesamten Studienphase und bei den Therapieabbrüchen über die gesamte Studienphase hinweg, was das sehr gute Sicherheitsprofil von Vedolizumab in dieser Patientenpopulation unterstreicht.

Auch die Patienten **der Teilpopulation 2, der Anti-TNF- α -Versager**, die bereits auf eine Therapie mit einem TNF- α -Inhibitor versagt haben, oder die aufgrund von Unverträglichkeiten die Therapie absetzen mussten, profitierten von einer Behandlung mit Vedolizumab.

Von den Anti-TNF- α -Versagern waren gemessen am Mayo-Gesamt-Score 37 % und gemessen am partiellen Mayo Score 44 % nach 52 Wochen Vedolizumab-Behandlung in klinischer Remission. 23 % der Patienten waren nach 52 Wochen bereits für 90 Tage glukokortikoidfrei, 19 % bereits für 180 Tage. Eine Reduktion der Glukokortikoide um mindestens 25 % auf $\leq 7,5$ mg/Tag zeigten 54 % der Patienten, die zu Beginn der Studie noch auf Glukokortikoide angewiesen waren.

In der Studie C13006 zeigte sich für die Anti-TNF- α -Versager unter Vedolizumab für die Gesamtraten UE, schwerer UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE kein statistisch signifikanter Unterschied. Lediglich für die Ereignisse Oropharyngeale Schmerzen, Grippe, Asthenie und Verschwommenes Sehen wurde in Bezug auf die Risikodifferenz ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Placebo ermittelt, wobei diese Ereignisse nicht-schwerwiegend verliefen und nicht zum Therapieabbruch führten.

Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber Adalimumab basierend auf indirekten Vergleichen

Da keine direkt mit der zVT vergleichende Studie vorlag, wurde der Zusatznutzen gegenüber Adalimumab anhand von indirekten Vergleichen ermittelt (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3). Für die indirekten Vergleiche wurden drei relevante Studien mit Adalimumab identifiziert:

- ULTRA 1
- ULTRA 2
- M10-447

Die Ergebnisse wurden post-hoc getrennt für die beiden Teilpopulationen und separat für die Induktions- und Erhaltungsphase aufgearbeitet. Für die Induktionsphase konnte ein Vergleich der Anti-TNF- α -naiven Patienten aus der Studie C13006 mit allen drei Adalimumab-Studien erfolgen, sofern die jeweiligen Endpunkte in allen Studien berichtet wurden. Für diese

Endpunkte wurden auf der Adalimumab-Seite des indirekten Vergleichs Meta-Analysen durchgeführt.

Für die Erhaltungsphase erfolgte die Meta-Analyse für die Anti-TNF- α -naiven Patienten über Daten aus den Studien ULTRA 2 und M10-447, sofern die Endpunkte in beiden Studien für die Anti-TNF- α -naiven Patienten berichtet wurden.

Daten zu Anti-TNF- α -Versagern lagen nur für die Studie ULTRA 2 vor, ein Vergleich mit den Anti-TNF- α -Versagern aus der Studie C13006 konnte daher nur gegen diese Studie durchgeführt werden und erfolgte für alle Endpunkte, die getrennt für die Anti-TNF- α -naiven Patienten und die -Versager in den verfügbaren Dokumenten berichtet wurden.

Teilpopulation 1: Anti-TNF- α -naive Patienten

Für die Gruppe der Anti-TNF- α -naiven Patienten wurden für die Induktionsphase indirekte Vergleiche für die folgenden Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt:

- klinische Remission (basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score)
- klinisches Ansprechen (basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score)
- Mukosaheilung

Für die Erhaltungsphase wurden zusätzlich die Wirksamkeitsendpunkte

- anhaltende klinische Remission,
- glukokortikoidfreie Remission sowie
- anhaltendes klinisches Ansprechen

indirekt verglichen.

Die Ergebnisse zu Wirksamkeitsendpunkten sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase deuten auf eine vergleichbare Wirksamkeit der beiden Behandlungsoptionen hin (kein Beleg für einen Zusatznutzen oder größeren Schaden).

Für die Induktionsphase wurden die folgenden sicherheitsrelevanten Endpunkte indirekt verglichen:

- Gesamtrate UE,
- schwere UE,
- SUE,
- Therapieabbrüche aufgrund UE und
- Infektionen

Für die gesamte Studienphase erfolgte der indirekte Vergleich auf Basis der folgenden sicherheitsrelevanten Endpunkte:

- Gesamtrate UE,
- SUE und
- Therapieabbrüche aufgrund UE.

Für die sicherheitsrelevanten Endpunkte zeigte sich in der Induktionsphase überwiegend ein Trend für eine bessere Verträglichkeit von Vedolizumab gegenüber Adalimumab. Bei der Betrachtung der Nebenwirkungen über die gesamten Studienphase zeigte das Ergebnis des indirekten Vergleichs für die Endpunkte Gesamtrate UE und Therapieabbrüche aufgrund UE einen statistisch signifikanten Vorteil von Vedolizumab (Gesamtrate UE: Relatives Risiko (RR) 0,79 [0,65; 0,96], $p=0,0176$, Studienabbrüche aufgrund UE: RR 0,15 [0,05; 0,49]). Diese Ergebnisse basieren auf einem indirekten Vergleich zwischen den Daten aus der Studie C13006 und der Studie M10-447.

Gemäß der IQWiG-Kriterien für die Bewertung des Zusatznutzens lässt sich anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI) bei der Gesamtrate UE zunächst kein Zusatznutzen für Vedolizumab ableiten, obwohl der indirekte Vergleich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Vedolizumab zeigt. Diese Kriterien des IQWiG basieren allerdings auf direkten Vergleichen und berücksichtigen nicht die durch einen indirekten Vergleich entstehenden Unsicherheiten. Die im indirekten Vergleich zwischen Vedolizumab und Adalimumab beobachteten großen Konfidenzintervalle sind einerseits auf den indirekten Vergleich zurückzuführen, andererseits auf die vom G-BA geforderte Trennung der Gesamtstudienpopulation in die beiden Teilpopulationen, die in den einzelnen Gruppen geringe Patientenzahlen zur Folge hatte. Takeda geht deshalb für diesen Endpunkt aufgrund des statistisch signifikanten Effekts von einem **geringen Zusatznutzen** im Sinne eines geringeren Schadens unter Vedolizumab gegenüber der zVT Adalimumab aus.

Für Therapieabbrüche aufgrund UE liegt gemäß den IQWiG-Kriterien für Vedolizumab ein **beträchtlicher Zusatznutzen** im Sinne eines geringeren Schadens gegenüber der zVT Adalimumab vor.

Laut VerfO des G-BA liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.

Die in der gesamten Studienphase ermittelte signifikante Reduktion unerwünschter Ereignisse um 21 % und die hochsignifikante Reduktion von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse um 85 % gegenüber Adalimumab zeigt für Vedolizumab eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen auf. Unter Berücksichtigung der Unsicherheiten eines indirekten Vergleichs lässt sich insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen**

beträchtlichen Zusatznutzen (geringeren Schaden) für Vedolizumab in der Teilpopulation der Anti-TNF- α -naiven Patienten ableiten.

Teilpopulation 2: Anti-TNF- α -Versager

In der Induktionsphase konnten die folgenden Wirksamkeitsendpunkte indirekt verglichen werden:

- klinische Remission (basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score),
- klinisches Ansprechen (basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score) sowie
- Mukosaheilung

In der Erhaltungsphase erfolgte zusätzlich ein indirekter Vergleich auf Basis

- der anhaltenden klinischen Remission,
- der glukokortikoidfreien Remission und
- des anhaltenden klinischen Ansprechens

Ein indirekter Vergleich der sicherheitsrelevanten Endpunkte in der Population der Anti-TNF- α -Versager konnte nicht erfolgen, da in der Studie ULTRA 2 die Daten zur Sicherheit nicht getrennt für die Anti-TNF- α -Versager und die Anti-TNF- α -naiven Patienten berichtet wurden.

Auch für die Teilpopulation 2 deuten die Ergebnisse der indirekten Vergleiche zu Wirksamkeitsendpunkten sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase auf eine vergleichbare Wirksamkeit der beiden Behandlungsoptionen hin (kein Beleg für einen Zusatznutzen oder größeren Schaden).

Hierbei ist zu beachten, dass die Patientenpopulation der mit TNF- α -Inhibitoren vorbehandelten Patienten der Studie C13006 neben Patienten mit sekundärem Therapieversagen und Intoleranz gegenüber TNF- α -Inhibitoren auch Patienten mit primärem Therapieversagen gegenüber TNF- α -Inhibitoren einschloss. Primäres Therapieversagen beschreibt eine fehlende Verbesserung der klinischen Symptome trotz adäquater Induktionstherapie. Als sekundäres Therapieversagen (Verlust des Ansprechens) wird das Versagen auf Anti-TNF- α -Therapie nach vorherigem Ansprechen in der Induktionsphase bezeichnet.

Es gibt derzeit keine Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa, die nach Primärversagen einer TNF- α -Inhibitor-Therapie eine Dosisescalation oder einen anderen TNF- α -Inhibitor erhalten haben, auch nicht für Adalimumab. Insbesondere für diese Patienten, die auch üblicherweise aus den klinischen Studien mit TNF- α -Inhibitoren ausgeschlossen werden, gibt es kaum weitere Therapiealternativen und es besteht ein eindeutiger therapeutischer Bedarf an neuen Behandlungsoptionen.

In der Studie C13006 war knapp die Hälfte der Anti-TNF- α -Versager Primärversager, und auch diese Patienten profitierten von der Behandlung mit Vedolizumab. In dieser Patientenpopulation wurde bei 50 % der Q8W-Patienten (8/16; Placebo (PCB) 5 %, 1/19) ein anhaltendes klinisches Ansprechen, bei 38 % eine klinische Remission zu Woche 52 (6/16, PCB 0 %, 0/19) und bei 44 % eine Mukosaheilung (7/16; PCB 0 %, 0/19) erreicht.

Für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager konnte ein indirekter Vergleich der sicherheitsrelevanten Endpunkte nicht erfolgen, da in der Studie ULTRA 2 die Daten zur Sicherheit nicht getrennt für die Anti-TNF- α -Versager und die Anti-TNF- α -naiven Patienten berichtet wurden. In der Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager ergaben sich für keinen der betrachteten sicherheitsrelevanten Endpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen Vedolizumab und Placebo (siehe Abschnitt 4.3.1.3.6). Lediglich für die Ereignisse Oropharyngeale Schmerzen, Grippe, Asthenie und Verschwommenes Sehen wurde in Bezug auf die Risikodifferenz ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Placebo ermittelt, wobei diese Ereignisse nicht-schwerwiegend verliefen und nicht zum Therapieabbruch führten.

Unter Vedolizumab wird auch in der stark vorbehandelten Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager mit hohem therapeutischem Bedarf eine gute klinische Wirksamkeit bei gutem Sicherheitsprofil erreicht. Somit bietet Vedolizumab als neue Therapieoption einen Zusatznutzen für diese Teilpopulation von Patienten, für die derzeit keine effektiven Behandlungsoptionen verbleiben bzw. die nie systematisch untersucht worden sind.

Gemäß der VerfO des G-BA ist ein vorliegender Zusatznutzen, dessen Ausmaß nicht auf einer wissenschaftlichen Datengrundlage bestimmt werden kann, als nicht quantifizierbar einzustufen.

Insgesamt ergibt sich aus Sicht von Takeda für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber der zVT Adalimumab.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Anwendungsgebiet A stellt aus Sicht von Takeda die Bereitstellung von Vedolizumab **einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die Patienten in der Teilpopulation der Anti-TNF- α -naiven Patienten und einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für die Anti-TNF- α -Versager dar. Das Vorliegen eines Zusatznutzens gegenüber der zVT begründet sich aus Sicht von Takeda folgendermaßen:

- Durch den darmselektiven Wirkmechanismus (Blockierung des $\alpha_4\beta_7$ -Integrins, welches das Einwandern von Lymphozyten in die Darmmukosa vermittelt) wirkt Vedolizumab zielgerichtet am Ort der Entzündung und kann wegen der fehlenden systemischen Immunsuppression mit den bekannten Risiken unerwünschte Wirkungen außerhalb des Zielgewebes minimieren.
- Vedolizumab zeigte in beiden Teilpopulationen ein Nebenwirkungsprofil vergleichbar mit Placebo.
- Durch die verringerte Anzahl von Therapieabbrüchen wird eine nachhaltige Therapie mit langer Therapiedauer für die Patienten erreicht. Die Studie C13008 hat überzeugend gezeigt, dass unter Therapie mit Vedolizumab bei 87 % der Patienten auch nach bis zu zweijähriger Vedolizumab-Behandlung noch ein inaktiver Krankheitsstatus vorlag, gemessen am partiellen Mayo Score.
- Vedolizumab eröffnet Patienten, die auf eine Glukokortikoid-Einnahme angewiesen sind, die Möglichkeit, diese unter eine kritische Dosis zu verringern oder ganz abzusetzen, um die mit der Langzeiteinnahme von Glukokortikoiden verbundenen unerwünschten physiologischen Wirkungen somit weitestgehend zu reduzieren oder ganz zu vermeiden.
- Die Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten erfährt unter Vedolizumab-Therapie im Sicherheitsprofil signifikante Vorteile gegenüber Adalimumab bei mindestens gleichwertiger Wirksamkeit, verglichen mit diesem hocheffektiven aber unspezifischen TNF- α -Inhibitor. Anhand von indirekten Vergleichen konnte gezeigt werden, dass:
 - Vedolizumab eine statistisch signifikant verringerte Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen zeigte, und
 - Vedolizumab eine signifikant verringerte Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte.
- Die Patienten in der Gruppe der Anti-TNF- α -Versager sind dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Behandlung mit einem TNF- α -Inhibitor nicht oder unzureichend wirksam war. In der Studie C13006 bestand die Gruppe der Anti-TNF- α -Versager in etwa zur Hälfte aus Patienten, die nicht auf eine Induktionstherapie mit TNF- α -Inhibitoren angesprochen hatten (Primärversager). Die Population der Anti-TNF- α -Versager hat einen hohen therapeutischen Bedarf, da nach dem Versagen auf einen TNF- α -Inhibitor weitere Therapien nur noch eingeschränkt wirksam sind. Vedolizumab stellt eine neue, sichere und klinisch bedeutsame Therapieoption für die Teilpopulation von Patienten dar, die bisher keine effektive Behandlungsoption hatten (Anti-TNF- α -Versager) bzw. nie systematisch untersucht worden sind (Primärversager von TNF- α -Inhibitoren). Trotz des hohen Anteils an diesen schwer therapierbaren Patienten mit dem höchsten therapeutischen Bedarf in der Indikation Colitis ulcerosa zeigte VDZ mit seinem alternativen Wirkmechanismus eine mit ADA vergleichbare Wirksamkeit.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Vedolizumab (Entyvio®) erhielt parallel die Zulassung in den Indikationen Colitis ulcerosa (Anwendungsgebiet A) und Morbus Crohn (Anwendungsgebiet B). Der vorliegende Teil des Nutzendossiers befasst sich mit dem Anwendungsgebiet A, Colitis ulcerosa.

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

Aus dem Anwendungsgebiet leiten sich zwei relevante Teilpopulationen ab, die der G-BA bei der Herleitung der zVT separat betrachtet hat. Die Teilpopulationen sind unter der Angabe der jeweiligen zVT in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Vedolizumab

Indikation: Colitis ulcerosa	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie des pU
Teilpopulation 1: Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder die eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. im Folgenden bezeichnet als Anti-TNF- α -naive Patienten	Ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab)	Adalimumab
Teilpopulation 2: Bei Patienten, die auf einen TNF- α -Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder die eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. im Folgenden bezeichnet als Anti-TNF- α -Versager	Ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab)	Adalimumab

Der G-BA hat für beide Teilpopulationen dieselbe zVT benannt: Einen TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab). Durch den Klammerzusatz definiert der G-BA die für ihn infrage kommenden TNF- α -Inhibitoren, von denen einer zu wählen ist. Aufgrund der Relevanz im deutschen Versorgungskontext und der Verfügbarkeit von Studien in den relevanten Teilpopulationen hat sich Takeda für Adalimumab als zVT entschieden. Eine ausführliche Begründung zur Wahl der zVT findet sich im Modul 3A, Abschnitt 3.1.

Auch wenn für beide relevanten Teilpopulationen dieselbe zVT benannt wurde, werden beide Patientengruppen im Zuge der Nutzenbewertung separat betrachtet.

Es ergeben sich folgende Fragestellungen:

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab im Vergleich zu Adalimumab bei der Behandlung von erwachsenen 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 (Teilpopulation 1, Anti-TNF- α -naive Patienten).
- die auf einen TNF- α -Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Teilpopulation 2, Anti-TNF- α -Versager).

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten auf der Basis von RCT ohne Beschränkung der Studiendauer. Studienergebnisse für Patienten in der Induktions- und Erhaltungstherapie werden im Dossier separat dargestellt, um der Aufforderung des G-BA im Beratungsgespräch nachzukommen.

Die einzelnen Komponenten dieser Fragestellungen (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, wurden anhand von Einschlusskriterien charakterisiert. Maßgeblich für die Wahl der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ist grundsätzlich der Zulassungsstatus des zu bewertenden Arzneimittels (G-BA, 2014b).

Population

Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet wurden für die Nutzenbewertung von Vedolizumab im Anwendungsgebiet A (Colitis ulcerosa) folgende Studien berücksichtigt:

Teilpopulation 1, Anti-TNF- α -naive Patienten:

Studien, die erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa einschlossen, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufwiesen. Bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, wird eine patientenindividuelle suffiziente Therapie vorausgesetzt (G-BA, 2014b). Eine patientenindividuelle suffiziente Therapie wird im Folgenden entsprechend der deutschen Leitlinien charakterisiert:

Die Therapie der Colitis ulcerosa richtet sich nach der Ausbreitung und Schwere der Erkrankung. Üblicherweise erfolgt die Therapie im Sinne eines Step-Up-Ansatzes, wobei die Patienten zuerst mit dem bestverträglichen Arzneimittel behandelt und bei Versagen zur nächsten Therapielinie eskaliert werden, wenn keine langfristige Remission erreicht werden konnte. Grundsätzlich soll die Therapie an die Möglichkeiten und Vorstellungen des einzelnen Patienten angepasst sein und die Vor- und Nachteile der Therapien mit dem Patienten besprochen werden (Dignass et al., 2011).

Die in Deutschland zugelassenen konventionellen Therapien umfassen 5-Aminosalizylate (5-ASA-Präparate), Glukokortikoide und Azathioprin (AZA). 6-Mercaptopurin (6-MP) wird ebenfalls von der Leitlinie empfohlen, ist aber in Deutschland für Colitis ulcerosa nicht zugelassen, gleiches gilt für Methotrexat (MTX) und Ciclosporin (Dignass et al., 2011). Für die Beschreibung des Therapieablaufs bei Patienten mit Colitis ulcerosa ist wichtig, dass bei diesen Patienten generell zwischen zwei unterschiedlichen Krankheitsverläufen differenziert werden muss. Bei einem Großteil der Patienten wird eine effektive und langfristige Basistherapie nur mit 5-ASA erreicht; diese Patienten müssen nie mit systemisch wirkenden Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva behandelt werden. Dieses Dossier fokussiert sich aber auf die Teilpopulation der Patienten, deren Krankheitsaktivität als mittelschwer bis schwer beschrieben werden muss, deren Krankheitsverlauf deshalb als ungünstig und meist komplex zu bezeichnen ist und bei denen eine chronische Krankheitsaktivität mit akuten Krankheitsschüben und anschließenden kurzen Phasen der Remission zu beobachten ist. Die Wahl des ersten Medikamentes berücksichtigt die Krankheitsaktivität und die Ausbreitung sowie die Abwägung von Wirkung und potentiellen Nebenwirkungen. Bei Nicht-Ansprechen auf die gewählte initiale Therapie wird zur nächsten Therapiestufe eskaliert. Bei mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität kommen initial topische Glukokortikoide oder eine Kombination der rektalen 5-ASA-Therapie mit einer oralen 5-ASA-Therapie infrage. Eine systemische Glukokortikoidtherapie soll dann begonnen werden, wenn die Symptome der Colitis ulcerosa nicht oder nur ungenügend auf die voran genannten Therapien ansprechen. Ein schwer verlaufender Schub der Colitis ulcerosa sollte möglichst gleich mit einem intravenösen Glukokortikoid behandelt werden. Es existieren in unterschiedlichen Kliniken unterschiedliche Anwendungsschemata bezüglich der Glukokortikoide (Auswahl der Präparate, Applikationsweise, Dauer der Therapie, Beginn und Geschwindigkeit des Ausschleichens, Aufteilung der täglichen Dosis), die in der Wirksamkeit nicht im Rahmen von randomisierten Studien miteinander verglichen worden sind (Dignass et al., 2011). Als Alternativen bei Kontraindikationen zur Glukokortikoidtherapie oder Intoleranz kommen systemische Immunsuppressiva wie AZA oder TNF- α -Inhibitoren zur Anwendung. Zur Remissionserhaltung folgt in der klinischen Praxis oft eine Therapieumstellung auf AZA.

Wegen des bekannten Nebenwirkungsprofils verbietet sich eine Langzeittherapie mit systemischen Glukokortikoiden, weshalb immer ein Ausschleichen der Glukokortikoide beim Abklingen der klinischen Symptome erreicht werden sollte. Patienten, die trotz einer Dosis von 0,75 mg Prednisolon/kg/Tag über eine Dauer von vier Wochen eine aktive Erkrankung zeigen, gelten als steroidrefraktär und müssen eine andere Therapie erhalten. Gleiches gilt auch für steroidabhängige Patienten, die entweder nach dreimonatiger Behandlung mit Glukokortikoiden nicht auf eine Dosis von 10 mg Prednisolon pro Tag (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). Gemäß den Empfehlungen der deutschen Leitlinien sollen nach Versagen einer Glukokortikoidtherapie oder bei nicht ausreichendem Ansprechen auf eine systemische Glukokortikoidtherapie ein TNF- α -Inhibitor (Infliximab) oder konventionelle Therapien (Ciclosporin, Tacrolimus) eingesetzt werden. Erst nach Ansprechen auf eine dieser Therapien

kann eine AZA- oder eine 6-MP-Therapie zur Remissionserhaltung angezeigt sein (Dignass et al., 2011).

Unter Therapie mit AZA zeigt sich ein Ansprechen unter Umständen erst nach Wochen oder Monaten (Dr. Falk Pharma GmbH, 2012). Gemäß der europäischen Richtlinie für die Entwicklung neuer Arzneimittel in der Indikation Colitis ulcerosa (Guideline on the Development of New Medicinal Products for the Treatment of Ulcerative Colitis) gelten deshalb Patienten als refraktär gegenüber der Therapie mit AZA oder 6-MP, wenn nach drei bis sechs Monaten Therapie keine Besserung erkennbar ist (CHMP, 2008). Auch die Fachinformation von AZA empfiehlt ein Absetzen des Arzneimittels, wenn sich der Zustand des Patienten unter einer Therapie mit 1-3 mg AZA pro kg Körpergewicht innerhalb von drei bis sechs Monaten nicht bessert (Dr. Falk Pharma GmbH, 2012).

Teilpopulation 2, Anti-TNF- α -Versager:

Studien, die erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa einschlossen, die auf einen TNF- α -Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprachen oder die eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufwiesen. Der G-BA weist ergänzend darauf hin, dass die Anwendungsgebiete der TNF- α -Inhibitoren voraussetzen, dass die Patienten auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. Diese Ergänzung charakterisiert die Teilpopulation 2 genauer und wurde vom G-BA begründend für die Herleitung der zVT angeführt. Sie führt jedoch nicht zu einer weiteren Einschränkung der für die Nutzenbewertung relevanten Population.

In Deutschland stehen die TNF- α -Inhibitoren Infliximab, Adalimumab und Golimumab für die Therapie der Colitis ulcerosa zur Verfügung. Es gibt eine Vielzahl von Patienten, bei denen eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren kontraindiziert ist. Zu den wichtigsten Kontraindikationen für eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren gehören die aktive Tuberkulose, Abszesse, schwere Infektionen, opportunistische Infektionen, eine aktive Hepatitis B Infektion, Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Herzinsuffizienz nach New York Heart Association (NYHA)-Stadium III/IV, demyelinisierende Erkrankungen sowie Überempfindlichkeit gegenüber murinen Proteinen (Infliximab) (Seiderer-Nack, 2013).

Die Therapie mit TNF- α -Inhibitoren kann zu sehr ernsten Nebenwirkungen führen, die eine Weiterbehandlung mit dieser Therapiekategorie unmöglich machen. 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; auch Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, wie Blutungen, treten unter der Behandlung häufig auf (Abbvie, 2013). Unter der Therapie mit TNF- α -Inhibitoren werden bei mehr als 20 % der Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) sogenannte „paradoxe Therapieeffekte“ gefunden. Dies sind zumeist Haut- oder Gelenkveränderungen, die erst durch die Therapie mit TNF- α -Inhibitoren auftreten, aber die phänotypisch den mit TNF- α -Inhibitoren behandelten Grunderkrankungen

(z. B. Psoriasis, Rheumatoide Arthritis) ähnlich sehen. Die verfügbaren Daten zeigen, dass solche paradoxen Nebenwirkungen der TNF- α -Inhibitoren vor allem bei solchen Patienten auftreten, die langfristig 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 oder zu verringerter Therapietreue.

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). Primäres Therapieversagen (Nichtansprechen in der Induktionsphase) auf TNF- α -Inhibitoren hat eine große Bedeutung, da das Nichtansprechen auf einen TNF- α -Inhibitor eine große prognostische Bedeutung auch für den Einsatz nachfolgender TNF- α -Inhibitoren hat, weshalb in dieser Patientengruppe ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen besteht (D'Haens et al., 2014). Patienten mit primärem Therapieversagen wurden üblicherweise aus den klinischen Studien mit TNF- α -Inhibitoren ausgeschlossen, weshalb auch keine ausreichenden klinischen Daten für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der TNF- α -Inhibitoren in dieser Population der Primärversager vorliegen. Insbesondere für diese Patienten gibt es deshalb kaum weitere Therapiealternativen und es besteht ein eindeutiger therapeutischer Bedarf an effektiven Behandlungsoptionen für diese Patienten.

Als sekundäres Therapieversagen wird das Versagen auf Anti-TNF- α -Therapie (inklusive Nachlassen der therapeutischen Wirkung) nach vorherigem Ansprechen in der Induktionsphase bezeichnet. Klinisch wird einem sekundären Therapieversagen 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 % 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 muss also nach sekundärem Therapieversagen die Therapie mit TNF- α -Inhibitoren trotz Dosisescalation abgebrochen werden. Klinisch wird bei Versagen eines TNF- α -Inhibitors und weiterbestehender Indikation für eine solche Therapie versucht, den Patienten auf einen anderen TNF- α -Inhibitor umzustellen. Allerdings ist bekannt, dass mit jeder Umstellung auf einen weiteren TNF- α -Inhibitor die Wirksamkeit 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). Deshalb besteht auch hier ein eindeutiger therapeutischer Bedarf an neuen, effektiven Behandlungsoptionen für Patienten mit sekundärem Therapieversagen auf Anti-TNF- α -Therapie, bevorzugt mit einem anderen Wirkprinzip.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Vedolizumab. In die Nutzenbewertung sind Studien einzuschließen, in denen Vedolizumab gemäß den Angaben in der Fachinformation gegeben wurde. Diese sieht eine Verabreichung von 300 mg Vedolizumab i.v. zur Einleitung der

Behandlung, nach zwei und sechs Wochen und dann alle acht Wochen vor. In der Fachinformation wird ergänzt, dass einige Patienten, bei denen das Ansprechen nachlässt, möglicherweise von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 300 mg Vedolizumab alle vier Wochen profitieren. Daten aus der Zulassungsstudie zeigen, dass auch ein verzögertes Ansprechen zu Woche 10 mit der Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens und einer klinischen Remission zu Woche 52 korreliert. Ein Fortsetzen der Therapie über diese Zeitspanne hinaus, sollte nach Angaben in der Fachinformation überdacht werden, wenn keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen bis Woche 10 zu beobachten sind.

Vergleichstherapie

Vom G-BA wurden am 12. Februar 2014 im Rahmen eines Beratungsgesprächs die TNF- α -Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab) für beide relevanten Teilpopulationen als zVT benannt ((G-BA, 2014b), Beratungsanforderung 2013-B-127). Im vorliegenden Dossier wurde der TNF- α -Inhibitor Adalimumab als Vergleichstherapie gewählt. Ausschlaggebend für die Wahl sind die Relevanz im deutschen Versorgungskontext und die Verfügbarkeit von Studien in den relevanten Teilpopulationen. Eine ausführliche Begründung zur Wahl der zVT findet sich im Modul 3A, Abschnitt 3.1.

Somit sind Studien einzuschließen, die sich zu einem direkten oder indirekten Vergleich zu Vedolizumab eignen und in denen Adalimumab entsprechend der deutschen oder europäischen Zulassung verabreicht wurde.

Endpunkte

Gemäß § 2 Absatz 3 AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, wenn eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Studien berücksichtigt, die Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte berichten:

Mortalität

- Gesamtmortalität

Morbidität/Symptomatik der Colitis ulcerosa

- Rektale Blutungen
- Stuhlfrequenz
- Schmerzen
- Schubfrequenz (Exazerbation der Colitis ulcerosa)
- Klinische Remission (Remissionseinleitung zu Woche 6 und Remissionserhaltung zu Woche 52, Beurteilung basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score bzw. auf dem partiellen Mayo Score)

- Glukokortikoidfreie Remission
- Reduktion der Glukokortikoiddosis
- Klinisches Ansprechen (Remissionseinleitung zu Woche 6 und Remissionserhaltung zu Woche 52, Beurteilung basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score bzw. auf dem partiellen Mayo Score)
- Mukosaheilung

Lebensqualität

- Krankheitsspezifische Lebensqualität (gemessen anhand des validierten krankheitsspezifischen IBDQ)
- Krankheitsübergreifende Lebensqualität (gemessen anhand von validierten generischen Instrumenten, wie z. B. anhand des EQ-5D oder SF-36)

Unerwünschte Ereignisse

Eine ausführliche Diskussion und Begründung der Patientenrelevanz dieser Endpunkte sowie der Validität der für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendeten Messinstrumente und Fragebögen findet sich im Abschnitt 4.2.5.2. Die aufgeführten Endpunkte sind als Gruppierungen aufzufassen. Eine weitere Differenzierung einzelner Endpunkte, wie z. B. die Betrachtung einer glukokortikoidfreien Remission oder der anhaltenden klinischen Remission wird ebenfalls im Abschnitt 4.2.5.2 vorgenommen.

Studientyp

Da die oben aufgeführten Endpunkte alle im Rahmen von RCT beurteilt werden können, werden für die Bewertung des Zusatznutzens RCT herangezogen. Diese sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet.

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet, die keine RCT sind, aber unterstützende Informationen zur Therapie mit Vedolizumab (z. B. zur Langzeittherapie) liefern, werden in Abschnitt 4.3.2.3 zusätzlich dargestellt.

Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen. Die Dauer von Studien im Indikationsgebiet variieren abhängig davon, ob es sich um Studien über die Gabe von Vedolizumab zur Remissionseinleitung (Induktionsstudie) oder Erhaltung derselben (Erhaltungsstudie) handelt.

Eine Übersicht über die Einschlusskriterien und deren Begründung findet sich in Tabelle 4-3.

Zusammenfassung der Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der prä-definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion der Studien

		Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)
E1	Population	<u>Teilpopulation 1 (Anti-TNF-α-naive Patienten)</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufwiesen. <u>Teilpopulation 2 (Anti-TNF-α-Versager)</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen TNF-α-Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufwiesen. <u>Begründung:</u> Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der Patientenpopulation, für die Vedolizumab zugelassen ist. Die Differenzierung des Anwendungsgebiets erfolgte aufgrund der getrennten Herleitung der zVT durch den G-BA unter Berücksichtigung der Vortherapie (G-BA, 2014b).
E2	Intervention	Das zu bewertende Arzneimittel ist Vedolizumab in der zugelassenen Dosierung und den in der Fachinformation ausgewiesenen Anwendungsmodalitäten. Die empfohlene Dosierung ist 300 mg Vedolizumab i.v. zur Einleitung der Behandlung, nach zwei und sechs Wochen und dann alle acht Wochen. In der Fachinformation wird ergänzt, dass einige Patienten, bei denen das Ansprechen nachlässt, möglicherweise von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 300 mg Vedolizumab alle vier Wochen profitieren. Daten aus der Zulassungsstudie zeigten, dass auch ein verzögertes Ansprechen zu Woche 10 mit der Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens zu Woche 52 korreliert. Ein Fortsetzen der Therapie über diese Zeitspanne hinaus, sollte nach Angaben in der Fachinformation überdacht werden, wenn keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind (Takeda, 2014). <u>Begründung:</u> Gemäß VerfO hat die frühe Nutzenbewertung auf der Basis der Zulassung zu erfolgen. Eine zulassungskonforme Gabe des zu bewertenden Arzneimittels ist erforderlich.
E3	Vergleichstherapie	Adalimumab¹ s.c., 160 mg in Woche 0, 80 mg in Woche 2, danach alle 2 Wochen 40 mg. Bei Wirkverlust ist eine Erhöhung der Dosisfrequenz auf einmal wöchentlich möglich. oder Placebo (PCB) bzw. anderer Brückenkomparator² <u>Begründung:</u> Gemäß Festlegung durch den G-BA (G-BA, 2014b) sind Infliximab und Adalimumab als gleichwertige zVT im Anwendungsgebiet (für beide Teilpopulationen) zu sehen. Takeda entschied sich begründet für Adalimumab als zVT. Auch für die zVT ist eine zulassungskonforme Verabreichung erforderlich.
E4	Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten Endpunkte muss für eine der relevanten Teilpopulationen dargestellt sein <u>Begründung:</u> Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 Sozialgesetzbuch (SGB), § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV und 5. Kapitel, 2. Abschnitt § 5 Abs. 2 Satz 3 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (Bundesministerium der Justiz, 1988; Bundesministerium der Justiz, 2010; G-BA, 2014a) auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen: - Mortalität - Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert)

		Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)
		- Lebensqualität Bezug genommen werden.
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ³ <u>Begründung:</u> RCT und systematischen Übersichten von RCT wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (IQWiG, 2013b) (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 Verfo (G-BA, 2014a).
E6	Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Studien, zu denen Ergebnisse lediglich als Kongressabstracts oder Posters vorlagen. Diese Publikationstypen wurden als nicht ausreichend für eine Bewertung der Studie angesehen. <u>Begründung:</u> Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Auch ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern kann eine Bewertung der Studie ermöglichen und wird im Einzelfall geprüft.
E7	Studiendauer	Keine Einschränkung
¹ für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ² für die Bewertung des Nutzens und für die Durchführung indirekter Vergleiche ³ Es werden zusätzlich auch Studien mit Vedolizumab berücksichtigt, die keine RCT sind aber unterstützende Informationen zur Therapie mit Vedolizumab, insbesondere in Bezug auf Langzeitdaten, liefern. Diese werden gesondert im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.8, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Bei allen Recherchen wurden nur Humanstudien berücksichtigt. Weder Sprache noch Suchzeitraum wurden eingeschränkt.

Um für Vedolizumab die gesamte verfügbare Evidenz zu erfassen, erfolgte für die Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel keine Einschränkung auf RCT über Filter. Studien im Anwendungsgebiet, die keine RCT sind, aber unterstützende Informationen zur Therapie mit Vedolizumab liefern, werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

In dem Fall, dass über die bibliografische Literaturrecherche keine direkt vergleichenden Studien gefunden wurden, wurde eine bibliografische Literaturrecherche nach der zVT Adalimumab durchgeführt, um Studien zu identifizieren, die für einen indirekten Vergleich mit Vedolizumab herangezogen werden konnten. Für die indirekten Vergleiche wurden nur RCT berücksichtigt. Daher wurde die Suchstrategie mit Hilfe von aktuell validierten Filtern auf RCT eingeschränkt.

Für Studien zu Adalimumab, die für einen indirekten Vergleich mit Vedolizumab geeignet waren, wurde zusätzlich nach unterstützenden Informationen zu diesen Studien auf den Internetseiten der internationalen Gesundheitsbehörden (FDA, EMA) gesucht. Ziel dabei war es, genauere Informationen zur Studienpopulation, dem Studiendesign sowie ggf. zu Subgruppen zu erhalten, die in den Vollpublikationen nicht detailliert dargestellt sind.

Für die Suchen wurde die Plattform OVID verwendet. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherchen sind in den Abschnitten 4.3.1.1.2, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.3.1.2 beschrieben. Details zu den Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu finden.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vedolizumab für die Zusatznutzenbewertung berücksichtigt werden, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in den gängigen medizinischen Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search

Portal, Suchportal der World Health Organization (WHO): <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt.

Bei Fehlen von direkt mit der zVT vergleichenden Studien, wurde eine Studienregistersuche nach RCT mit Adalimumab durchgeführt, die für indirekte Vergleiche herangezogen werden konnten.

Das Datum der Suche sowie die einzelnen Suchstrategien für jede Datenbankabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die anhand der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 definierten Rechenschritte identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Die Selektion relevanter Studien erfolgte nach Titel und Abstract bzw. nach Registereintrag gemäß der in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien. Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst. Eine Selektion bezüglich der Verfügbarkeit relevanter Endpunkte fand nur auf Volltextbasis statt.

Zunächst wurden die bibliografische Literaturrecherche und die Studienregistersuche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Vedolizumab selektiert. Sollte keine direkt mit der zVT vergleichende Studie gefunden worden sein, wurden die RCT identifiziert, die für einen indirekten Vergleich infrage kommen und die möglichen Brückenkomparatoren bestimmt.

Bei der Selektion der Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche nach der zVT wurden diese Brückenkomparatoren bereits berücksichtigt. Außerdem wurde für die Studien mit Adalimumab überprüft, ob die Studiendauer, das Studiendesign und die Patientenpopulationen mit den Vedolizumab-Studien übereinstimmen und ob es vergleichbare Endpunkte in den Studien gibt.

Auf Basis aller verfügbaren Informationen aus Titel, Abstract und Volltext bzw. aus dem Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegten Dokumenten, wurden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien begründet ausgeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung erfolgte gemäß den Vorgaben der Dossievorlage anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht und aus Publikationen. Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien erfolgte zunächst endpunktübergreifend. Die Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials variierte in Abhängigkeit davon, ob es sich bei der zu bewertenden Studie um eine RCT oder um eine nicht randomisierte vergleichende Studie handelte. Bei nicht vergleichenden Studien ist aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene auszugehen. Daher wurde das Verzerrungspotential solcher Studien weder zusammenfassend beurteilt noch wurde für solche Studien ein Bewertungsbogen in Anhang 4-F ausgefüllt.

Die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte für jeden patientenrelevanten Endpunkt und gegebenenfalls für jede Operationalisierung separat. Dazu wurden die folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte systematisch extrahiert (siehe Anhang 4-F):

Verzerrungsaspekt auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Verzerrungsaspekt auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intent-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials wurden für jede Studie separat tabellarisch zusammengefasst. Die Aussagekraft von nicht randomisierten vergleichenden Studien und RCT wurde jeweils getrennt und anhand unterschiedlicher Kriterien bewertet.

Gemäß G-BA Verfo wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für RCT zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Für nicht randomisierte vergleichende Studien erfolgte keine zusammenfassende Bewertung der Aussagekraft. Ein niedriges

Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Zur Bewertung eines Endpunkts wurde für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls die Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde auch das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als „hoch“ bewertet. Abweichungen davon wurden begründet.

Die Einstufung „hoch“ für das Verzerrungspotenzial eines Endpunktergebnisses führte nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung diente zur Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise. Unter „sonstige Aspekte“ wurden z. B. relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der Studienunterlagen oder zwischen den Studienunterlagen oder die Anwendung inadäquater statistischer Verfahren bewertet. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.8, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Darstellung von Design und Methodik erfolgte bei den selektierten RCT entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flussdiagramm). Die Anwendung des CONSORT-Statements stützte sich neben der Checkliste zusätzlich auf weitere Ausführungen zu den einzelnen Items. Danach sollten das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen mittels hinreichender Kriterien klar definiert sein (Items 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studien waren die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden darzustellen (Item 7-12). Darüber hinaus wurden Angaben zur Zahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung wurden klar und anschaulich beschrieben. Zudem wurde der Zeitraum, in dem die Rekrutierung und die Studie selbst stattfanden, angegeben, um diese später möglicherweise in einen historischen Zusammenhang stellen zu können (Item 13-14) (Moher et al., 2010; Schulz et al., 2010).

Auch nicht randomisierte Studien wurden unter Anwendung des CONSORT-Statements beschrieben und der der Patientenfluss anhand eines Flussdiagramms dargestellt.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden Studienbericht, Protokoll und/oder statistischer Analyseplan herangezogen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.8 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulationen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden sowohl demografische Daten als auch krankheitsspezifische Charakteristika dargestellt, um die jeweiligen Patientenkollektive adäquat zu charakterisieren. Die dargestellten Parameter umfassen:

Demografie

- Alter als stetige und kategorielle Variable (<35 Jahre, ≥35 Jahre)
- Geschlecht
- Ethnie (kaukasisch, schwarz, asiatisch, andere)
- Körpergewicht
- BMI (Body Mass Index)
- Raucherstatus (Raucher, Nichtraucher)
- Geografische Region (Nordamerika, West-/Nordeuropa, Zentraleuropa, Osteuropa, Asien/Australien/Afrika)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Dauer der Erkrankung
- Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (Mayo-Gesamt-Score)
- Stuhlfrequenz (Mayo Subscore)
- Rektale Blutungen (Mayo Subscore)
- Extraintestinale Manifestation
- Ausdehnung der Erkrankung

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von Vedolizumab wurden die folgenden Endpunkte herangezogen:

- Symptomatik der Colitis ulcerosa
 - Rektale Blutungen (Mayo Subscore)
 - Stuhlfrequenz (Mayo Subscore)
- Klinische Remission
 - Klinische Remission (Remissionseinleitung zu Woche 6 und Remissionserhaltung zu Woche 52, Beurteilung basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score bzw. auf dem partiellen Mayo Score)
 - Anhaltende klinische Remission zu Woche 6 und 52 (Basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score)
 - Glukokortikoidfreie Remission
 - Glukokortikoidfreie Remission an Woche 52
 - Glukokortikoidfreie Remission an Woche 52 für mindestens 90 Tage
 - Glukokortikoidfreie Remission an Woche 52 für mindestens 180 Tage
- Reduktion der Glukokortikoiddosis
 - Reduktion der Glukokortikoid-Erhaltungsdosis (definiert als Baselinedosis >7,5 mg und Reduktion um mind. 25 % auf eine Dosis ≤7,5 mg in Woche 52)
- Klinisches Ansprechen (Remissionseinleitung zu Woche 6 und Remissionserhaltung zu Woche 52, Beurteilung basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score bzw. auf dem partiellen Mayo Score)
 - Fortbestehendes klinisches Ansprechen an Woche 4 und Woche 6 (basierend auf dem partiellen Mayo Score)
 - Anhaltendes klinisches Ansprechen an Woche 6 und 52 (basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score)

- Mukosaheilung (Beurteilung basierend auf dem endoskopischen Mayo Subscore)
- Lebensqualität
 - Krankheitsspezifische Lebensqualität (gemessen anhand des krankheitsspezifischen IBDQ)
 - Krankheitsübergreifende Lebensqualität (gemessen anhand der generischen Instrumenten EQ-5D oder SF-36) (schließt die Erfassung der Lebensqualität durch körperliche Schmerzen ein)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Gesamtrate UE (einschließlich Exazerbationen der Colitis ulcerosa)
 - Schwere UE
 - SUE
 - Therapieabbruch aufgrund UE
 - Häufige UE
 - Infektionen
 - Immunogenität
 - UE mit tödlichem Ausgang (Mortalität)

Die vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevant eingestuften Endpunkte Schmerzen und Schubfrequenz wurden in der Zulassungsstudie von Vedolizumab nicht explizit, etwa anhand entsprechender Skalen, erfasst. Ergebnisse zu Schmerzen werden jedoch durch die Messinstrumente zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst. Der krankheitsspezifische IBDQ erfasst abdominale Schmerzen und auch der generische EQ-5D fragt Schmerzen und körperliche Beschwerden ab. Der generische SF-36 enthält im Summenscore „körperliche Gesundheit“ die Dimension „körperliche Schmerzen“ und erfasst somit ebenfalls das Ausmaß an Schmerzen und den Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit, sowohl im Haus als auch außerhalb des Hauses. Dabei wird der Skalenwert der Summenskala des SF-36 „körperliche Gesundheit“ nachweislich durch die Angaben zur Schmerzintensität getrieben. In der Analyse von (Ellert und Kurth, 2004) zeigte sich dementsprechend für Deutschland eine Korrelation von 0,76-0,82 zwischen der körperlichen Summenskala und der Subskala Schmerz. Eine Veränderung des SF-36 Summenscores „körperliche Gesundheit“ scheint demnach positiv mit der Beeinflussung der Dimension „körperliche Schmerzen“ assoziiert zu sein, so dass ein positiver Effekt auf den SF-36 Summenscore „körperliche Gesundheit“ im Rückschluss eine ebenfalls positive Beeinflussung der „körperlichen Schmerzen“ durch das in der klinischen Studie untersuchte Verum nahe legt.

Die Schubfrequenz, bzw. das Auftreten schwerer Krankheitsschübe wird durch die Inzidenz (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse von Exazerbationen der Colitis ulcerosa abgebildet. Die Erfassung der entsprechenden Daten erfolgte im Rahmen der

Zulassungsstudie zu Vedolizumab über die standardisierte Erfassung unerwünschter Ereignisse und wird an dieser Stelle diskutiert.

Ergänzend wurden folgende Endpunkte dargestellt. Ein Nutzen oder Zusatznutzen kann sich allein auf Basis dieser Zielgrößen jedoch nicht ergeben.

- Verzögerte klinische Remission
- Verzögertes klinisches Ansprechen
- Zeit bis zum Studienabbruch aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse.

Daten zur verzögerten klinischen Remission und zum verzögerten klinischen Ansprechen bilden die Diskussionen ab, die im Rahmen der Zulassung erfolgt sind und die zur Festlegung der Zeitdauer der Induktionsphase in der gültigen Fachinformation geführt haben. Die Zulassungsstudie zu Vedolizumab zeigte, dass die Remission an Woche 52 am besten mit einem Ansprechen an Woche 10 korrelierte, und damit eine Induktions-Therapie mit Vedolizumab bis zur Woche 10 verfolgt werden sollte (verzögertes klinisches Ansprechen zu Woche 10 und damit über die im Protokoll vorgesehene Initialisierungsphase von 6 Wochen hinaus), damit eine optimale Anzahl der Patienten eine Remission zu Woche 52 erreichen kann. Dies wurde auch in der Fachinformation so bestätigt, wo auch gefordert wird, dass die Beobachtung auf einen therapeutischen Nutzen bis zu Woche 10 der Induktionstherapie erfolgen sollte.

Die Zeit bis zum Studienabbruch aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse wird als weiterer Endpunkt präsentiert, um eine Abbildung der Behandlungsdauer unter Vedolizumab gegenüber Placebo zu ermöglichen, die unabhängig von dem Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ist.

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Im Folgenden wird die Patientenrelevanz der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sowie die Validität der verwendeten Messinstrumente diskutiert und begründet. Neben patientenrelevanten klinischen Endpunkten werden Endpunkte beschrieben und diskutiert, die die Symptomatik der Colitis ulcerosa anhand von Indizes beschreiben und so patientenrelevante Therapieziele abbilden können.

Mayo Score

Insgesamt gibt es vierzehn verschiedene Scores für die Einteilung der Krankheitsaktivität der Colitis ulcerosa, die verschiedene Schwerpunkte setzen (D'Haens et al., 2007). Die Scores werden in der täglichen Routine selten eingesetzt, finden aber ihre Anwendung im Rahmen von klinischen Studien (Dignass et al., 2011). Das CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) der EMA empfiehlt die Verwendung von Scores zur Beurteilung der Krankheitsaktivität in klinischen Studien und zur Zulassung von Arzneimitteln im Bereich der CED. Die Scores sollten gemäß der europäischen Richtlinie Anzeichen und Symptome der Erkrankung erfassen und können eine endoskopische Beurteilung beinhalten (CHMP, 2008). Auch kann gemäß der deutschen Leitlinie die Anwendung klinischer und/oder endoskopischer

Aktivitätsindizes hilfreich sein, um Therapieansprechen zu quantifizieren und Patientenverläufe zu objektivieren (Dignass et al., 2011).

Obwohl sich die Scores, und insbesondere der Mayo Score, als historisch gewachsener und in klinischen Studien in der Gastroenterologie und von Zulassungsbehörden als allgemein anerkannter Maßstab zur Einschätzung der Krankheitsaktivität etabliert haben, fehlt allen Scores derzeit die formale Validierung (Dignass et al., 2011). In der aktuellen Literatur ist allerdings der auf vier Subscores (Stuhlfrequenz, rektale Blutung, Endoskopiebefund, klinische Einschätzung des Arztes) basierende Mayo Score der meistzitierte Aktivitätsindex (Naber und de Jong, 2003; Reinisch et al., 2007; Schoepfer et al., 2009; Turner et al., 2010), und entsprechend basieren auch die meisten klinischen Studien darauf (Schroeder et al., 1987; Dignass et al., 2011). Neben der weiten Verbreitung und der guten Handhabbarkeit wird auch die Aussagekraft dieses Scores in der Literatur positiv beurteilt. Die Wahl des Mayo Scores als Instrument zur Evaluation einer Intervention kann folgendermaßen begründet werden:

- Der Mayo Score ist unter den Scores für Colitis ulcerosa meistverwendet.
- Der Mayo Score wurde in allen großen Studien der letzten Dekade angewendet und schafft somit eine Basis zum Vergleich von Studien.
- Der Mayo Score wurde in der letzten Dekade von den internationalen Zulassungsbehörden (FDA, EMA) zum Nachweis der Wirksamkeit von neuen Arzneimitteln in der Colitis ulcerosa akzeptiert.
- Der Mayo Score wird von der Mehrzahl der Autoren als klinisch und wissenschaftlich akzeptables Instrument zur Beurteilung von Krankheitsintensität und -verlauf gesehen.
- Der Mayo Score setzt sich aus vier Subscores ähnlicher Schwere zusammen, die entweder direkt patientenrelevante Endpunkte abbilden oder indirekt eine Auswirkung auf patientenrelevante Endpunkte haben und ist daher in seiner Gesamtheit ebenfalls als patientenrelevant anzusehen.

Korrelation des Mayo Scores mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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

Mayo Subscores

Der Mayo Score berücksichtigt gleichberechtigt klinische und endoskopische Charakteristika und beträgt maximal zwölf Punkte. Somit wird nicht nur die Frequenz durchfälliger bzw. blutiger Stühle erfasst, sondern auch die Gesamtbeurteilung durch den Arzt und das Vorhandensein endoskopisch erfasster entzündlicher Veränderungen berücksichtigt (Tabelle 4-4). 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.

Tabelle 4-4: Aktivitätsbeurteilung bei Colitis ulcerosa über den Mayo Score (Stange et al., 2008)

Mayo Index	Bewertung
Stuhlfrequenz	normal: 0 Punkte 1-2 Stühle mehr als normal/Tag: 1 Punkt 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

Stuhlfrequenz und rektale Blutungen

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). Diese unvorhersehbaren Phasen von Durchfällen und der schwer kontrollierbare Stuhldrang bedeuten für Betroffene eine starke Einschränkung und stellen eine große Belastung dar. Für die Patienten können die Schübe längere Fehlzeiten in Schule und Beruf bedeuten, unter Umständen können die Patienten ihren Beruf gar nicht mehr ausüben oder müssen ihre Ausbildung abbrechen. Die Langzeitbeobachtung einer Kohorte von 518 Patienten mit CED über 10 Jahre zeigte eine Arbeitsunfähigkeitsrate von insgesamt 18,8 % (Hoivik et al., 2013).

Für einen Großteil der Patienten bedeutet daher eine Remission, die als Ziel einer medikamentösen Therapie anzusehen ist, höchstens drei Stuhlgänge pro Tag, keine rektalen Blutungen und keine Drangstuhlinkontinenz (Stange et al., 2008). Die Endpunkte Stuhlfrequenz und rektale Blutungen sind daher als patientenrelevant anzusehen. Diese Einschätzung hat auch der G-BA während des Beratungsgesprächs bestätigt (G-BA, 2014b). Diese patientenrelevanten Endpunkte werden durch zwei der vier Subscores des Mayo Scores erhoben und separat in diesem Nutzendossier dargestellt. Die Abstufung der Schwere der Stuhlfrequenz trägt dem für den individuellen Patienten Normalstatus Rechnung, während in

Bezug auf die rektale Blutung in Remission keine bzw. nur minimale Blutbeimengungen vorhanden sein dürfen.

Um die Bedeutung der beiden Subscores rektale Blutung und Stuhlfrequenz für die akkumulierten Scores abzuschätzen, wurden Korrelationen zwischen dem Mayo-Gesamt-Score bzw. dem partiellen Mayo Score mit diesen Scores berechnet (Tabelle 4-5).

Die Korrelationen zwischen den Mayo Subscores Stuhlfrequenz bzw. rektale Blutungen und dem partiellen bzw. Mayo-Gesamt-Score sind durchweg hoch, und die Untergrenzen der Konfidenzintervalle liegen immer über 0,6. Dies unterstreicht die Annahme, dass durch den Mayo-Gesamt-Score und den partiellen Mayo Score patienten-erfahrbare Therapieziele adäquat abzubilden sind. Die klinische Remission und das klinische Ansprechen basierten in den Studien mit Vedolizumab auf dem Mayo-Gesamt-Score und dem partiellen Mayo Score. Da einerseits alle vier Komponenten des Mayo Scores von Takeda als patientenrelevant angesehen werden und andererseits eine hohe Korrelation zwischen den vom G-BA definierten patientenrelevanten Subscores und dem Mayo-Gesamt-Score bzw. dem partiellen Mayo Score besteht, sind diese Endpunkte als patientenrelevant anzusehen. Dies ist insbesondere für die Durchführung indirekter Vergleiche von Bedeutung, da für die Studien zur zVT Adalimumab überwiegend Publikationen vorliegen, aus denen nur die Gesamtscores, nicht aber die Ergebnisse zu den Einzelscores hervorgehen.

Tabelle 4-5: Ergebnisse für die Korrelation der Mayo Subscores mit dem partiellen bzw. dem Mayo-Gesamt-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Mayo Score	Subscore	Phase	Woche	n	Korrelation [95 % KI]
partiell	Stuhlfrequenz	Induktion	Baseline	374	0,79 [0,75; 0,83]
	Stuhlfrequenz	Induktion	Woche 6	354	0,87 [0,84; 0,89]
	Stuhlfrequenz	Erhaltung	Baseline	373	0,76 [0,71; 0,80]
	Stuhlfrequenz	Erhaltung	Woche 52	191	0,84 [0,79; 0,88]
	Rektale Blutung	Induktion	Baseline	374	0,75 [0,70; 0,79]
	Rektale Blutung	Induktion	Woche 6	354	0,83 [0,79; 0,86]
	Rektale Blutung	Erhaltung	Baseline	373	0,75 [0,71; 0,80]
	Rektale Blutung	Erhaltung	Woche 52	191	0,77 [0,70; 0,82]
Gesamtscore	Stuhlfrequenz	Induktion	Baseline	374	0,71 [0,66; 0,76]
	Stuhlfrequenz	Induktion	Woche 6	353	0,83 [0,79; 0,86]
	Stuhlfrequenz	Erhaltung	Baseline	373	0,69 [0,63; 0,74]
	Stuhlfrequenz	Erhaltung	Woche 52	190	0,75 [0,68; 0,81]
	Rektale Blutung	Induktion	Baseline	374	0,68 [0,62; 0,73]
	Rektale Blutung	Induktion	Woche 6	353	0,78 [0,73; 0,82]
	Rektale Blutung	Erhaltung	Baseline	373	0,69 [0,63; 0,74]
	Rektale Blutung	Erhaltung	Woche 52	190	0,73 [0,66; 0,79]
KI: Konfidenzintervall					

Endoskopischer Befund (Mukosaheilung)

Mittels endoskopischer Beurteilung wird die Heilung der Mukosa über den Verlauf der Zeit evaluiert. Da die Colitis ulcerosa eine entzündliche Erkrankung der Darmmukosa ist, steht die Abheilung der Mukosa mit einer Verbesserung der Erkrankung in Verbindung. Verschiedene Studien haben einen Zusammenhang zwischen Mukosaheilung und patientenrelevanten Endpunkten wie der Remission, dem klinischen Ansprechen, den Rückfall-, Hospitalisierungs- und Operationsraten sowie einem verringerten Krebsrisiko gezeigt (Peyrin-Biroulet et al., 2011).

Die Mukosaheilung ist mit höheren Ansprechraten und geringeren Rückfallraten assoziiert. Die Studien von (Wright und Truelove, 1966) und (Parente et al., 2010) zeigten höhere Rückfallraten bei Patienten ohne Mukosaheilung als bei Patienten mit Mukosaheilung (40 % vs. 18 % und 73,9 % vs. 27,5 %). In Studien mit Infliximab (ACT 1 und ACT 2) war die klinische Remissionsrate zu Woche 30 bei Patienten, die an Woche 6 eine Mukosaheilung zeigten, etwa fünfmal so hoch wie bei den Patienten, die an Woche 6 keine Mukosaheilung aufwiesen (48,3 % vs. 9,5 %) (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, wobei eine nicht vorhandene

Mukosaheilung mit einem aggressiveren Verlauf der Erkrankung assoziiert war. Mittels einer multivariaten Analyse wurde eine nicht vorhandene Mukosaheilung als einziger Faktor identifiziert, der mit negativen Prognosen (einschließlich Hospitalisierungen) für die nächsten fünf Jahre assoziiert war (Hazard Ratio (HR) 3,634 [1,556; 8,485], $p=0,0029$).

Die Tiefe bzw. die Schwere der Ulzerationen steht im Zusammenhang mit der Notwendigkeit einer Operation. In einer französischen Studie wurden 93 % der Patienten mit tiefen Ulzerationen operiert, während nur 23 % der Patienten ohne tiefe Ulzerationen operiert wurden (Carbonnel et al., 1994). Später zeigte dieselbe Gruppe von Autoren, dass eine unabhängige Assoziation zwischen schweren endoskopischen Läsionen und erhöhten Kolektomieraten besteht (Carbonnel et al., 2000). Auch die Studie von (Cacheux et al., 2008) ermittelte schwere endoskopischen Ulzerationen als prognostischen Faktor für Kolektomien (Adjustiertes HR 2,38 [1,80; 3,14]).

Entsprechend wurde auch der Effekt der Mukosaheilung auf die Operationsraten untersucht. In einer retrospektiven Studie zeigte sich ein längeres kolektomiefreies Überleben für Patienten, die an Woche 4 oder Woche 10 eine Mukosaheilung zeigten (Ferrante et al., 2008). Die bereits weiter oben erwähnte Studie von Ardizzone et al. (2011) zeigte, dass Patienten mit neu diagnostizierter Colitis ulcerosa ohne Mukosaheilung nach der ersten Gabe von Glukokortikoiden ein höheres Risiko für Kolektomien hatten (HR 8,397 [1,278; 55,186], $p=0,0268$). In einer norwegischen, populationsbasierten Studie mussten nur 2 % der Patienten innerhalb von fünf Jahren operiert werden, die nach einem Jahr eine Mukosaheilung zeigten, während es unter den Patienten ohne Mukosaheilung 7 % waren (Froslie et al., 2007).

Es gibt weiterhin einige 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 senken (Rutter et al., 2004b).

Die Mukosaheilung stellt zusammenfassend betrachtet einen wichtigen Parameter dar, der in klinischen Studien häufig erhoben wird und 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), der aber durchaus auch kontrovers diskutiert wird (Kane et al., 2009). Auch in der deutschen Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass die Mukosaheilung bei der Colitis ulcerosa eine prognostische Bedeutung haben kann (Dignass et al., 2011).

Als Gründe für die hohe Gewichtung der Mukosaheilung werden angeführt:

- Die robustere Beurteilung des Heilungsprozesses,
- Die verbesserte Prognose für Langzeitremission bei Mukosaheilung,
- Das geringere Risiko für kolorektale Karzinome bei Mukosaheilung.

Hierbei wird betont, dass Mukosaheilung nicht mit einer Ausheilung der entzündlichen Veränderung gleichzusetzen sei, aber einen ersten und entscheidenden Schritt in der Begrenzung der Krankheitsaktivität darstellt. In der Studie C13006 wurde die Mukosaheilung definiert als Mayo Endoskopie-Subscore ≤ 1 . Diese Operationalisierung der Mukosaheilung ist historisch gewachsen und wurde in der Indikation Colitis ulcerosa bereits in vielen Studien so angewendet, unter anderem auch in den Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT Adalimumab (Reinisch et al., 2011; Sandborn et al., 2012) und Infliximab (Rutgeerts et al., 2005). Die Operationalisierung der Mukosaheilung in der Studie C13006 ermöglicht so eine gute Vergleichbarkeit zwischen den Studien.

Kritisch werden angemerkt:

- Die fehlende Standardisierung und Validierung der Mukosaheilung (alle Autoren)
- Die Redundanz klinischer Symptome und endoskopischer Befunde (Lu und Kornbluth in (Kane et al., 2009))
- Der erhöhte Aufwand und die höhere Patientenbelastung durch wiederholte endoskopische Untersuchung (alle Autoren)

In der kritisch-zusammenfassenden Wertung stimmen die Autoren überein, dass endoskopische Befunde und insbesondere die Mukosaheilung einen festen Stellenwert in klinischen Studien haben sollten. Einheitliche Befundprotokolle, Validierung und weitere prospektive Daten im Hinblick auf Langzeitremission und Karzinomrisiko werden als wesentliche Forderung für weitere Studien genannt.

Globale Beurteilung des Arztes

Die Beurteilung des Arztes ist eine Ergänzung zu den standardisiert erhobenen anderen Subscores, die eher spezifisch für eine bestimmte Symptomgruppe sind. Der Arzt kann somit den allgemeinen physischen und psychischen Zustand des Patienten beurteilen. Die patientenindividuelle Einschätzung des Arztes sagt aus, wie der spezielle Patient durch die vorliegenden Symptome beeinflusst und beeinträchtigt wird. Diese Beeinflussung des Gesamtzustandes durch die Colitis ulcerosa kann z. B. durch Alter, körperlichen Allgemeinzustand, familiäre Situation und Unterstützung, berufliche Situation sowie durch weitere Faktoren moduliert werden. Somit ergänzt die globale Beurteilung des Arztes die übrigen Subscores um eine patientenindividuelle Komponente, die deshalb auch als patientenrelevant anzusehen ist.

Partieller Mayo Score

Die Mukosaheilung ist neben dem Abklingen der Symptomatik (Remission) von entscheidender Bedeutung (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 ($\rho=0,98$). In der Studie von Lewis zeigte sich eine vergleichbar gute Korrelation des partiellen Mayo Scores mit der Patientenselbsteinschätzung ($\rho=0,70$) wie mit dem vollständigen Mayo Score ($\rho=0,71$). Aufgrund der sehr guten Korrelation wird in klinischen Studien häufig der partielle Mayo Score an allen Visiten und der Mayo-Gesamt-Score nur an ausgewählten Visiten erhoben (Rutgeerts et al., 2005; Sandborn et al., 2012). So werden die Patienten nicht bei jeder Visite mit der endoskopischen Untersuchung belastet, eine Einschätzung der Krankheitsaktivität kann jedoch trotzdem erfolgen.

Da sich der partielle Mayo Score aus den patientenrelevanten Subscores Stuhlfrequenz, rektale Blutung und globale Beurteilung durch den Arzt zusammensetzt, ist der partielle Mayo Score als patientenrelevant anzusehen.

Klinische Remission basierend auf dem Mayo Score bzw. dem partiellen Mayo Score

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. Der Mayo Score entspricht somit den Anforderungen der europäischen Leitlinie und der patientendefinierten Remission und eignet sich deshalb dazu, die Remission in klinischen Studien zu evaluieren.

In klinischen Studien mit Adalimumab und Infliximab wurde die klinische Remission häufig definiert als Erreichen eines Mayo-Gesamt-Scores (bzw. partiellen Mayo Scores) von maximal 2 Punkten und keinem Mayo Subscore >1 Punkt (Rutgeerts et al., 2005; Reinisch et al., 2011; Sandborn et al., 2013). 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 maximal 2 Punkten einer patientenrelevanten Definition der Remission. Diese Operationalisierung wurde auch in den Studien mit Vedolizumab angewendet.

Die anhaltende klinische Remission bezeichnet eine Remission sowohl nach der Induktions- als auch nach der Erhaltungsphase. Diese ist für die Patienten von Bedeutung, da mit der anhaltenden Remission ein intermittierender Verlauf der Erkrankung ausgeschlossen werden soll. Für die Patienten ist eine anhaltende Remission erstrebenswert, um langfristig frei von Symptomen zu sein, ohne Rückfälle und Krankheitsschübe zu erleiden.

Klinisches Ansprechen basierend auf dem Mayo Score bzw. dem partiellen Mayo Score

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 Studien mit Infliximab (Rutgeerts et al., 2005) und Adalimumab (Sandborn et al., 2012) wurde entsprechend das klinische Ansprechen definiert als Verbesserung des Mayo-Gesamt-Scores um mindestens 3 Punkte und mindestens 30 % bzw. als Verbesserung des partiellen Mayo Scores um mindestens 2 Punkte und mindestens 30 % (Sandborn et al., 2013). Zusätzlich wurde eine Verbesserung des Subscores „rektale Blutung“ auf insgesamt 0 oder 1 oder um mindestens einen Punkt gefordert. Damit sollten sich bei einem Ansprechen die Stuhlfrequenz sowie die rektalen Blutungen deutlich reduzieren, was einer patientenrelevanten Definition des Ansprechens entspricht.

Patienten, die an Woche 4 und an Woche 6 ein Ansprechen auf die Therapie zeigten, werden durch das fortbestehende Ansprechen erfasst. Dieses ist für die Patienten von besonderem Vorteil, da sie nicht nur sehr schnell eine Linderung ihrer Symptome erfahren, sondern diese auch in der Folgevisite als fortbestehend bestätigt werden konnte.

Das anhaltende klinische Ansprechen ist wie die anhaltende klinische Remission als Ansprechen sowohl nach der Induktionsphase als auch während der Erhaltungsphase definiert. Dieses ist wichtig, um das anhaltende, kontinuierliche Ansprechen der Medikation zu demonstrieren und einen intermittierenden Verlauf der Erkrankung trotz medikamentöser Therapie auszuschließen.

Reduktion der Glukokortikoiddosis

Glukokortikoide haben wegen ihrer hohen Wirksamkeit einen hohen Stellenwert in der Behandlung von akuten Krankheitsschüben. Allerdings soll eine systemische Langzeittherapie mit Glukokortikoiden wegen der bei höheren Dosen (über einem Prednisolon-Äquivalent von 10 mg/Tag) (Stange et al., 2008) unvermeidlichen unerwünschten Nebenwirkungen vermieden werden (Dignass et al., 2011). Als unerwünschte Wirkungen von Glukokortikoid-Medikation werden genannt (Present, 2000; Walsh et al., 2001; Cunliffe und Scott, 2002; Rhen und Cidlowski, 2005; Da Silva et al., 2006):

- Muskuloskeletale Wirkungen (Osteoporose, Osteonekrose, Myopathie)
- Endokrin-metabolische Wirkungen (Glukoseintoleranz, Gewichtszunahme, Fettverteilung)
- Kardiovaskuläre Wirkungen (Atherosklerose, Hypertension, Dyslipidämie)
- Dermatologische Wirkungen (Atrophie, Akne, verzögerte Wundheilung)
- Ophthalmologische Wirkungen (Katarakt, Glaukom)
- Gastrointestinale Wirkungen (Ulcus, Pankreatitis)
- Infektionen (bakterielle, virale, fungale, protozoale Infektionen)
- Psychiatrische Wirkungen (Steroidpsychose, Stimmungsveränderungen)

Diese erheblichen unerwünschten Wirkungen sollten unbedingt vermieden werden, weshalb das Ziel therapeutischer Interventionen eine steroidfreie Remission ist; bei einer täglichen systemischen Glukokortikoiddosis von >10 mg Prednisolon-Äquivalent ist der Begriff

„steroidabhängige Remission“ etabliert. Die Möglichkeit der Remissionserhaltung unter Verwendung niedriger systemischer Glukokortikoiddosen ($\leq 7,5$ mg Prednisolon-Äquivalent täglich), der sogenannten „Cushing-Schwelle“ (vgl. (onkopedia, 2010; G-BA, 2013)), ist von besonderem klinischen Interesse, da bei niedrigen Glukokortikoiddosen die o. g. unerwünschten Wirkungen nicht oder nur selten beobachtet werden.

Langzeiterfahrungen mit niedrig dosierten Glukokortikoiden sind in der Therapie CED derzeit nicht ausreichend verfügbar.

Bezüglich des Osteoporoserisikos bei Patienten mit CED besteht aber die generelle Annahme, dass Dosen von mehr als 7,5 mg/Tag über einen längeren Zeitraum zu einem signifikanten Knochenverlust führen, und dass die Knochenverlustrate in den ersten Wochen der Behandlung am höchsten ist. Die Patienten sollten daher mit der niedrigsten möglichen Dosis für den kürzesten möglichen Zeitraum behandelt werden (Cunliffe und Scott, 2002).

Das Risiko für Frakturen wurde in einer retrospektiven britischen Studie untersucht, die 244.235 Patienten verschiedener Indikationen, die mit Glukokortikoiden behandelt wurden mit der gleichen Anzahl Patienten verglich, die keine Glukokortikoide einnahmen (Van Staa et al., 2000). Es zeigte sich ein deutlich dosisabhängig erhöhtes Risiko für Frakturen bei den Patienten unter Glukokortikoidtherapie. Patienten mit einer Dosis $< 2,5$ mg pro Tag hatten ein relatives Risiko für Hüftfrakturen von 0,99 [0,82; 1,20]). Bei einer Dosis zwischen 2,5 und 7,5 mg pro Tag lag das relative Risiko bereits bei 1,77 [1,55; 2,02], bei Dosen über 7,5 mg pro Tag bei 2,27 [1,94; 2,66]. Für Wirbelfrakturen lagen die relativen Risiken bei 1,55 [1,20; 2,01] für die Patienten mit weniger als 2,5 mg/Tag, bei 2,59 [2,16; 3,10] bei einer Dosierung zwischen 2,5 und 7,5 mg pro Tag und sogar bei 5,18 [4,25; 6,31] bei den Patienten, die mehr als 7,5 mg Prednisolon pro Tag erhalten hatten.

Auch für Patienten mit rheumatoider Arthritis wird grundsätzlich empfohlen, die niedrigste mögliche Dosis an Glukokortikoiden einzunehmen und nach dem Ansprechen auf eine physiologischere Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle ($< 7,5$ mg/Tag) zu reduzieren (Townsend und Saag, 2004).

Die Auswirkungen der Glukokortikoiddosis auf das kardiovaskuläre Risiko wurden durch eine schottische Datenbankstudie untersucht, die 68.781 Patienten unter Glukokortikoid-Einnahme mit 82.202 Patienten ohne Glukokortikoide verglich (Wei et al., 2004). Die Patienten durften vorher nicht aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen hospitalisiert worden sein. Die Inzidenz aller kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und zerebrovaskuläre Erkrankungen war bei den Patienten, die $\leq 7,5$ mg Prednisolon pro Tag einnahmen, nicht erhöht. In der Gruppe der Patienten, die $> 7,5$ mg Prednisolon pro Tag einnahmen, lag das relative Risiko (adjustiert für alle bekannten Risikofaktoren) dagegen bei 2,6 [2,2; 3]).

In einer Studie an Rheuma-Patienten zeigte sich ein Offenwinkel-Glaukom bei 6 von 32 Patienten (19 %), die länger als ein Jahr mehr als 7,5 mg Prednisolon pro Tag erhielten. Dem gegenüber entwickelte nur ein Patient ein Offenwinkel-Glaukom in der Gruppe der 38 Patienten (3 %), die mit weniger als 7,5 mg Prednison-Äquivalent behandelt wurden (Bartholome, Buttgeriet et al., nicht publiziert, berichtet in (Da Silva et al., 2006)).

Bei langfristiger Glukokortikoid-Behandlung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wurde eine erhöhte Mortalität beschrieben (Lewis et al., 2008).

Die Daten zur Festsetzung des Schwellenwertes von 7,5 mg Prednisolon-Äquivalent wurden aus der Langzeitbehandlung in der Rheumatologie und der Pulmologie übernommen.

Lebensqualität

Die Erfassung von Daten zur Lebensqualität im Sinne eines patient reported outcome ist ein unerlässlicher Bestandteil moderner Therapieevaluation.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien mit Vedolizumab mittels zwei generischer (EQ-5D, SF-36) und eines indikationsspezifischen (IBDQ) Fragebogens erhoben. Bei den Fragebögen handelt es sich um validierte Messinstrumente, welche die von Patienten selbst berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität erfassen. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind somit als patientenrelevant einzustufen.

EQ-5D

Der EQ-5D Fragebogen ist ein einfaches, generisches Instrument zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welches von der internationalen Forschungsgruppe EuroQol entwickelt wurde (Rabin und de Charro, 2001). In einem Gesundheitsprofil beschreiben die Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand in den fünf Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden und Angst/Depressionen. Beeinträchtigungen in den jeweiligen Dimensionen werden in drei Skalen klassifiziert als keine Probleme (Score=1), moderate Probleme (Score=2) oder extreme Probleme (Score=3). Werden die Klassifikationen der fünf Dimensionen kombiniert, ergibt sich eine fünfstellige Zahl, die den patientenberichteten EQ-5D-Gesundheitszustand abbildet. Insgesamt sind 243 Stadien möglich (für nähere Informationen s. <http://www.euroqol.org/about-eq-5d/valuation-of-eq-5d/eq-5d-5l-value-sets.html#c655>), die zu einem Utility Score zusammengefasst werden. Die Patienten bewerten außerdem ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf Basis einer visuellen Analog-Skala (EQ VAS) zwischen 0 (schlechteste vorstellbare Gesundheit) und 100 (beste vorstellbare Gesundheit) und liefern damit eine direkte Evaluation des momentanen EQ-5D-Gesundheitszustands (Stark et al., 2010).

Der generische EQ-5D Fragebogen ist ein verlässliches und validiertes Messinstrument (Brazier et al., 1993; de Boer et al., 2004) mit guter Evidenz (Rabin und de Charro, 2001) und auch für CED validiert (Konig et al., 2002; Stark et al., 2010). Auch der G-BA hat im Beratungsgespräch die Einschätzung vertreten, dass der EQ-5D als validiert und etabliert gilt und dafür geeignet ist, die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens zu evaluieren (G-BA, 2014b).

SF-36

Beim SF-36 handelt es sich um ein generisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung der Lebensqualität. Aus 35 der insgesamt 36 Items der Skala werden die 8 Skalen „körperliche Funktionsfähigkeit“, „körperliche Rollenfunktion“, „körperliche Schmerzen“,

„allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „soziale Funktionsfähigkeit“, „emotionale Rollenfunktion“ und „psychisches Wohlbefinden“ gebildet. Ein Item „Veränderung des Gesundheitszustandes im Vergleich zum letzten Jahr“ wird separat gewertet. Zusätzlich können 2 Faktorenscores („körperliche Gesundheit“, „psychische Gesundheit“) gebildet werden. Als Unterformen des SF-36 sind der SF-12 und SF-6D sowie Fassungen in Interviewform oder zur Fremdbeurteilung zu nennen. Es wird eine zweidimensionale Struktur (psychische und körperliche Komponente) beschrieben. Die Reliabilität und Validität sind beschrieben. Hierbei liegt der Schwerpunkt der inhaltlichen Validität auf dem Konstrukt der subjektiven Gesundheit (IQWiG, 2013a). Im Beratungsgespräch charakterisiert der G-BA den SF-36 als validiertes und etabliertes Instrument zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Rahmen dieser frühen Nutzenbewertung (G-BA, 2014b).

Der SF-36 ist indikationsübergreifend anwendbar und erfasst die subjektive gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten (Ware und Sherbourne, 1992; McHorney et al., 1993; McHorney et al., 1994).

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

Die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mithilfe generischer Instrumente wird im Kontext CED sinnvoll ergänzt durch Instrumente, die auf dieses Krankheitsbild speziell abgestimmt sind.

Der IBDQ ist ein etablierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit CED (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn). Der von Guyatt et al. (1989) entwickelte Fragebogen umfasst 32 Fragen, die in vier Dimensionen unterteilt sind: Darmsymptome (10 Elemente), systemische Symptome (5 Elemente), emotionale Funktion (12 Elemente) und Sozialfunktion (5 Elemente). Die Antwort auf jede Frage kann zwischen 1 (schlechteste Situation) und 7 (beste Situation) eingestuft werden. Somit ergeben sich Gesamtscores zwischen 32 und 224, wobei höhere Scores eine bessere Lebensqualität anzeigen (Mitchell et al., 1988; Guyatt et al., 1989). Der IBDQ ist ein valides und verlässliches Bewertungsinstrument, das wichtige Veränderungen in der Lebensqualität der Patienten mit CED erfasst (Irvine, 1993). Eine durch die Patienten selbst angewendete Form und eine Kurzform des Fragebogens wurden validiert und als valide und verlässlich eingestuft (Irvine et al., 1996a; Irvine et al., 1996b).

Der Validierungsstatus des IBDQ wurde 2004 zusammengestellt (Pallis et al., 2004) und 2006 für die deutsche Version bestätigt (Janke et al., 2006).

Die Bedeutung und Aussagefähigkeit des IBDQ wurde mehrfach bestätigt; in zwei Originalarbeiten (Irvine, 2008; Hoivik et al., 2012) werden auch studienbezogene Aussagen zur Minimally Important Difference (MID) gemacht, die sich allerdings zwischen den Studien unterscheiden.

Da Untersuchungen zur MID nicht beliebig übertragbar sind (Brozek et al., 2006; Revicki et al., 2006), wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung standardisierte Mittelwertdifferenzen

(SMD, Hedges' g) zur Beurteilung der klinischen Relevanz für die Ergebnisse aller Lebensqualitätsfragebögen genutzt.

Unerwünschte Ereignisse (UE, inkl. therapieassoziierter Mortalität)

Gemäß der Allgemeinen Methoden des IQWiG (IQWiG, 2013b) ist die Darstellung der unerwünschten Ereignisse (UE) ein wesentlicher Anteil der Nutzenbewertung einer Intervention. Die unerwünschten Ereignisse bezeichnen individuell wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schaden, der zu einer Verkürzung der Lebenserwartung, einer Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führt oder führen kann. Die unerwünschten Ereignisse sind allgemein als patientenrelevant anerkannt und wurden auch vom G-BA während des Beratungsgesprächs so eingeschätzt (G-BA, 2014b).

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung unerwünschter Ereignisse erfolgt in klinischen Interventionsstudien standardisiert anhand der Vorgaben durch die Gute Klinische Praxis-Verordnung (GCP-V), ist somit validiert. Die Kodierung unerwünschter Ereignisse erfolgte in der Vedolizumab Studie standardisiert unter Verwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 14.0. Die Analyse erfolgte auf der Basis von Preferred Terms (PT), High Level Terms und Systemorganklassen (SOC), wobei sich die vorliegende Nutzenbewertung aus Gründen der Übersichtlichkeit auf die Darstellung der klinisch relevanten Gruppierungen nach PT bzw. SOC beschränkt.

Die folgenden sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden im vorliegenden Nutzendossier zur Bewertung herangezogen:

- Gesamtrate aller UE (einschließlich Exazerbation der Colitis ulcerosa)
- Gesamtrate der UE von schwerer Intensität (schwere UE)
- Gesamtrate der SUE
- Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund UE
- UE von besonderem Interesse

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde die Endpunkt-Dimension Mortalität im Zusammenhang mit den unerwünschten Ereignissen dargestellt, da gemäß GCP-V alle Todesfälle im Rahmen einer klinischen Studie erfasst und bewertet werden müssen (UE mit tödlichem Ausgang). Dem gegenüber steht der nicht primär mit erhöhter Mortalität assoziierter Krankheitsverlauf der Colitis ulcerosa, weshalb die Vermeidung krankheitsbedingter Mortalität nicht zu den Zielkriterien der klinischen Studie C13006 gehörte. Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden in der Nutzenbewertung von Vedolizumab Infektionen und Immunogenität (Antikörperbildung) betrachtet. Aufgrund des immunsuppressiven Charakters von Arzneimitteln, die zur Behandlung der Colitis ulcerosa eingesetzt werden, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Infektionen und den daraus resultierenden Komplikationen, inklusive Mortalität. Deshalb sind diese Infektionen von besonderem Interesse und werden besonders

dargestellt. Gegen monoklonale Antikörper wie Vedolizumab und die zVT Adalimumab bilden viele Patienten Antikörper, die zu einem Wirkverlust und zu möglichen schweren Nebenwirkungen (wie z. B. Anaphylaxie) bei den Patienten führen können (Yanai und Hanauer, 2011; Ordas et al., 2012). Deshalb wurde auch die Immunogenität während der Studien überwacht und in der Nutzenbewertung dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren um Ergebnisse mehrerer Studien, welche die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.

Waren Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung (klinische Homogenität) und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen (statistische Homogenität), war daher eine quantitative Zusammenfassung der Studienresultate mittels einer Meta-Analyse vorgesehen. Zur Durchführung dieser Analysen wurden etablierte Softwarepakete verwendet (RevMan, Version 5.2; R, Version 3.0.3 mit dem Paket Meta, Version 3.1-2).

Alle Meta-Analysen basieren auf einem Modell mit zufälligen Effekten. Falls Effekt- oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar waren, wurden diese, wenn möglich, durch Angaben aus den Studienpublikationen berechnet oder approximiert.

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt in der Regel anhand des RR zusammengefasst. Gegebenenfalls, z. B. im Falle nicht hinreichend homogener Studienresultate, wurden auch andere Effektmaße berechnet (wie z. B. das Odds Ratio (OR)) und ggfs. für Sensitivitätsanalysen verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Diese Effektmaße wurden jedoch nur dann im Dossier dargestellt, wenn es relevante Änderungen/Abweichungen im Vergleich zum RR gab. Für kontinuierliche Variablen wurden standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) berechnet.

Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wurden Responderanalysen herangezogen, falls keine validierten Irrelevanzgrenzen für den Gruppenunterschied vorlagen. Bei Vorliegen eines validierten oder etablierten Responsekriteriums erfolgte eine Dichotomisierung im Sinne von Respondern/Non-Respondern anhand dieses Kriteriums. Danach wurde der Gruppenunterschied anhand des RR (bzw. OR) für Response (bzw. Non-Response) bewertet. Da bei Responderanalysen davon ausgegangen wird, dass die Responserdefinition eine Bewertung der klinischen Relevanz bereits auf individueller Ebene erlaubt, wird ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auch gleichzeitig als klinisch relevant gewertet. Lagen weder validierte Irrelevanzgrenzen für den Gruppenunterschied noch validierte Response-Kriterien vor, so wurde für signifikante Gruppenunterschiede die SMD (Hedges' g) zur Beurteilung der klinischen Relevanz des beobachteten Unterschiedes verwendet. Lag das gesamte Konfidenzintervall des Schätzers für Hedges' g oberhalb von 0,2 (bzw. unterhalb von -0,2) so wurde von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen.

Die Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgte mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I^2 Statistik. Um statistische Heterogenität festzustellen, wurde ein Signifikanzniveau von 0,2 verwendet. Für die I^2 Statistik wurden die im Cochrane Handbuch beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (>50 % indiziert erhebliche Heterogenität) herangezogen. War die statistische Heterogenität nicht bedeutsam, d. h. $p > 0,2$ (Heterogenitätstest), so wurde ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Auch bei Vorliegen eines Hinweises auf Heterogenität wurden zusammenfassende Schätzer berechnet; die Interpretierbarkeit der Schätzer wurde allerdings kritisch diskutiert und mögliche Ursachen der Heterogenität wurden gegebenenfalls mittels Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen untersucht. Im Fall erheblicher Heterogenität wurde auf eine Zusammenfassung verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Sensitivitätsanalysen können sich zum einen auf die Variation meta-analytischer Methodik beziehen (wie z. B. die Verwendung eines Modells mit festen Effekten anstelle eines Modells mit zufälligen Effekten oder die Nicht-Berücksichtigung von Studien mit geringerer Qualität). Zum anderen können sie die Robustheit der Resultate der Einzelstudie im Hinblick auf methodische Variation, wie z. B. das Ersetzen fehlender Werte, die Wahl des Effektmaßes oder die Verwendung unterschiedlicher Auswertungspopulationen belegen. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus der Einzelstudie angewiesen. Sensitivitätsanalysen wurden, wenn sinnvoll, etwa um die Aussagekraft der Ergebnisse zu bewerten, in den Ergebnisdarstellungen zu den einzelnen Endpunkten ergänzt und diskutiert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche

Die wissenschaftliche Fragestellung des vorliegenden Dossiers, die vergleichende Nutzenbewertung zwischen Vedolizumab und Adalimumab, kann nur mithilfe eines indirekten Vergleichs adressiert werden. Eine aussagekräftige Untersuchung von Faktoren, die den Effekt von Vedolizumab gegenüber Adalimumab möglicherweise modifizieren, setzt voraus, dass notwendige Subgruppenresultate sowohl auf der Vedolizumab-Seite des indirekten Vergleichs als auch auf der Adalimumab-Seite des indirekten Vergleichs jeweils für die relevanten Teilpopulationen (Anti-TNF- α -naive Patienten bzw. Anti-TNF- α -Versager) vorliegen. Sie setzt weiterhin voraus, dass die Subgruppenkategorien in den relevanten

Studien ähnlich definiert und operationalisiert sind (Schwellenwerte bei stetigen Subgruppenmerkmalen).

Es ist wichtig anzumerken, dass das Vorliegen einer Effektmodifikation von Vedolizumab gegenüber Placebo nicht notwendigerweise eine Modifikation des Effektes von Vedolizumab gegenüber Adalimumab bedeutet, denn es ist möglich, dass eine gleichzeitige (gleichgerichtete und gleichgroße) Effektmodifikation von Adalimumab gegenüber Placebo vorliegt. Genauso ist das Fehlen einer Effektmodifikation für Vedolizumab gegenüber Placebo nicht notwendigerweise gleichbedeutend mit dem Fehlen einer Effektmodifikation von Vedolizumab gegenüber Adalimumab.

Zusätzlich zu effektmodifizierenden Faktoren hinsichtlich der Populationscharakteristika können auch Unterschiede im Studiendesign den zu untersuchenden Effekt modifizieren und mögliche Subgruppeneffekte hinsichtlich Populationscharakteristika überlagern.

Überdies bestehen die viel diskutierten Probleme von Subgruppenanalysen im Allgemeinen. Neben methodischen Problemen, wie etwa der Multiplizität oder der unterschiedlichen Verteilung prognostischer und prädiktiver Faktoren zwischen einzelnen Subgruppen-Kategorien sind hier auch praktische Schwierigkeiten, wie etwa die oftmals kleine Zahl der Patienten bei Subgruppenanalysen sowie die häufig fehlende Relevanz für den klinischen Einsatz, genannt.

Ferner ist anzumerken, dass die für die Nutzenbewertung herangezogene Zulassungsstudie C13006 entsprechend der G-BA-Beratung post-hoc getrennt für Anti-TNF- α -naive Patienten und Anti-TNF- α -Versager re-analysiert wurde. Diese Re-Analyse der vollständigen Studiendaten stellt für sich genommen bereits eine Subgruppenanalyse dar. Auf diese Subgruppenbetrachtung eine weitere Subgruppenanalyse anzuwenden führt zu stark verkleinerten Patienten- und Ereigniszahlen, verglichen mit der Populationsgröße, für die die Studie gepowert worden ist. Dadurch ist die Aussagekraft der beobachteten Effekte erheblich geschwächt.

Aus den oben diskutierten Gründen ist nicht nur von einer großen Unsicherheit der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen von Vedolizumab gegenüber Placebo auszugehen, die den Nutzen solcher Analysen (z. B. die Identifikation von Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen) zu überwiegen scheint. Es lagen auch keine Subgruppenergebnisse bzgl. der geforderten möglichen Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere oder Zentrums- und Ländereffekte auf Seiten von Adalimumab vor, so dass im Rahmen indirekter Vergleiche keine Subgruppenresultate präsentiert werden konnten.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner

Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da keine klinischen Studien identifiziert werden konnten, die die klinischen Effekte von Vedolizumab direkt gegenüber Adalimumab vergleichen, erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab auf Basis eines indirekten Vergleichs. Der einfache adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher (Bucher et al., 1997) wird mittels eines frequentistischen Ansatzes durchgeführt. Er beruht auf einem einfachen Netzwerk und wird für Vedolizumab vs. Adalimumab durchgeführt. Der Brückenkomparator ist Placebo.

Grundlage für diesen Vergleich sind folgende Beziehungen der Effektmaße und ihrer Varianz:

$$\begin{aligned}\ln \theta_{BC} &= \ln \theta_{AB} - \ln \theta_{AC} & (1) \\ \text{var}(\ln \theta_{BC}) &= \text{var}(\ln \theta_{AB}) + \text{var}(\ln \theta_{AC}) & (2)\end{aligned}$$

Das 95 %-Konfidenzintervall für $\ln \theta_{BC}$ berechnet sich nach

$$\text{KI}_{95\%}(\ln \theta_{BC}) = \theta_{BC} \pm 1,96 \cdot \sqrt{\text{var}(\ln \theta_{BC})} \quad (3)$$

Effektmaße, die als θ in den Formeln (1) bis (3) geeignet sind, sind das RR, das OR sowie das HR. Für kontinuierliche, normalverteilte Variablen entfällt die Log-Transformation vor Berechnung des indirekten Effektschätzers und seiner Streuung. Grundannahme für die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ist die Abwesenheit bedeutsamer Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien (methodische Faktoren, Effektmodifikatoren). Für den Fall, dass vor Durchführung des adjustierten indirekten Vergleiches eine Meta-Analyse durchgeführt werden muss, ist die Untersuchung der Heterogenität der eingeschlossenen Studien mittels statistischer Tests sowie gebräuchlicher Heterogenitätsmaße vorgesehen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Des Weiteren werden die eingeschlossenen Studien hinsichtlich wichtiger Eigenschaften (Ein- und Ausschlusskriterien; Patientencharakteristika etc.) charakterisiert und auf das Vorliegen von wesentlichen Unterschieden hin untersucht (klinische Heterogenität). Bei substantieller klinischer Heterogenität, die zu einer starken Verzerrung der Ergebnisse des indirekten Vergleiches führen kann, können entsprechende Studien aus dem indirekten Vergleich begründet ausgeschlossen werden.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.1.3.8 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
C13006 (pivotal Studie)	ja	ja	abgeschlossen	Induktionsphase: 6 Wochen Erhaltungsphase: 46 Wochen Follow-up: 2 Jahre	Induktionsphase: Kohorte 1 (randomisiert, doppelblind): Vedolizumab 300 mg Placebo Kohorte 2 (open label): Vedolizumab 300 mg Erhaltungsphase: Non-Responder der Induktionsphase: Vedolizumab 300 mg alle 4 Wochen Responder der Induktionsphase: Re-Randomisierung zu Vedolizumab 300 mg alle 4 Wochen Vedolizumab 300 mg alle 8 Wochen Placebo Placebo in der Induktionsphase: Placebo
C13002	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 85 Tage Beobachtungsphase: 168 Tage Follow-up: 2 Jahre	Vedolizumab 2,0 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 6,0 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 10,0 mg/kg Körpergewicht Placebo
C13004	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 78 Wochen Beobachtungsphase: 90 Tage Post-Study Follow-up: 2 Jahre	Vedolizumab 2,0 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 6,0 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 10,0 mg/kg Körpergewicht
L297-005	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 15 Tage Follow-up: 6 Monate Post-Study Follow-up: 2 Jahre	Vedolizumab 0,15 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 0,5 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 2,0 mg/kg Körpergewicht Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
L297-006	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 1 Tag Follow-up: 6 Monate Post-Study Follow-up: 2 Jahre	Vedolizumab 0,15 mg/kg Körpergewicht subkutan Vedolizumab 0,15 mg/kg Körpergewicht intravenös Vedolizumab 0,5 mg/kg Körpergewicht intravenös Vedolizumab 2,0 mg/kg Körpergewicht intravenös Placebo
M200-021	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 29 Tage Beobachtungsphase: 151 Tage Follow-up: 2 Jahre	Vedolizumab 0,5 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 2,0 mg/kg Körpergewicht Placebo
M200-022	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 29 Tage Beobachtungsphase: bis 151 Tage Follow-up: 2 Jahre	Vedolizumab 0,5 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 2,0 mg/kg Körpergewicht Placebo
MLN0002/CCT-101	nein	ja	laufend	Induktionsphase: 10 Wochen Maintenance Phase: 50 Wochen	Vedolizumab 300 mg Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-6 ist auf dem Stand vom 21.05.2014.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
C13002	Dosierung nicht entsprechend der Zulassung (mg/kg Körpergewicht)
C13004	Dosierung nicht entsprechend der Zulassung (mg/kg Körpergewicht)
L297-005	Dosierung nicht entsprechend der Zulassung (mg/kg Körpergewicht)
L297-006	Dosierung nicht entsprechend der Zulassung (mg/kg Körpergewicht, nur eine Dosis insgesamt)
M200-021	Dosierung nicht entsprechend der Zulassung (mg/ kg Körpergewicht)
M200-022	Dosierung nicht entsprechend der Zulassung (mg/kg Körpergewicht)
MLN0002/CCT-101	noch keine Ergebnisse verfügbar

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit Vedolizumab vom 19.05.2014 ergab insgesamt 480 Treffer. Nach Ausschluss von 55 Duplikaten wurden die verbliebenen 425 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Anhand von Titel und Abstract konnten 423 Publikationen ausgeschlossen werden. Für die verbleibenden zwei Publikationen wurden die Volltexte gesichtet und eine begründet ausgeschlossen.

Es ergab sich somit aus der bibliografischen Literaturrecherche eine Publikation (Feagan et al., 2013) für eine Studie (C13006), die Vedolizumab mit Placebo vergleicht. Direkt mit der zVT (Adalimumab) vergleichende Studien wurden nicht identifiziert.

Demzufolge wird für den Nachweis des Zusatznutzens von Vedolizumab gegenüber Adalimumab ein indirekter Vergleich über die Studie C13006 mit Placebo als Brückenkompator erfolgen. Die indirekten Vergleiche sind in Abschnitt 4.3.2.1 dargestellt.

Im vorliegenden Dossier werden die Vedolizumab-Daten aus dem Studienbericht der pivotalen Studie C13006 verwendet.

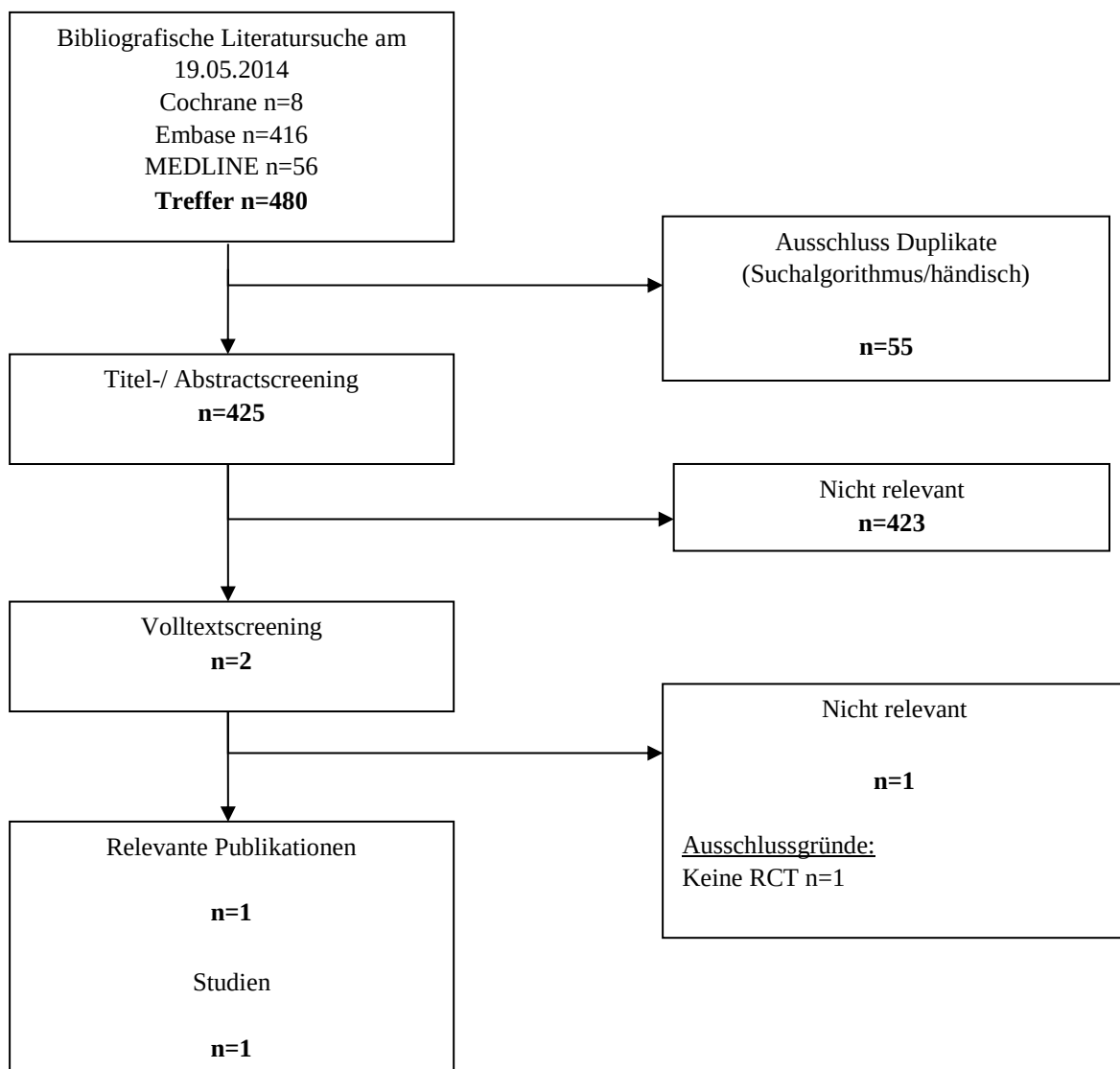


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
C13006	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov, 2013b), ICTRP (ICTRP, 2014f; ICTRP, 2014g; ICTRP, 2014a), EU-CTR (EU-CTR, 2014d), PharmnetBund (PharmNet.Bund, 2014c)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Registersuchen bei Clinicaltrials.gov, bei WHO ICTRP und bei PharmNet.Bund wurden am 20.05.2014 durchgeführt, die Suche bei EU-CTR am 21.05.2014.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden

Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
C13006	ja	ja	nein	ja (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012b)	ja (clinicaltrials.gov, 2013b; EU-CTR, 2014d; ICTRP, 2014f; ICTRP, 2014g; ICTRP, 2014a; PharmNet.Bund, 2014c)	ja (Feagan et al., 2013)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-						
^a Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. ^b Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. ^c Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 beschreiben das Design der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie zu Vedolizumab. Tabelle 4-12 bis Tabelle 4-15 zeigen die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie getrennt für die Induktions- und Erhaltungsphase.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
C13006	RCT, multizentrisch, multinational, parallel, doppelblind, placebokontrolliert	Erwachsene Patienten zwischen 18 und 80 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa; Mayo Score 6-12; Endoskopie – Subskala ≥ 2	Induktion: - VDZ: 300 mg i.v. zu Woche 0 und 2 (n=225) - Placebo (n=149) Erhaltung: - VDZ Q4W: 300 mg i.v. alle 4 Wochen von Woche 6 bis 50 (n=125) - VDZ Q8W: 300 mg i.v. alle 8 Wochen von Woche 6 bis 50 (n=122) - Placebo (n=126)	Screening-Phase: bis zu 3 Wochen Behandlung: 6 Wochen Induktionsphase plus zusätzliche 46 Wochen Erhaltungsphase (in Woche 52 konnten geeignete Patienten in die Langzeit Safety Studie C13008 eintreten , die übrigen Patienten nahmen an einem 2-Jahres Follow-up nach der Studie teil) Follow-up (2 Jahre)	211 Zentren in Australien, Österreich, Belgien, Bulgarien, Kanada, Tschechien, Dänemark, Estland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Hong Kong, Ungarn, Island, Indien, Irland, Israel, Italien Lettland, Malaysia, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Polen, Russland, Singapur, Südafrika, Südkorea, Spanien, Schweiz, Taiwan, Türkei, Großbritannien und Nordirland, USA Januar 2009 – März 2012	Primärer Endpunkt: Induktion: Anteil an Patienten mit klinischem Ansprechen zu Woche 6 (definiert als Reduktion des kompletten Mayo Scores um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 % von Baseline mit einer Abnahme des Subscores Rektale Blutung um ≥ 1 Punkt oder einem absoluten Rektale Blutung Subscore von ≤ 1) Erhaltung: Anteil an Patienten mit klinischer Remission zu Woche 52 (definiert als Mayo-Gesamt- Score ≤ 2 mit keinem individuellen Subscore > 1) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte Symptomatik, klinische Remission, klinisches Ansprechen, Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse

Abkürzungen: VDZ=Vedolizumab, Q4W=alle 4 Wochen, Q8W=alle 8 Wochen, i.v.=intravenös

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	PCB	VDZ	VDZ Q8W	VDZ Q4W	Vorbehandlung
C13006					
Induktionsphase	250 mL Natrium-chlorid-Lösung (0,9 %) i.v. zu Woche 0 und 2	300 mg Vedoli-zumab in 250 mL Natrium-chlorid-Lösung (0,9 %) i.v. zu Woche 0 und 2	-	-	Vorbehandlung mit konventioneller Therapie oder Vorbehandlung mit konventioneller Therapie und TNF- α -Inhibitoren
Erhaltungsphase	250 mL Natrium-chlorid-Lösung (0,9 %) i.v. alle 4 Wochen		300 mg Vedoli-zumab in 250 mL Natrium-chlorid-Lösung (0,9 %) i.v. alle 8 Wochen + Alternierend alle 8 Wochen Placebo	300 mg Vedoli-zumab in 250 mL Natrium-chlorid-Lösung (0,9 %) i.v. alle 4 Wochen	Vorbehandlung mit konventioneller Therapie oder Vorbehandlung mit konventioneller Therapie und TNF- α -Inhibitoren

Abkürzungen: VDZ=Vedolizumab, Q4W=alle 4 Wochen, Q8W=alle 8 Wochen, i.v.=intravenös

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen der Induktionsphase (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Induktionsphase	TNF- α -Naive		Anti-TNF- α -Versager	
	PCB	VDZ (Kohorte 1)	PCB	VDZ (Kohorte 1)
Studie				
Charakteristika				
Kategorie				
C13006	N=76	N=130	N=63	N=82
Alter [Jahr]: MW (SD)	40,5 (11,70)	39,7 (13,11)	41,8 (13,07)	39,7 (12,49)
<35 Jahre n (%)	28 (37)	52 (40)	21 (33)	31 (38)
$\geq$ 35 Jahre n (%)	48 (63)	78 (60)	42 (67)	51 (62)
Geschlecht w/m (%)	38 / 62	47 / 53	44 / 56	39 / 61
Ethnie, n (%)				
kaukasisch	46 (61)	93 (72)	58 (92)	78 (95)
schwarz	1 (1)	3 (2)	2 (3)	1 (1)
asiatisch	29 (38)	33 (25)	3 (5)	3 (4)
andere	0	1 (0,8)	0	0
Körpergewicht [kg]: MW (SD)	70,0 (18,76)	69,2 (16,60)	74,2 (16,37) (n=62)	74,9 (16,98)
BMI [kg/m ²] MW (SD)	24,3 (5,71)	24,1 (4,67)	25,0 (4,47) (n=62)	25,6 (4,95)
Raucherstatus, n (%)				
Raucher	7 (9)	7 (5)	1 (2)	4 (5)
Nichtraucher	69 (91)	123 (95)	62 (98)	78 (95)
Geografische Region, n (%)				
Nordamerika	22 (29)	34 (26)	38 (60)	37 (45)
West- / Nordeuropa	3 (4)	8 (6)	16 (25)	31 (38)
Zentraleuropa	5 (7)	19 (15)	4 (6)	5 (6)
Osteuropa	13 (17)	24 (18)	0	2 (2)
Asien/Australien/Afrika	33 (43)	45 (35)	5 (8)	7 (9)

Abkürzungen:

m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; SD: Standardabweichung; VDZ: Vedolizumab; w: weiblich

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen der Erhaltungsphase (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhaltungsphase	Anti-TNF- α -Naive			Anti-TNF- α -Versager		
	PCB	VDZ Q8W	VDZ Q4W	PCB	VDZ Q8W	VDZ Q4W
Studie						
Charakteristika						
Kategorie						
C13006	N=79	N=72	N=73	N=38	N=43	N=40
Alter [Jahr]: MW (SD)	39,5 (14,23)	41,0 (13,80)	38,3 (12,60)	41,6 (13,42)	41,3 (10,89)	39,9 (18,12)
<35 Jahre n (%)	36 (46)	27 (38)	30 (41)	15 (39)	13 (30)	20 (50)
$\geq$ 35 Jahre n (%)	43 (54)	45 (63)	43 (59)	23 (61)	30 (70)	20 (50)
Geschlecht w/m (%)	43 / 57	46 / 54	47 / 53	45 / 55	44 / 56	48 / 53
Ethnie, n (%)						
weiß	58 (73)	58 (81)	54 (74)	35 (92)	41 (95)	37 (93)
schwarz	1 (1)	3 (4)	0	0	0	1 (3)
asiatisch	18 (23)	11 (15)	19 (26)	2 (5)	1 (2)	1 (3)
andere	2 (3)	0	0	1 (3)	1 (2)	1 (3)
Körpergewicht [kg]: MW (SD)	71,3 (18,27)	76,1 (18,99)	70,3 (16,94)	81,2 (23,82)	79,1 (18,08)	72,7 (17,36)
BMI [kg/m ²] MW (SD)	24,9 (5,51)	26,4 (6,33)	24,1 (4,90)	27,4 (7,02)	27,0 (6,29)	24,8 (4,60)
Raucherstatus, n (%)						
Raucher	5 (6)	4 (6)	5 (7)	3 (8)	2 (5)	3 (8)
Nichtraucher	74 (94)	68 (94)	68 (93)	35 (92)	41 (95)	37 (93)
Geografische Region, n (%)						
Nordamerika	17 (22)	25 (35)	16 (22)	17 (45)	20 (47)	17 (43)
West- / Nordeuropa	4 (5)	6 (8)	5 (7)	15 (39)	18 (42)	17 (43)
Zentraleuropa	20 (25)	14 (19)	19 (26)	2 (5)	3 (7)	4 (10)
Osteuropa	10 (13)	11 (15)	9 (12)	0	1 (2)	2 (5)
Asien/Australien/Afrika	28 (35)	16 (22)	24 (33)	4 (11)	1 (2)	0

Abkürzungen:

m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; SD: Standardabweichung; VDZ: Vedolizumab; w: weiblich

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen der Induktionsphase (Krankheitsspezifische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Induktionsphase	Anti-TNF- α -Naive		Anti-TNF- α -Versager	
	PCB	VDZ (Kohorte 1)	PCB	VDZ (Kohorte 1)
Studie				
Charakteristika				
Kategorie				
C13006	N=76	N=130	N=63	N=82
Dauer der Erkrankung [Jahre]: MW (SD)	6,1 (6,36)	5,8 (5,22)	8,0 (7,56)	6,4 (4,95)
Mayo Score zu Studienbeginn, MW (SD)	8,5 (1,48)	8,4 (1,76)	8,6 (1,92)	8,7 (1,79)
<6	1 (1)	4 (3)	4 (6)	2 (2)
6–8	42 (55)	64 (49)	26 (41)	38 (46)
9–12	33(43)	62 (48)	33 (52)	42 (51)
Subscore Stuhlfrequenz, MW (SE)	2,3 (0,10) (n=71)	2,1 (0,08) (n=129)	2,1 (0,14) (n=62)	2,1 (0,11)
Subscore Stärke rektaler Blutungen, MW (SD)	1,6 (0,10) (n=71)	1,6 (0,07) (n=129)	1,5 (0,11)	1,5 (0,10)
Extraintestinale Manifestationen ja/nein [n (%)]	17 (22)/59 (78)	39 (30)/91 (70)	25 (40)/38 (60)	32 (39)/50 (61)
Ausdehnung der Erkrankung, n (%)				
Proktosigmoiditis	10 (13)	14 (11)	8 (13)	10 (12)
Linksseitenkolitis	35 (46)	66 (51)	20 (32)	19 (23)
Ausgedehnte Kolitis	7 (9)	14 (11)	9 (14)	10 (12)
Pancolitis	24 (32)	35 (28)	26 (41)	43 (52)

Abkürzungen:

m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; SD: Standardabweichung; VDZ: Vedolizumab; w: weiblich

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen der Erhaltungsphase
(Krankheitsspezifische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhaltungsphase	Anti-TNF- α -Naive			Anti-TNF- α -Versager		
	PCB	VDZ Q8W	VDZ Q4W	PCB	VDZ Q8W	VDZ Q4W
Studie						
Charakteristika						
Kategorie						
C13006	N=79	N=72	N=73	N=38	N=43	N=40
Dauer der Erkrankung [Jahre]: MW (SD)	6,4 (5,61)	5,8 (4,77)	7,0 (6,24)	9,8 (8,44)	6,8 (4,49)	8,1 (7,37)
Mayo Score zu Studienbeginn, MW (SD)	8,4 (1,71)	8,3 (1,83)	8,2 (1,75)	8,2 (1,73)	8,5 (1,93)	8,4 (1,56)
<6	4 (5)	4 (6)	1 (1)	2 (5)	2 (5)	0
6–8	37 (47)	38 (53)	42 (58)	22 (58)	20 (47)	23 (58)
9–12	38 (48)	30 (42)	30 (41)	14 (37)	21 (49)	17 (43)
Subscore Stuhlfrequenz, MW (SD)	2,2 (0,10)	1,9 (0,11) (n=70)	1,9 (0,12)	1,9 (0,16)	2,1 (0,15) (n=42)	1,9 (0,16)
Subscore Stärke rektaler Blutungen, MW (SE)	1,6 (0,09)	1,7 (0,10)	1,5 (0,10)	1,5 (0,16)	1,5 (0,14) (n=42)	1,5 (0,15)
Extraintestinale Manifestationen ja/nein [n (%)]	21 (27) / 58 (73)	24 (33) / 48 (67)	24 (33) / 49 (67)	16 (42) / 22 (58)	19 (44) / 24 (56)	21 (53) / 19 (48)
Ausdehnung der Erkrankung, n (%)						
Proktosigmoiditis	8 (10)	13 (18)	10 (14)	1 (3)	5 (12)	3 (8)
Linksseitenkolitis	36 (46)	35 (49)	27 (37)	15 (39)	10 (23)	14 (35)
Ausgedehnte Kolitis	7 (9)	9 (13)	11 (15)	5 (13)	6 (14)	2 (5)
Pancolitis	28 (35)	15 (21)	25 (34)	17 (45)	22 (51)	21 (53)

Abkürzungen:

m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; VDZ: Vedolizumab; w: weiblich

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Bei der Studie C13006 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab (VDZ) gegenüber Placebo (PCB) bei Patienten mit Colitis ulcerosa (Abbildung 2). Die multinationale, multizentrische Studie wurde weltweit an 211 Zentren im Zeitraum Januar 2009 bis März 2012 durchgeführt.

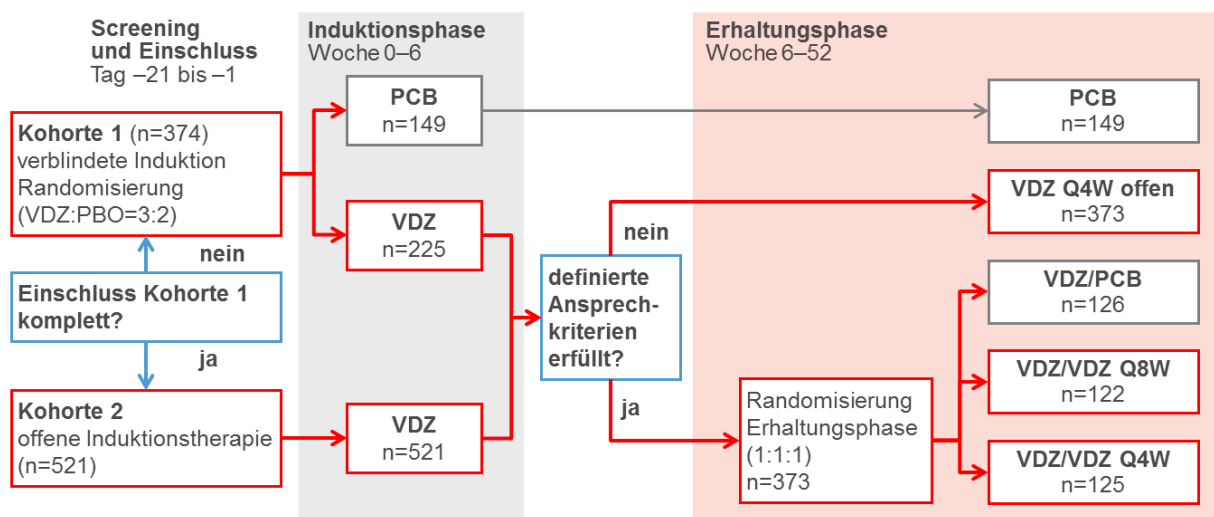


Abbildung 2: Design der Studie C13006

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten zwischen 18 und 80 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. Der Mayo-Gesamt-Score musste im Bereich 6-12 liegen und der Wert der Endoskopie-Subskala musste ≥ 2 sein. Ein weiteres Einschlusskriterium war eine vorliegende Einverständniserklärung entsprechend der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use-Good Clinical Practice (ICH-GCP). Alle weiteren Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-122 aufgelistet.

Die Studie C13006 untersuchte Vedolizumab sowohl als Therapie zur Remissionsinduktion (Induktionsphase) als auch als remissionserhaltende Therapie (Erhaltungsphase). Die Induktions- und Erhaltungsstudie innerhalb der C13006 Studie waren separat gepowert und hatten unterschiedliche Auswertungspopulationen, Endpunkte und statistische Analysen. Die Gesamt-Behandlungsdauer der Studie betrug 52 Wochen und setzte sich aus einer 6-wöchigen

Induktionsphase gefolgt von einer 46-wöchigen Erhaltungsperiode zusammen. Dieser Ansatz ist weitgehend konsistent mit dem Studiendesign anderer Wirkstoffe im Indikationsgebiet (Rutgeerts et al., 2005; Sandborn et al., 2012).

In der **Induktionsphase** der Studie wurden zwei Kohorten sequentiell rekrutiert und eingeschlossen. In Kohorte 1 wurden Patienten im Verhältnis 3:2 zu Vedolizumab bzw. Placebo randomisiert. Um für die Erhaltungsphase ausreichend Patienten mit klinischem Ansprechen zur Verfügung zu haben, wurde eine weitere Kohorte (Kohorte 2) rekrutiert, in der die Patienten unverblindet Vedolizumab erhielten. Die ITT der Induktionsphase war laut Studienprotokoll definiert als alle randomisierten Patienten (Kohorte 1), die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben. Diese Population wurde für die Wirksamkeitsanalysen sowie die Endpunkte der klinischen Remission und des klinischen Ansprechens herangezogen. Die Patienten wurden entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet. Alle randomisierten Patienten erhielten auch mindestens eine Dosis Studienmedikation, es gab keine drop-outs zwischen Randomisierung und erster Verabreichung der Studienmedikation.

In der **Erhaltungsphase** wurden nur solche Patienten innerhalb der Erhaltungsphase ITT-Population randomisiert, die in der Induktionsphase mit Vedolizumab als Induktionstherapie (randomisierte Kohorte 1 & offene Kohorte 2) ein Ansprechen gezeigt hatten (definiert als Reduktion des Mayo-Gesamt-Scores um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 % von der Baseline mit einer Abnahme des Subscores „rektale Blutung“ um ≥ 1 Punkt oder einem absoluten Subscore „rektale Blutung“ von ≤ 1). Diejenigen VDZ-Patienten aus Kohorte 1 und 2, die nach 6 Wochen ein klinisches Ansprechen erreicht hatten, wurden in der Erhaltungsphase der Studie im Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme 300 mg VDZ alle acht Wochen (Q8W), VDZ alle vier Wochen (Q4W) und PCB re-randomisiert („Placebo nach Vedolizumab Ansprechen in Induktion“, VDZ/PCB). Die Behandlung erfolgte in den drei Behandlungsarmen der Erhaltungsphase ITT-Population doppelblind. Diese Population wurde für die Wirksamkeitsanalysen sowie die Endpunkte der klinischen Remission, des klinischen Ansprechens und der glukokortikoidfreien Remission herangezogen. Die Patienten wurden entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet. Alle randomisierten Patienten erhielten auch mindestens eine Dosis Studienmedikation, es gab keine drop-outs zwischen Randomisierung und erster Verabreichung der Studienmedikation. Patienten, die in der Induktionsphase mit Vedolizumab behandelt wurden und zu Woche 6 kein klinisches Ansprechen erreicht hatten, wurden unverblindet mit Vedolizumab mit einer Dosierungsfrequenz alle vier Wochen weiterbehandelt (Vedolizumab non-ITT Population). Patienten, die in der Induktionsphase doppelblind Placebo erhalten hatten, wurden unabhängig vom Erreichen eines klinischen Ansprechens doppelblind mit Placebo weiterbehandelt („echter“ Placebo-Arm).

Sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach der Verwendung oraler Glukokortikoide, Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren und immunsuppressiver Vorbehandlung. Die Randomisierung der Erhaltungsphase war zusätzlich stratifiziert nach der Kohorte während der Induktionsphase,

um mögliche Verzerrungen durch die beiden Kohorten in der Induktionsphase (offen bzw. doppelblind placebokontrolliert) zu minimieren.

Auswertungspopulationen

Aufgrund des komplexen Studiendesigns wurden abhängig von der Studienphase (Induktion oder Erhaltung) sowie von der Art des betrachteten Endpunktes (Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkt) unterschiedliche Auswertungspopulationen für die Analysen, die die Basis dieser Nutzenbewertung bilden, herangezogen.

Induktionsphase

Für die ITT Analyse von **Wirksamkeitsendpunkten** werden die Resultate der doppelblinden randomisierten Patienten der randomisierten Kohorte 1 verwendet. Für die **Sicherheitsanalysen** wird der PCB-Arm (doppelblind) mit den kombinierten Ergebnissen der VDZ-Behandlungsarme der Kohorte 1 (doppelblind) und Kohorte 2 (offen) verglichen.

Erhaltungsphase

Für die Erhaltungsphase werden die Patienten betrachtet, die für die Erhaltungsphase randomisiert (VDZ-Patienten der Kohorten 1 und 2 mit klinischem Ansprechen zu Woche 6) wurden (Erhaltungsphase ITT-Population). Für die vorliegende Nutzenbewertung werden nur der PCB-Arm und der VDZ-Arm mit Dosierungsfrequenz alle 8 Wochen (Q8W) verwendet. Da die vierwöchige Dosierungsfrequenz (Q4W) laut Fachinformation nur bei einem Nachlassen des Ansprechens vorgesehen ist, wurde diese zwar dargestellt, aber nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Q4W Dosierungsfrequenz in der Studie C13006 nicht durch das Nachlassen des Ansprechens gesteuert war. Daher wird für die Bewertung von **Wirksamkeitsendpunkten** allein der Behandlungsarm verwendet, in dem Vedolizumab in einer Dosierungsfrequenz von acht Wochen (Q8W) gegeben wurde.

Für die Bewertung von **sicherheitsrelevanten Endpunkten** sah der Analyseplan der Studie eine kumulative Betrachtung der Ereignisse der Induktions- und Erhaltungsphase vor (Woche 0 bis Woche 66). Die primäre Analyse beinhaltete den Vergleich des kombinierten Placebo-Arms (PCB-Arm der Erhaltungsphasen-ITT-Population und „echter“ Placebo-Arm) mit den kombinierten VDZ-Armen der Erhaltungsphasen-ITT-Population (Q4W, Q8W) und Vedolizumab non-ITT-Population (Patienten ohne Ansprechen bei Woche 6, die dann unverblindet alle vier Wochen Vedolizumab erhalten hatten). Auch wenn die Anwendungsmodalitäten des Q4W-Arms innerhalb der Studie nicht gänzlich dem Label entsprachen und demnach nicht für den Nachweis des Zusatznutzens von Vedolizumab in Hinblick auf die klinische Wirksamkeit geeignet sind, so ist diese Dosierungsfrequenz ausdrücklich zugelassen. Die Betrachtung des kombinierten Arms für Sicherheitsendpunkte ist aufgrund der höheren Wirkstoffexposition als konservativ zu sehen.

Die Screening-Phase der Studie C13006 dauerte bis zu drei Wochen. Die Behandlungsdauer in der Induktionsphase betrug sechs Wochen. Hinzu kam eine Behandlungsdauer von 46 Wochen in der Erhaltungsphase. Eine finale Untersuchung der Sicherheit erfolgte in Woche 66 (oder 16 Wochen nach Einnahme der letzten Studienmedikation). Zusätzlich

konnten alle Patienten in Woche 52 in die Langzeitstudie C13008 eintreten, wenn diese die Einschlusskriterien dieser Langzeitstudie erfüllten. Für alle übrigen Patienten gab es eine Follow-up-Phase über zwei Jahre, in der die Patienten alle sechs Monate per Telefon kontaktiert wurden (Tabelle 4-10).

In der Induktionsphase der Studie C13006 wurde der Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen nach sechs Wochen (definiert als Reduktion des Mayo-Gesamt-Scores um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 % von der Baseline mit einer Abnahme des Subscores „rektale Blutung“ um ≥ 1 Punkt oder einem absoluten Subscore „rektale Blutung“ von ≤ 1) als primärer Endpunkt betrachtet.

Für die Erhaltungsphase war der Anteil an Patienten mit einer Remission zu Woche 52 (definiert als Mayo-Gesamt-Score ≤ 2 mit keinem individuellen Subscore > 1) als primärer Endpunkt definiert. Die patientenrelevanten, sekundären Endpunkte waren sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase die Symptomatik, die klinische Remission, das klinische Ansprechen, die Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse.

Um den Anforderungen des G-BA gerecht zu werden, wurde die Studienpopulation der Studie C13006 post-hoc nach Anti-TNF- α -Versagen re-analysiert. Für diese Art der statistischen Auswertung waren diese Studien jedoch nicht gepowert, so dass die jeweils in diesen beiden Subgruppen vorliegenden geringeren Patientenzahlen zu breiteren Konfidenzintervallen führen, was die statistische Auswertung prinzipiell erschwert. Die für diese Teilpopulationen in mehreren Endpunkten beobachtete fehlende statistische Signifikanz zwischen den Behandlungseffekten von Vedolizumab und dem Placebo-Arm darf demnach nicht als Fehlen eines klinischen Effekts interpretiert werden, jedoch zeigt das Vorhandensein einer statistischen Signifikanz gegenüber Placebo an, dass bei höherer Power auf Teilpopulationsebene der beobachtete Effekt umso stärker zu erwarten wäre.

Intervention

In der Induktionsphase der Studie C13006 bestand die Intervention aus einer Placebo-Infusion bzw. einer Vedolizumab-Infusion zu Woche 0 und 2. Im Placebo-Arm wurden 250 mL Natriumchlorid-Lösung (0,9 %) i.v. und im Vedolizumab-Arm 300 mg Vedolizumab (in 250 mL Natriumchlorid-Lösung (0,9 %)) i.v. verabreicht (Tabelle 4-11).

Grundsätzlich erhielten zur Aufrechterhaltung der Verblindung alle Patienten in der Erhaltungsphase alle vier Wochen eine intravenöse Infusion über 250 mL. Für die Placebo-Patienten bestand diese Infusion aus 250 mL einer Natriumchlorid-Lösung (0,9 %). In der VDZ Q4W-Gruppe bekamen die Patienten alle 4 Wochen und in der VDZ Q8W-Gruppe alle 8 Wochen eine Infusion über 300 mg Vedolizumab (in 250 mL Natriumchlorid-Lösung (0,9 %)). In der VDZ Q8W-Gruppe erhielten die Patienten zur Aufrechterhaltung der Verblindung alternierend zu Vedolizumab alle acht Wochen eine Infusion mit 250 mL einer Natriumchlorid-Lösung (0,9 %), so dass die Patienten im VDZ Q8W-Arm ebenso alle 4 Wochen eine Infusion erhielten.

Zulassungskonformität der Studienpopulation

Die Vorbehandlung aller Patienten in der Studie C13006 umfasste entweder nur konventionelle Therapie (Anti-TNF- α -naive Patienten) oder eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren und konventionellen Therapien (Anti-TNF- α -erfahrene Patienten). Diese beiden Teilpopulationen wurden für die Nutzenbewertung getrennt betrachtet, wobei die Gruppe der TNF- α -Inhibitoren-erfahrenen Patienten auf die Patienten eingeschränkt wurde, die auf ein oder mehrere TNF- α -Inhibitoren unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gezeigt hatten (Anti-TNF- α -Versager).

Gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien sollten nur solche Patienten in die Studie eingeschlossen werden, deren Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren zu folgenden Kriterien passten (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012b):

- Persistierende klinische Symptome trotz mindestens 4 Wochen Therapie mit TNF- α -Inhibitoren, oder
- Rezidiv der klinischen Symptomatik während der Erhaltungstherapie mit TNF- α -Inhibitoren, oder
- Klinische Intoleranz von TNF- α -Inhibitoren wegen unerwünschter Wirkungen (inkl. Infusion-bedingte Reaktionen, Infektionen) oder bei Vorliegen von Kontraindikationen (inkl. demyelinisierende Erkrankungen und Herzinsuffizienz).

Es wurde explizit ausgeschlossen, dass Patienten mit vorheriger Anti-TNF- α -Therapie in die Studie C13006 eingeschlossen werden konnten, die diese Therapie selektiv trotz erfolgreicher Therapie abgebrochen hatten. Dies entspricht der Fachinformation von Vedolizumab, die eine Behandlung nur bei Nichtansprechen, nachlassendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren vorsieht.

In die Studie C13006 waren dennoch einige Patienten eingeschlossen worden, die aus anderen Gründen als Therapieversagen die Behandlung mit dem TNF- α -Inhibitor nicht weiter geführt hatten. Ob bei diesen Patienten eine Unverträglichkeit zum Therapieabbruch geführt hat, ist nicht dokumentiert. Es wird daher zum Zwecke dieser Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass diese relativ kleine Patientengruppe (insgesamt 64 Patienten, entsprechend 7 % aller Patienten) erfolgreich mit einem TNF- α -Inhibitor und demnach nicht zulassungskonform behandelt worden ist. Diese Patientenpopulation geht daher nicht in die Auswertung ein.

Charakteristika

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten in der Studie C13006 wurden sowohl für die Patientenpopulationen der Induktionsphase als auch für die Patientenpopulationen der Erhaltungsphase dargestellt. Um die relevanten Teilpopulationen abzubilden, wurden die Charakteristika der Anti-TNF- α -naiven Patienten und Anti-TNF- α -Versager getrennt betrachtet (siehe Tabelle 4-12, Tabelle 4-13, Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15)

Anti-TNF- α -naive Patienten

Bei der Population der Anti-TNF- α -Naiven (Induktionsphase) ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen (PCB vs. VDZ Q8W) keine maßgeblichen Unterschiede bezüglich Alter (40,5 bzw. 39,7 Jahre), Geschlecht, Körpergewicht (70,0 und 69,2 kg), BMI (24,3 und 24,1 kg/m²), Raucherstatus (Anteil der Raucher 9 % vs. 5 %), Ethnizität oder geografischer Herkunft (Tabelle 4-12).

Auch für die Anti-TNF- α -naiven Patienten, die für die Erhaltungsphase ausgewertet wurden, ergaben sich bezüglich der demografischen Faktoren keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Placebo (VDZ/PCB) und Vedolizumab (Q8W). Das durchschnittliche Alter der Patienten lag zwischen 39,5 und 41,0 Jahre, der Anteil der Frauen bei 43–46 %, das mittlere Körpergewicht bei Beginn der Erhaltungsphase variierte zwischen 71,3 und 76,1 kg, der Anteil der Raucher war jeweils 6 %. Die Mehrzahl der Patienten war in jeder Behandlungsgruppe kaukasisch (Tabelle 4-13).

Auch bei der Betrachtung der krankheitsspezifischen Charakteristika ergaben sich sowohl zu Beginn der Induktionsphase also auch zu Beginn der Erhaltungsphase nur geringfügige Abweichungen zwischen den Behandlungsgruppen (PCB vs. VDZ Q8W). So lag die mittlere Dauer der Erkrankung bei Patienten in der Induktionsphase bei 6,1 und 5,8 Jahren, bei Patienten der Erhaltungsphase bei 6,4 und 5,8 Jahren. Die Ausdehnung der Erkrankung war zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich (der größte Anteil der Patienten hatte eine Linksseitenkolitis) und der mittlere Mayo Score zu Beginn der Induktionsphase lag in der Placebo-Gruppe bei 8,5 und in der Vedolizumab-Gruppe bei 8,4 und zu Beginn der Erhaltungsphase bei 8,4 in der Placebo-Gruppe und bei 8,3 in der VDZ Q8W-Gruppe. Auch die Subscores Stuhlfrequenz und Stärke der rektalen Blutungen waren in beiden Phasen zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Eine geringe Abweichung ergab sich bei Patienten mit einer extraintestinalen Manifestation, so waren es in der Induktionsphase in der Placebo-Gruppe 22 % und in der Vedolizumab-Gruppe 30 % der Patienten, die eine solche hatten. In der Erhaltungsphase lagen diese Werte bei 27 % bzw. 33 % (Tabelle 4-14.und Tabelle 4-15)

Anti-TNF- α -Versager

Auch für die Population der Anti-TNF- α -Versager unterschieden sich die Patientencharakteristika der betrachteten ITT-Behandlungsgruppen (Induktion: PCB vs. VDZ, Erhaltung: VDZ/PCB vs. VDZ Q8W) nicht wesentlich hinsichtlich des Alters (Induktionsphase: 41,8 vs. 39,7 Jahre; Erhaltungsphase: 41,6 vs. 41,3 Jahre), des Geschlechts (Anteil der Frauen in der Induktionsphase 44 vs. 39 %, in der Erhaltungsphase 45 vs. 44 %), des Gewichts (Induktionsphase: 74,2 vs. 74,9 kg; Erhaltungsphase: 81,2 vs. 79,1 kg) und der ethnischen Zugehörigkeit (der größte Anzahl der Patienten war kaukasisch) sowie der geografischen Region. Auch der Anteil der Raucher war mit 2 % (Placebo) und 5 % (VDZ) in der Induktionsphase und mit 8 % (Placebo) und 5 % (VDZ Q8W) in der Erhaltungsphase zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich. Die krankheitsspezifischen Charakteristika, wie der Mayo Score zu Studienbeginn (Induktionsphase: 8,6 vs. 8,7 bzw. in der Erhaltungsphase: 8,2 vs. 8,5), sowie deren Subscores (Stuhlfrequenz und Stärke der rektalen Blutungen) waren

vergleichbar. Die mittlere Dauer der Erkrankung war mit 8,0 Jahren in der Placebo-Gruppe und 6,4 Jahren in der VDZ-Gruppe (Induktionsphase) bzw. mit 6,8 Jahren in der VDZ Q8W und 9,8 Jahren in der der Placebo-Gruppe (Erhaltungsphase) leicht unterschiedlich. Die Klassifizierung der Colitis ulcerosa bzgl. der Ausdehnung der Erkrankung war zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich (der Großteil der Anti-TNF- α -Versager waren Patienten mit Pancolitis) (Tabelle 4-12, Tabelle 4-13, Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15).

Insgesamt waren die Behandlungsgruppen der Anti-TNF- α -Naiven und der Anti-TNF- α -Versager jeweils zu Beginn der Induktionsphase als auch zu Beginn der Erhaltungsphase hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika vergleichbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation mit Colitis ulcerosa entspricht im Allgemeinen der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulation für Vedolizumab: hauptsächlich junge Patienten mit Versagen von mehreren Vorthérapien, mit hoher Krankheitsaktivität, mit nur leichter Bevorzugung von Männern und im Wesentlichen kaukasischer Abstammung. Das durchschnittliche Alter der in die Studie C13006 eingeschlossenen Patienten betrug 40,3 Jahre, wobei 41 % dieser Patienten weiblich und 59 % männlich waren [(Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012b), Table 10]. Innerhalb der Studie C13006 waren 82 % (734/895) der Patienten kaukasischer Abstammung [(Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012b), Table 9]. Der mediane Mayo Score von 8,0 und ein medianer Wert des fäkalen Calprotectins von 898,9 $\mu\text{g/g}$ weist auf eine hohe Krankheitsaktivität der Patienten bei Einschluss in die Studie C13006 hin [(Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012b), Table 11)].

Begleittherapien

Auch bei der Begleittherapie (Tabelle 4-16) zeigt sich ein Bild, das dem Behandlungsalltag in Deutschland im Allgemeinen entspricht (Stallmach et al., 2012). Etwa 90 % der Patienten erhielten mindestens eine Begleittherapie, dabei erhielten 74 % 5-ASA-Präparate, 54 % Glukokortikoide (Erhaltungsphase 60 %) und etwa 30 % Immunsuppressiva [(Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012b), Table 16].

Tabelle 4-16: Begleittherapien in der Studie C13006

Begleittherapie	Induktionsphase N=374	Erhaltungsphase N=895
mindestens eine Begleittherapie	334 (89 %)	816 (91 %)
5-Aminosalizylate	276 (74 %)	664 (74 %)
Glukokortikoide	202 (54 %)	535 (60 %)
Nicht-biologische Immunsuppressiva	112 (30 %)	275 (31 %)
Azathioprin (AZA)	92 (25 %)	230 (26 %)
6-Mercaptopurin (6-MP)	19 (5 %)	40 (5 %)
Methotrexat (MTX)	2 (<1 %)	8 (<1 %)

Innerhalb der letzten Gruppe (nicht-biologische Immunsuppressiva) erhielten knapp 6 % der Patienten die nicht in Deutschland für die Indikation Colitis ulcerosa zugelassenen Immunsuppressiva MTX oder 6-MP. AZA wird im menschlichen Körper durch die Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) zu 6-MP verstoffwechselt, das dann die eigentliche Wirkung entfaltet. AZA ist also ein Prodrug und die eigentlich wirksame Substanz ist 6-MP. In der deutschen Leitlinie zur Behandlung der Colitis ulcerosa (Dignass et al., 2011) wird 6-MP auch als mögliche Alternative zur Therapieeskalation genannt und entspricht damit dem deutschen Versorgungsalltag.

Eine Behandlung von Colitis ulcerosa-Patienten mit MTX wird in der deutschen Leitlinie nur bei schweren peripheren Arthritiden empfohlen, die eine der extraintestinalen Manifestationen der Grunderkrankung darstellen. In der Studie C13006 waren lediglich weniger als 1 % der Patienten mit MTX vorbehandelt, die daher vernachlässigt werden können. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass bei diesen wenigen Patienten eine MTX-Therapie wegen dieser extraintestinalen Manifestationen der Colitis ulcerosa erfolgte.

Vorthherapie der Studienpopulation

Gemäß der Fachinformation von Vedolizumab wird vorausgesetzt, dass die Patienten vor einer Behandlung mit Vedolizumab entweder auf konventionelle Therapie oder einen der TNF- α -Inhibitoren unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (Takeda, 2014).

Innerhalb der letzten fünf Jahre vor dem Einschluss in die Studie C13006 mussten die Patienten entsprechend mit Glukokortikoiden (nur außerhalb der USA) und/oder Immunsuppressiva (AZA/6-MP) und/oder TNF- α -Inhibitoren vorbehandelt gewesen sein und entweder ein Nichtansprechen, einen Verlust des Ansprechens oder eine Intoleranz gezeigt haben. Innerhalb der USA (27 % der Patienten in der Studie C13006) wurden nur solche Patienten in die Studie C13006 eingeschlossen, die ein vorheriges Versagen auf ein nicht-biologisches Immunsuppressivum (6-MP oder AZA) oder Infliximab nachweisen konnten. Außerhalb der USA konnten auch Patienten eingeschlossen werden, die bisher nur auf Glukokortikoide versagt hatten, aber noch nicht auf ein nicht-biologisches Immunsuppressivum oder einen TNF- α -Inhibitor.

Alle Patienten in Studie C13006 hatten eine Vorthherapie erhalten, bevor sie in die Vedolizumab-Studie eingeschlossen wurden. Keiner der Patienten in Studie C13006 hatte nur einen TNF- α -Inhibitor als Vorthherapie erhalten. Jeweils 16 % (102/620) der Vedolizumab-Patienten in Studie C13006 hatten nur ein systemisches Glukokortikoid und 2 % (10/620) nur ein nicht-biologisches Immunsuppressivum ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012b), Table 14.1.1.8AM) erhalten. Allerdings hatten nahezu alle der Vedolizumab-Patienten in Studie C13006 eine vollständige, patientenindividuelle Vorthherapie erhalten, da 98 % (605/620) ein systemisches Glukokortikoid und 76 % (473/620) ein nicht-biologisches Immunsuppressivum erhalten hatten. Da zum Beispiel eine Anwendung von AZA kontraindiziert ist, wenn u. a. Funktionsstörungen in Leber, Niere oder Knochenmark vorliegen, kann keine Vorbehandlung in 100 % der Patienten erwartet werden, da auch Patienten mit Kontraindikation zu solchen

Medikamenten in die Studie C13006 eingeschlossen werden sollten und Teil der Zielpopulation von Vedolizumab sind.

17 % der Patienten in Studie C13006 (145/895) hatten nur auf Glukokortikoide aber nicht auf Immunsuppressiva oder TNF- α -Inhibitoren versagt. In der deutschen Leitlinie zur Behandlung der Colitis ulcerosa (Dignass et al., 2011) wird bei der schweren Form der aktiven Colitis ulcerosa bereits ein TNF- α -Inhibitor (Infliximab) als eine Therapieoption direkt nach Versagen von Glukokortikoiden genannt, wenn:

- ein nicht ausreichendes Ansprechen auf eine systemische Glukokortikoidtherapie vorliegt (Empfehlung 4.17), oder
- eine Glukokortikoidtherapie aufgrund einer Kontraindikation oder Intoleranz nicht infrage kommt (Empfehlung 4.14).

Deshalb entspricht auch der Einschluß von „Glukokortikoid-Versagern“ in Studie C13006 der deutschen Versorgungsrealität bei schweren und aktiven Formen der Colitis ulcerosa, welche in dieser Studie untersucht wurden.

Ein Nichtansprechen auf Glukokortikoide war in der Studie C13006 definiert als Anzeichen und Symptome einer aktiven Erkrankung trotz einer 4-wöchigen Induktionstherapie mit einem Dosisäquivalent zu 30 mg Prednison, oral verabreicht für zwei Wochen oder intravenös verabreicht für eine Woche. Dieses Zeitintervall ist allgemein anerkannt (Faubion et al., 2001). Die deutsche Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit Colitis ulcerosa (Dignass et al., 2011) vermerkt, dass „die Wirksamkeit einer systemischen Steroidtherapie engmaschig überprüft werden (muss), da aus einem Nichtansprechen frühzeitig Konsequenzen gezogen werden müssen“. „Generell gilt, dass, wenn bei einer schweren Colitis ulcerosa nach 4–7 Tagen unter konventioneller Therapie keine Verbesserung des klinischen Zustands eintritt, Therapiealternativen in Betracht gezogen werden müssen.“ Einige unkontrollierte und retrospektive Serien zeigen, dass Patienten, die eine Dosis von >20 mg Prednisolon einnehmen, ein erhöhtes Risiko für chirurgische Komplikationen haben (Yamamoto et al., 2000; Aberra et al., 2003).

Als steroidabhängig wurden Patienten eingestuft, bei denen bereits zwei erfolglose Versuche unternommen wurden, die Glukokortikoide auf weniger als 10 mg oral verabreichtes Prednison pro Tag zu reduzieren. Diese Einstufung entspricht der Definition von Steroidabhängigkeit in der europäischen Leitlinie und damit der aktuellen klinischen Praxis (Stange et al., 2008). Eine Intoleranz gegenüber Glukokortikoiden schloss u. a. Cushing-Syndrom, Osteopenie/Osteoporose, Hyperglykämie, Schlaflosigkeit und Infektionen ein.

Ein Nichtansprechen gegenüber Immunsuppressiva war definiert durch Anzeichen und Symptome einer anhaltenden aktiven Erkrankung trotz einer Behandlung mit AZA ($\geq 1,5$ mg/kg) oder 6-MP ($\geq 0,75$ mg/kg) für mindestens acht Wochen. Intoleranz gegenüber mindestens einem der beiden Immunsuppressiva schloss u.a. Übelkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Pankreatitis, Leberfunktionsstörungen, Lymphopenie, genetische Mutation der TPMT sowie Infektionen ein.

Gemäß der europäischen Richtlinie für die Entwicklung neuer Arzneimittel in der Indikation Colitis ulcerosa (CHMP, 2008) sollte eine Therapie mit Immunsuppressiva mindestens über einen Zeitraum von drei Monaten erfolgen, bevor angenommen werden kann, dass der Patient nicht anspricht. In die Studie C13006 konnten jedoch die Patienten bereits nach acht Wochen erfolgloser Therapie mit einem Immunsuppressivum eingeschlossen werden. Dieser Punkt wurde während des Scientific Advice Meetings im Juli 2010 mit der Zulassungsbehörde EMA diskutiert (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012c).

In dem Meeting legte Takeda dar, dass die Phase-III-Studien mit Vedolizumab darauf ausgerichtet waren, eine breite Population von Patienten einzuschließen. Deshalb war in den Studien mit Vedolizumab basierend auf den wissenschaftlichen Empfehlungen der praktizierenden Kliniker in Europa und den USA und der allgemeinen klinischen Praxis „refraktär“ definiert als kein Ansprechen nach acht Wochen mit immunsuppressiver Therapie. Dieses Kriterium ermöglichte es Patienten, die nach acht Wochen nicht auf die Therapie angesprochen hatten, an der Studie teilzunehmen, ohne noch weitere vier Wochen unbehandelt zu bleiben. Obwohl in der Studie C13006 keine Daten zur Dauer der Vortherapie erfasst wurden, wird davon ausgegangen, dass die Mehrzahl der Patienten mehr als acht Wochen mit Immunsuppressiva behandelt wurde, da die Phase-III-Studie C13011 mit Morbus Crohn-Patienten mit demselben Einschlusskriterium zeigte, dass etwa 88 % der Patienten trotzdem mindestens eine dreimonatige Therapie mit Immunsuppressiva erhalten hatten, bevor sie in die Studie aufgenommen wurden (Takeda Pharma A/S, 2013).

Ein Nichtansprechen gegenüber TNF- α -Inhibitoren war definiert als Anzeichen und Symptome einer anhaltenden aktiven Erkrankung trotz einer 4-wöchigen Induktionsbehandlung mit Infliximab (5 mg/kg i.v., zwei Dosen im Abstand von mindestens zwei Wochen). Ein Verlust des Ansprechens war definiert als erneutes Auftreten von Symptomen während der Erhaltungsphase nach vorherigem klinischem Ansprechen in der Induktionsphase. Patienten, die Infliximab trotz klinischem Ansprechen abgesetzt hatten, sollten nicht eingeschlossen werden. Intoleranz gegenüber Infliximab schloss u.a. Infusionsreaktionen, Demyelinisierung, kongestive Herzinsuffizienz und Infektionen ein.

Obwohl es nicht in der europäischen Richtlinie erwähnt wird, wurde auch die Definition „Versagen auf Infliximab“ in der Studie C13006 mit dem CHMP diskutiert. Es wurde angemerkt, dass die Anzahl an Induktionsdosen, die in der Studie C13006 ein Versagen auf Infliximab definierten (zwei Dosen im Abstand von mindestens zwei Wochen), von der aktuellen SmPC von Infliximab abweichen, in der drei Dosen innerhalb von sechs Wochen angegeben sind (MSD, 2013). Obwohl die Anzahl an Infliximabdosen vor Einschluss in die Studie C13006 nicht erfasst wurde, wird angenommen, dass die meisten Patienten dennoch mindestens drei Dosen der TNF- α -Inhibitor-Therapie erhalten hatten, bevor sie in die Studie eingeschlossen wurden, da auch in der Studie C13011 in der Indikation Morbus Crohn mit dem gleichen Einschlusskriterium ungefähr 94 % der Patienten mindestens drei Dosen vor Einschluss in die Studie erhalten hatten.

Abstimmung des Studiendesigns mit den Zulassungsbehörden

Das klinische Entwicklungsprogramm von Vedolizumab wurde sowohl mit der amerikanischen FDA als auch mit den Zulassungsbehörden der EU abgestimmt und von beiden Behörden grundsätzlich befürwortet. Die wissenschaftlichen Empfehlungen der EMA umfassten sowohl eine zentralisierte Empfehlung des CHMP als auch Empfehlungen verschiedener individueller Mitgliedsstaaten.

Bestimmte Elemente des Designs und der Durchführung der Studie C13006 wichen von den Empfehlungen der europäischen Richtlinie ab (CHMP, 2008). Diese wurden während des Scientific Advice Meetings im Juli 2010 mit der Zulassungsbehörde diskutiert und zusätzliche Analysen anhand der Anforderungen der Behörde durchgeführt. Die wichtigsten Abweichungen von der europäischen Richtlinie sowie die durchgeführten zusätzlichen Analysen sind in Tabelle 4-17 aufgeführt, eine detaillierte Zusammenstellung aller Analysen findet sich im „Ulcerative Colitis Supplemental Efficacy Analysis Report (C13006 EESA)“ (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012c).

Tabelle 4-17: Zusätzliche Analysen bezüglich der Abweichungen der Studie C13006 von der europäischen Richtlinie für Colitis ulcerosa (CHMP, 2008)

CHMP-Richtlinie	zusätzliche Analysen im Zusammenhang mit der CHMP-Richtlinie
Induktionsphase	
Die klinische Remission sollte der primäre Endpunkt der Induktionsphase sein	Die klinische Remission war der erste geforderte sekundäre Endpunkt für die Induktionsphase der Studie C13006. Der Fehler 1. Art wurde durch enges sequentielles Testen kontrolliert.
Die Erhaltung der klinischen Remission sollte mindestens vier Wochen nach dem Erreichen der Remission evaluiert werden	Es wurden Post-hoc-Analysen zur Evaluierung der fortbestehenden klinischen Remission durchgeführt (klinische Remission an Woche 6 und Woche 10)
Erhaltungsphase	
Alle Endpunkte der Erhaltungsphase sollten in Patienten evaluiert werden, die nach Woche 6 klinische Remission erreicht hatten	Post-hoc-Analysen wurden für die Endpunkte der Erhaltungsphase klinische Remission, Mukosaheilung und glukokortikoidfreie Remission in der Teilpopulation der Patienten durchgeführt, die bei Woche 6 eine klinische Remission erreicht hatten.
Der primäre Parameter zur Evaluierung der Wirksamkeit sollte der Anteil an Patienten sein, der eine anhaltende Remission während der gesamten Erhaltungsphase erreicht	Die anhaltende klinische Remission war ein vorgeschriebener sekundärer Endpunkt in der Studie C13006 und wurde definiert als klinische Remission sowohl an Woche 6 als auch an Woche 52. Der Fehler 1. Art wurde durch enges sequentielles Testen kontrolliert. Um das Anhalten der Remission während der Erhaltungsphase zu evaluieren, wurden zusätzliche Post-hoc-Analysen für die Patienten durchgeführt, die eine klinische Remission bei Woche 6 erreicht hatten. Hierbei wurde der Anteil an Patienten ermittelt, der bei mehr als 80 % der Visiten, bei 100 % der Visiten und bei den letzten 11 Visiten in Remission war.
Die Erhaltungstherapie sollte für mindestens ein Jahr untersucht werden.	Da die Erhaltungsphase in der Studie C13006 nur 46 Wochen betrug, wurden zusätzliche Post-hoc-Analysen durchgeführt, um die Remission nach ungefähr 52 Wochen zu evaluieren. Dazu wurden Krankheitsaktivitätsdaten von Patienten, die bei Woche 6 eine Remission erreicht hatten, die Studie C13006 abgeschlossen hatten und in die Langzeitstudie C13008 aufgenommen wurden, vor der ersten Gabe von Vedolizumab in der Studie C13008 ausgewertet. Diese erste Gabe konnte bis zu 9 Wochen nach der letzten Visite der Studie C13006 liegen und bildet somit ungefähr die geforderten 52 Wochen Erhaltungsphase ab.

Auf Basis dieser zusätzlichen Analysen konnten alle im Zulassungsprozess aufgetretenen Fragestellungen des CHMP adäquat beantwortet werden und die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab lückenlos belegt werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
C13006	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie C13006 wurde die Randomisierungssequenz in der Abteilung Biostatistik bei Millennium generiert. Die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgt verdeckt mittels eines Interactive Voice Response Systems (IVRS), somit kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungsliste adäquat durchgeführt wurde und dass die Gruppenzuteilung verdeckt war.

In der Induktionsphase wurde für Kohorte 1 eine stratifizierte Randomisierung nach „gleichzeitiger Anwendung von oralen Glukokortikoiden“ und „vorheriger Exposition zu TNF- α -Inhibitoren und/oder gleichzeitiger Gebrauch von Immunsuppressiva (6-MP oder AZA)“ durchgeführt. Das Zuteilungsverhältnis in der Induktionsphase war 3:2 (Vedolizumab : Placebo) auf Kohorte 1. Die Patienten innerhalb Kohorte 2 erhielten eine open label-Vedolizumabtherapie.

Für die Erhaltungsphase wurden alle Vedolizumab-Patienten mit klinischem Ansprechen erneut in drei Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung wurde nach „Einteilung in Kohorte 1 oder Kohorte 2 in der Induktionsphase“, „gleichzeitiger Anwendung von oralen Glukokortikoiden“ und „vorheriger Exposition zu TNF- α -Inhibitoren und/oder gleichzeitiger Gebrauch von Immunsuppressiva (6-MP oder AZA)“ stratifiziert und erfolgte im Verhältnis 1:1:1.

Es waren in beiden Studienphasen sowohl die Patienten der randomisierten Arme als auch die Prüfarzte gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet. Bedingt durch das Design der Studie enthielt der ITT-Placebo-Arm der Erhaltungsphase ausschließlich

Patienten, die in der Induktion Vedolizumab erhalten hatten. Dies bedeutet aber nicht, dass die Ergebnisse dieser Phase verzerrt wären.

Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie C13006 als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Symptomatik	Klinische Remission	Klinisches Ansprechen	Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
C13006	ja	ja	ja	ja	ja
Die Tabelle gibt eine Übersicht zu den Endpunktkategorien. Die einzelnen Operationalisierungen der jeweiligen Kategorie werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.					

Für die Endpunktkategorien Symptomatik, klinische Remission, klinisches Ansprechen und Lebensqualität werden im Rahmen der Erhaltungsphase in den Tabellen die Ergebnisse sowohl für den VDZ Q8W-Arm als auch den VDZ Q4W-Arm dargestellt. Für die Nutzenbewertung (gegenüber Placebo) und vergleichende Nutzenbewertung zu Adalimumab ist für diese Endpunkte nur der VDZ Q8W-Arm relevant, so dass nur dessen Ergebnisse im Text hervorgehoben werden.

4.3.1.3.1 Symptomatik der Colitis ulcerosa – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Die beiden Subscores Rektale Blutung und Stuhlfrequenz werden als separate Endpunkte betrachtet, jedoch unter dem Oberbegriff „Symptomatik der Colitis ulcerosa“ zusammengefasst, da vom selben Verzerrungspotenzial auszugehen ist.

Tabelle 4-20: Operationalisierung der Symptomatik der Colitis ulcerosa

Studie	Operationalisierung
C13006	- Veränderung des Mayo Subscores Rektale Blutung von Studienbeginn zum Ende der Induktionsphase (Woche 6) und von Studienbeginn bis Ende der Erhaltungsphase (Woche 52). Der Mayo Subscore Rektale Blutung umfasst die Werte 0 (kein Blut) bis 3 (auch Blut ohne Stuhl). - Veränderung des Mayo Subscores Stuhlfrequenz von Studienbeginn zum Ende der Induktionsphase (Woche 6) und von Studienbeginn bis Ende der Erhaltungsphase (Woche 52). Der Mayo Subscore Stuhlfrequenz umfasst die Werte 0 (normal) bis 3 (>5 Stühle mehr als normal/Tag).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Symptomatik der Colitis ulcerosa in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C13006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für die unter dem Oberbegriff Symptomatik der Colitis ulcerosa zusammengefassten patientenrelevanten Endpunkte Rektale Blutung und Stuhlfrequenz wird als niedrig bewertet. Auf Studien- und Endpunktebene liegen keine Aspekte vor, die ein höheres Verzerrungspotenzial vermuten lassen, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber verblindet. In der Induktionsphase basierte die ITT-Population auf allen randomisierten Patienten in Kohorte 1. In der Erhaltungsphase basierte die ITT-Population auf allen Patienten, die in der Induktionsphase Vedolizumab erhielten (unabhängig davon, ob sie Kohorte 1 oder Kohorte 2 zugeordnet waren) und eine klinisches Ansprechen (Definition

laut Studienprotokoll) an Woche 6 aufwiesen und daher für die doppelblinde Erhaltungsphase mit entweder Placebo oder Vedolizumab achtwöchentlich (VDZ Q8W) oder Vedolizumab vierwöchentlich (VDZ Q4W) randomisiert wurden. Aus der Definition der ITT-Population in der Erhaltungsphase ergibt sich, dass die Placebo-Patienten dieser Studienphase in der Induktionsphase mit Vedolizumab behandelt wurden. Die Vedolizumab-Exposition während der Induktionsphase führt nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse zur Symptomatik der Colitis ulcerosa – Rektale Blutung und Stuhlfrequenz (basierend auf Mayo Subscores) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			Induktionsphase		Erhaltungsphase		
Subscore	Population		PCB	VDZ	PCB	VDZ Q8W	VDZ Q4W
Rektale Blutung	Anti-TNF- α -naiv	n	68	125	30	49	50
		Baseline (SE)	1,6 (0,10)	1,6 (0,07)	1,5 (0,14)	1,7 (0,12)	1,4 (0,11)
		Endwert (SE)	1,2 (0,12)	0,7 (0,08)	0,6 (0,16)	0,1 (0,06)	0,3 (0,09)
		Differenz (SE)*	-0,4 (0,09)	-0,9 (0,07)	-1,0 (0,11)	-1,4 (0,09)	-1,3 (0,09)
		Hedges' g [95 % KI] ⁺		-0,65 [-0,95; -0,35]		-0,64 [-1,10; -0,17]	-0,48 [-0,94; -0,02]
	Anti-TNF- α -Versager	n	58	79	11	20	20
		Baseline (SE)	1,5 (0,11)	1,5 (0,11)	1,6 (0,39)	1,6 (0,22)	1,6 (0,22)
		Endwert (SE)	1,1 (0,13)	1,0 (0,12)	0,6 (0,24)	0,1 (0,07)	0,2 (0,08)
		Differenz (SE)*	-0,4 (0,12)	-0,5 (0,10)	-1,0 (0,14)	-1,5 (0,11)	-1,5 (0,11)
		Hedges' g [95 % KI] ⁺		-0,11 [-0,45; 0,23]		-1,01 [-1,79; -0,23]	-1,01 [-1,79; -0,23]
Stuhlfrequenz	Anti-TNF- α -naiv	n	68	125	30	49	50
		Baseline (SE)	2,4 (0,10)	2,0 (0,09)	2,1 (0,18)	1,9 (0,14)	1,9 (0,14)
		Endwert (SE)	2,1 (0,12)	1,4 (0,09)	0,7 (0,18)	0,5 (0,10)	0,6 (0,11)
		Differenz (SE)*	-0,2 (0,11)	-0,7 (0,08)	-1,2 (0,15)	-1,4 (0,12)	-1,3 (0,11)
		Hedges' g [95 % KI] ⁺		-0,55 [-0,85; -0,25]		-0,24 [-0,69; 0,22]	-0,12 [-0,58; 0,33]
	Anti-TNF- α -Versager	n	58	79	11	20	20
		Baseline (SE)	2,1 (0,14)	2,1 (0,11)	1,9 (0,31)	2,0 (0,24)	1,9 (0,22)
		Endwert (SE)	1,9 (0,14)	1,9 (0,12)	0,8 (0,30)	0,2 (0,08)	0,7 (0,20)
		Differenz (SE)*	-0,2 (0,12)	-0,2 (0,10)	-1,1 (0,22)	-1,8 (0,16)	-1,3 (0,16)
		Hedges' g [95 % KI] ⁺		0,00 [-0,34; 0,34]		-0,95 [-1,72; -0,17]	-0,27 [-1,01; 0,47]
SE: Standardfehler							
*ANCOVA mit Ausgangswert und Behandlung als Kovariablen							
⁺ Behandlungseffekt VDZ vs. PCB							

Rektale Blutungen*Anti-TNF- α -naive Patienten*

In der Induktionsphase der Studie C13006 zeigte sich für Anti-TNF- α -naive Patienten mit Vedolizumab gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung hinsichtlich der Symptomatik rektaler Blutungen beurteilt anhand der absoluten Veränderung des entsprechenden Mayo Subscores. Zur Bewertung der klinischen Relevanz wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (in Form von Hedges' g) zurückgegriffen. Es zeigte sich ein Hedges' g von -0,65 [-0,95; -0,35]. Das 95 %-KI des Hedges' g lag damit vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2, weswegen von einem klinisch relevanten Effekt gesprochen werden kann. In der Erhaltungsphase zeigte sich für die Anti-TNF- α -naiven Patienten ein signifikanter Effekt zugunsten von Vedolizumab Q8W gegenüber Placebo (Hedges' g -0,64 [-1,10; -0,17]).

Anti-TNF- α -Versager

Für die Anti-TNF- α -Versager ergab sich hinsichtlich der Verbesserung der Symptomatik rektaler Blutungen in der Induktionsphase kein statistisch signifikanter Effekt von Vedolizumab gegenüber Placebo. In der Erhaltungsphase zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung für diese Patienten mit VDZ Q8W gegenüber PCB (Hedges' g -1,01 [-1,79; -0,23]).

Stuhlfrequenz*Anti-TNF- α -naive Patienten*

Für den Mayo Subscore Stuhlfrequenz war der Effekt von Vedolizumab gegenüber Placebo für die Population der Anti-TNF- α -Naiven in der Induktionsphase klinisch relevant bei Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g -0,55; [-0,85; -0,25]).

Anti-TNF- α -Versager

Ein signifikanter Effekt für diesen Subscore wiesen auch die Anti-TNF- α -Versager in der Erhaltungsphase auf (Hedges' g -0,95 [-1,72; -0,17]).

Ansonsten zeigte sich für die Stuhlfrequenz, für die Population der Anti-TNF- α -Naiven und der Anti-TNF- α -Versager sowohl in der Induktionsphase, als auch in der Erhaltungsphase kein weiterer signifikanter Effekt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In der täglichen Routine werden Indizes der Krankheitsaktivität wie z. B. der Mayo Score nicht eingesetzt (Dignass et al., 2011). Gegenwärtig werden Krankheitsaktivitätsindizes wie z. B. der Mayo Score bei Colitis ulcerosa überwiegend im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt. Die Anwendung von Score-Systemen spielt hier im klinischen Alltag eher eine bestätigende Rolle und ist nicht zwingend geboten. Allerdings haben die in den Mayo Score abgebildeten klinischen Parameter, vor allem Durchfälle, rektaler Blutabgang und zwanghafter Stuhldrang sehr hohe klinische Bedeutung im deutschen Versorgungsalltag sowohl in der Diagnosestellung der Colitis ulcerosa, als auch im Monitoring der Krankheitsaktivität unter Therapie.

In den deutschen Leitlinien zur Behandlung der Colitis ulcerosa (Dignass et al., 2011) wird festgestellt, dass die **Diagnose einer Colitis ulcerosa** basierend auf einer Kombination von Anamnese, klinischer Untersuchung und typischen laborchemischen, sonografischen, endoskopischen und histologischen Befunden gestellt werden soll. Dabei sind die klinische Symptomatik insbesondere Durchfälle, Tenesmen (schmerzhafter Stuhlgang) und rektaler Blutabgang häufig wegweisend.

Klinische Parameter wie z. B. Durchfälle und rektaler Blutabgang haben aber auch große Bedeutung für die **Einschätzung der Krankheitsaktivität** und des Ansprechens auf Medikamente im deutschen Behandlungsalltag. In den deutschen Richtlinien wird ebenso darauf hingewiesen, dass unter adäquater Therapie die Kriterien einer klinischen Remission definiert sind u.a. über die Abwesenheit von Diarrhö (≤ 3 ungeformte Stühle/Tag) und die Abwesenheit von sichtbarem Blut im Stuhl (Dignass et al., 2011). In den europäischen Leitlinien (Dignass et al., 2011) wird eine Remission definiert über eine Stuhlfrequenz ≤ 3 /Tag ohne rektalem Blutabgang oder zwanghaftem Stuhldrang.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Klinische Remission – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung der klinischen Remission

Studie	Operationalisierung
C13006	Anteil an Patienten a) mit einem Mayo-Gesamt-Score ≤ 2 nach 6 und 52 Wochen, wobei alle Subscores einen Wert ≤ 1 aufweisen. b) mit einem partiellen Mayo Score ≤ 2 nach 6 und 52 Wochen, wobei alle Subscores einen Wert ≤ 1 aufweisen. c) mit Remission nach a) sowohl an Woche 6 als auch an Woche 52. (in den Ergebnistabellen bezeichnet als „anhaltende Remission“) Anteil an Patienten mit einer Baseline-Glukokortikoidtherapie, die d) an Woche 52 ohne Glukokortikoidtherapie in Remission nach a) sind. (in den Ergebnistabellen bezeichnet als „glukokortikoidfrei“) e) an Woche 52 seit 90 Tagen ohne Glukokortikoidtherapie sind. (in den Ergebnistabellen bezeichnet als „glukokortikoidfrei 90“) f) an Woche 52 seit 180 Tagen ohne Glukokortikoidtherapie sind. (in den Ergebnistabellen bezeichnet als „glukokortikoidfrei 180“)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt klinische Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C13006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt klinische Remission wird als niedrig bewertet. Auf Studien- und Endpunktebene liegen keine Aspekte vor, die ein höheres Verzerrungspotenzial vermuten lassen, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber verblindet. In der Induktionsphase basierte die ITT-Population auf allen randomisierten Patienten in Kohorte 1. In der Erhaltungsphase basierte die ITT-Population auf allen Patienten, die in der Induktionsphase Vedolizumab erhielten (unabhängig davon, ob

sie Kohorte 1 oder Kohorte 2 zugeordnet waren) und ein klinisches Ansprechen (Definition laut Studienprotokoll) an Woche 6 aufwiesen und daher für die doppelblinde Erhaltungsphase mit entweder Placebo oder Vedolizumab achtwöchentlich (VDZ Q8W) oder Vedolizumab vierwöchentlich (VDZ Q4W) randomisiert wurden. Aus der Definition der ITT-Population in der Erhaltungsphase ergibt sich, dass die Placebo-Patienten dieser Studienphase in der Induktionsphase mit Vedolizumab behandelt wurden. Die Vedolizumab-Exposition während der Induktionsphase führt nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt klinische Remission für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die zur klinischen Remission berichteten Ergebnisse beruhen auf Operationalisierungen bezüglich des Erreichens eines Kriteriums in der Verringerung des partiellen Mayo Scores bzw. des Mayo-Gesamt-Scores. Beide Scores enthalten neben den patientenrelevanten Subscores Stuhlfrequenz und Rektale Blutung auch den Score Klinische Einschätzung des Arztes sowie im Falles des Mayo-Gesamt-Scores den Endoskopiebefund. Zwar haben auch diese Scores Relevanz, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausgeführt, dennoch sind sie für den Patienten nicht so unmittelbar erfahrbar wie die beiden anderen Subscores Rektale Blutung und Stuhlfrequenz. Aus diesem Grund wurden Korrelationen zwischen dem Mayo-Gesamt-Score bzw. dem partiellen Mayo Score mit den Scores zu rektalen Blutungen und Stuhlfrequenz berechnet (Tabelle 4-25), um die Bedeutung dieser beiden Subscores für die akkumulierten Scores abzuschätzen.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Korrelation der Mayo Subscores mit dem partiellen bzw. dem Mayo-Gesamt-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Mayo Score	Subscore	Phase	Woche	n	Korrelation [95 % KI]
partiell	Stuhlfrequenz	Induktion	Baseline	374	0,79 [0,75; 0,83]
	Stuhlfrequenz	Induktion	Woche 6	354	0,87 [0,84; 0,89]
	Stuhlfrequenz	Erhaltung	Baseline	373	0,76 [0,71; 0,80]
	Stuhlfrequenz	Erhaltung	Woche 52	191	0,84 [0,79; 0,88]
	Rektale Blutung	Induktion	Baseline	374	0,75 [0,70; 0,79]
	Rektale Blutung	Induktion	Woche 6	354	0,83 [0,79; 0,86]
	Rektale Blutung	Erhaltung	Baseline	373	0,75 [0,71; 0,80]
	Rektale Blutung	Erhaltung	Woche 52	191	0,77 [0,70; 0,82]
Gesamtscore	Stuhlfrequenz	Induktion	Baseline	374	0,71 [0,66; 0,76]
	Stuhlfrequenz	Induktion	Woche 6	353	0,83 [0,79; 0,86]
	Stuhlfrequenz	Erhaltung	Baseline	373	0,69 [0,63; 0,74]
	Stuhlfrequenz	Erhaltung	Woche 52	190	0,75 [0,68; 0,81]
	Rektale Blutung	Induktion	Baseline	374	0,68 [0,62; 0,73]
	Rektale Blutung	Induktion	Woche 6	353	0,78 [0,73; 0,82]
	Rektale Blutung	Erhaltung	Baseline	373	0,69 [0,63; 0,74]
	Rektale Blutung	Erhaltung	Woche 52	190	0,73 [0,66; 0,79]
KI: Konfidenzintervall					

Die Korrelationen zwischen den Mayo Subscores Stuhlfrequenz bzw. Rektale Blutungen und dem partiellen bzw. Mayo-Gesamt-Score sind durchweg hoch, und die Untergrenzen der 95 %-Konfidenzintervalle liegen immer über 0,6. Dies deutet darauf hin, dass auch der Mayo Score (partiell und Gesamtscore) in der Lage ist, patienten-erfahrbare Therapieziele abzubilden. Seine Verwendung als Kriterium für die klinische Remission und das klinische Ansprechen kann als patientenrelevant angesehen werden. Diese Tatsache ist insbesondere bei der Durchführung indirekter Vergleiche von Bedeutung, da für die Studien zur zVT überwiegend Publikationen vorliegen, aus denen oftmals nur die Gesamtscores nicht aber die Ergebnisse zu den Einzelscores hervorgehen.

In der folgenden Tabelle 4-26 sind die Ergebnisse zur klinischen Remission, definiert anhand des Mayo-Gesamt-Scores sowie anhand des partiellen Mayo Scores, für die Induktions- und Erhaltungsphase zu finden.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die klinische Remission nach Mayo Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Induktionsphase			Erhaltungsphase				
Popu- lation	Operatio- nalisierung	PCB n/N (%)	VDZ n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ vs. Placebo RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert	PCB n/N (%)	VDZ Q8W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q8W vs. Placebo RR [95 %- KI], p-Wert OR [95 %- KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert	VDZ Q4W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q4W vs. Placebo RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %- KI], p-Wert RD [95 %- KI], p-Wert
Anti- TNF- α - naiv	Mayo- Gesamt- Score	5/76 (6,6)	30/130 (23,1)	3,51 [1,42; 8,66], 0,0065 4,26 [1,58; 11,52], 0,0043 0,16 [0,07; 0,26], 0,0004	15/79 (19,0)	33/72 (45,8)	2,41 [1,43; 4,06], 0,0009 3,61 [1,74; 7,48], 0,0006 0,27 [0,12; 0,41], 0,0003	35/73 (47,9)	2,53 [1,51; 4,22], 0,0004 3,93 [1,90; 8,12], 0,0002 0,29 [0,15; 0,43], <0,0001
	partieller Mayo Score	10/76 (13,2)	53/130 (40,8)	3,10 [1,68; 5,72], 0,0003 4,54 [2,14; 9,63], <0,0001 0,28 [0,16; 0,39], <0,0001	21/79 (26,6)	44/72 (61,1)	2,30 [1,53; 3,46], <0,0001 4,34 [2,18; 8,64], <0,0001 0,35 [0,20; 0,49], <0,0001	43/73 (58,9)	2,22 [1,47; 3,35], 0,0002 3,96 [2,00; 7,84], <0,0001 0,32 [0,17; 0,47], <0,0001
Anti- TNF- α - Versager	Mayo- Gesamt- Score	2/63 (3,2)	8/82 (9,8)	3,07 [0,68; 13,97], 0,1462 3,30 [0,68; 16,11], 0,1404 0,07 [-0,01; 0,14], 0,0958	2/38 (5,3)	16/43 (37,2)	7,07 [1,74; 28,78], 0,0063 10,67 [2,26; 50,37], 0,0028 0,32 [0,16; 0,48], 0,0001	14/40 (35,0)	6,65 [1,62; 27,33], 0,0086 9,69 [2,03; 46,36], 0,0045 0,30 [0,13; 0,46], 0,0004
	partieller Mayo Score	8/63 (12,7)	17/82 (20,7)	1,63 [0,75; 3,54], 0,2142 1,80 [0,72; 4,48], 0,2083 0,08 [-0,04; 0,20], 0,1904	4/38 (10,5)	19/43 (44,2)	4,20 [1,57; 11,25], 0,0043 6,73 [2,03; 22,30], 0,0018 0,34 [0,16; 0,51], 0,0002	16/40 (40,0)	3,80 [1,40; 10,35], 0,0090 5,67 [1,68; 19,08], 0,0051 0,29 [0,11; 0,48], 0,0014

Anti-TNF- α -naive Patienten

In der Studie C13006 erreichten in der Teilpopulation der Anti-TNF- α -naiven Patienten 23,1 % der Patienten, die mit Vedolizumab behandelt wurden in Woche 6 eine klinische Remission (beurteilt anhand des Mayo-Gesamt-Scores), im Placebo-Arm waren es 6,6 % (RR 3,51 [1,42; 8,66], $p=0,0065$). Die Remissionsraten gemessen anhand des partiellen Mayo Scores (ohne endoskopische Beurteilung) lagen bei 40,8 % (VDZ Q8W) und 13,2 % (Placebo) (RR 3,10 [1,68; 5,72], $p=0,0003$).

In der Erhaltungsphase zeigte sich bei Remissionsraten (Mayo Gesamtscore) von 45,8 % im VDZ Q8W-Behandlungsarm und 19,0 % in der Placebogruppe ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Vedolizumab gegenüber Placebo (RR 2,41 [1,43; 4,06], $p=0,0009$). Konsistente Ergebnisse ergaben sich bei der Bewertung der klinischen Remission anhand des partiellen Mayo Scores: Für die Population der Anti-TNF- α -Naiven unterschieden sich die Remissionsraten im VDZ Q8W-Arm in der Erhaltungsphase 61,1 % signifikant von den 26,6 % im Placebo-Arm (RR 2,30 [1,53; 3,46], $p<0,0001$).

Anti-TNF- α -Versager

Für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager zeigte sich in der Induktionsphase für den Anteil der Patienten, die eine klinische Remission (Mayo-Gesamt-Score) zu Woche 6 erreicht hatten, noch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (9,8 % vs. 3,2 %). Erst in der Erhaltungsphase (VDZ Q8W vs. PCB) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Vedolizumab bei Remissionsraten von 37,2 % gegenüber 5,3 % im Placebo-Arm (RR 7,07 [1,74; 28,78], $p=0,0063$).

Entsprechendes wurde für den partiellen Mayo Score festgestellt, hier zeigte sich für die Anti-TNF- α -Versager in der Erhaltungsphase (VDZ Q8W vs. PCB) ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Vedolizumab (RR 4,20 [1,57; 11,25], $p=0,0043$). In der vorausgegangenen Induktionsphase bestand bei Remissionsraten von 20,7 % vs. 12,7 % kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Verzögerte klinische Remission (nach Nicht-Ansprechen zu Woche 6)

In der Gesamtpopulation (Anti-TNF- α -naive Patienten und Anti-TNF- α -Versager kombiniert) der Studie C13006 erreichte ein Teil der VDZ-Patienten (VDZ Q4W) erst verzögert eine klinische Remission, selbst wenn diese zu Woche 6 nicht einmal ein klinischen Ansprechen erkennen ließen. Von den 322 Patienten, die in der Induktionsphase unter VDZ bis Woche 6 kein klinisches Ansprechen gezeigt hatten, erreichten unter anschließender open-label Behandlung mit VDZ Q4W 16,1 % der Patienten zu Woche 52 eine klinische Remission (basierend auf dem partiellen Mayo-Score) (Tabelle 4-27) ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012b), Tabelle 14.3.1.26BM, Table 14.3.1.26EM).

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die verzögerte klinische Remission der Patienten, die an Woche 6 kein klinisches Ansprechen gezeigt haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Klinische Remission an	Non-ITT PCB [n (%)] N=82	Non-ITT VDZ Q4W [n (%)] N=322
Woche 6	0 (0)	0 (0)
Woche 10	4 (4,9)	38 (11,8)
Woche 14	8 (9,8)	47 (14,6)
Woche 18	8 (9,8)	52 (16,1)
Woche 22	8 (9,8)	63 (19,6)
Woche 52	4 (4,9)	52 (16,1)

Diese Daten zum Zeitverlauf des Wirkungseintritts von Vedolizumab bei Patienten mit Colitis ulcerosa fanden auch Ausdruck in der Zulassung der EMA: Die Therapie soll erst dann nicht weitergeführt werden, wenn bis Woche 10 keine Hinweise auf einen therapeutischen Nutzen zu beobachten ist (Takeda, 2014). Dies deutet darauf hin, dass eine klinische Remission mit Vedolizumab aufgrund des Wirkmechanismus ggf. erst nach einer längeren Induktionsphase als 6 Wochen erreichbar ist. Die Wirkung von Vedolizumab, also das Abklingen der Entzündung in der Mukosa, kommt dabei erst langsam und mit Verzögerung zum Tragen, wenn die Entzündung in der Darmmukosa durch das Ausbleiben neuer Entzündungszellen langsam „ausbrennt“, denn bereits in der Darmmukosa befindliche und am Entzündungsgeschehen beteiligte Zellen werden nicht direkt von Vedolizumab beeinflusst (Takeda, 2013). So klingt die Immunreaktion zwar verzögert, dann aber nachhaltig ab.

Anhaltende Remission und glukokortikoidfreie Remission

Die anhaltende klinische Remission bezeichnet eine Remission sowohl nach der Induktions- als auch nach der Erhaltungsphase. Diese ist für die Patienten von Bedeutung, da mit der anhaltenden Remission ein intermittierender Verlauf der Erkrankung ausgeschlossen werden soll. Für die Patienten ist eine anhaltende Remission erstrebenswert, um langfristig frei von Symptomen zu sein, ohne Rückfälle und Krankheitsschübe zu erleiden.

Neben dem Erreichen der klinischen Remission, stellt das Anhalten der Remission und somit die langfristige Symptombefreiheit, sowie die Reduktion der Begleitmedikation, insbesondere die Reduktion der systemischen Glukokortikoiddosis ein relevantes Therapieziel im Anwendungsgebiet dar. Mit der langfristigen Gabe systemischer Glukokortikoide sind gravierende unerwünschte Wirkungen vergesellschaftet (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2).

Die glukokortikoidfreie Remission ist definiert als die Anzahl der Patienten in Remission, die zu Studienbeginn eine begleitende Glukokortikoidtherapie erhalten hatten, diese aber bis zum Zeitpunkt 52 Wochen vollständig absetzen konnten. Diese Population der Patienten mit glukokortikoidfreier Remission stellt somit eine Unterpopulation der Patienten mit klinischer

Remission nach 52 Wochen dar, bei denen durch die verabreichte Therapie neben der Freiheit von klinischer Symptomatik (klinische Remission) auch noch die bisher gegebenen Glukokortikoide abgesetzt werden konnten.

In Tabelle 4-28 sind zunächst die Raten der anhaltenden klinischen Remission (klinische Remission zu Woche 6 und Woche 52) für alle Patienten dargestellt, die darauffolgende Tabelle 4-29 enthält die Remissionsdaten an Woche 52 für diejenigen Patienten, die zu Studienbeginn eine begleitende Glukokortikoidtherapie erhalten hatten, sowie weitere Abstufungen entsprechend der Dauer der Glukokortikoidfreiheit (mindestens 90 Tage bzw. mindestens 180 Tage).

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die anhaltende klinische Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	PCB n/N (%)	VDZ Q8W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q8W vs. PCB RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert	VDZ Q4W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q4W vs. PCB RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
Anti-TNF- α -naiv	10/79 (12,7)	16/72 (22,2)	1,76 [0,85; 3,62], 0,1269 1,97 [0,83; 4,68], 0,1241 0,10 [-0,03; 0,22], 0,1208	21/73 (28,8)	2,27 [1,15; 4,50], 0,0184 2,79 [1,21; 6,42], 0,0161 0,16 [0,03; 0,29], 0,0130
Anti-TNF- α -Versager	1/38 (2,6)	9/43 (20,9)	7,95 [1,06; 59,92], 0,0442 9,79 [1,18; 81,42], 0,0347 0,18 [0,05; 0,31], 0,0065	5/40 (12,5)	4,75 [0,58; 38,81], 0,1460 5,29 [0,59; 47,52], 0,1373 0,10 [-0,02; 0,21], 0,0910

Anti-TNF- α -naive Patienten

In der Studie C13006 zeigte sich für die Anti-TNF- α -naiven Patienten kein signifikanter Effekt in der Gruppe für die Dosierung VDZ Q8W gegenüber Placebo, jedoch ergab sich bei der Dosierung VDZ Q4W ein signifikanter Vorteil für Vedolizumab (RR 2,27 [1,15; 4,50]).

Anti-TNF- α -Versager

Für die Anti-TNF- α -Versager ergab sich ein signifikanter Vorteil für VDZ Q8W gegenüber PCB. In der VDZ Q8W-Gruppe fanden sich 20,9 % der Patienten mit einer anhaltenden klinischen Remission, während dies im Placebo-Arm nur bei 2,6 % der Fall war. Damit ergab sich ein RR von 7,95 [1,06; 59,92], p=0,0442.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die glukokortikoidfreie klinische Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Operationalisierung	PCB n/N (%)	VDZ Q8W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q8W vs. PCB RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert	VDZ Q4W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q4W vs. PCB RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
Anti-TNF- α -naiv	glukokortikoidfrei	8/43 (18,6)	14/39 (35,9)	1,93 [0,91; 4,10], 0,0871 2,45 [0,89; 6,72], 0,0817 0,17 [-0,02; 0,36], 0,0748	23/44 (52,3)	2,81 [1,41; 5,58], 0,0032 4,79 [1,82; 12,63], 0,0015 0,34 [0,15; 0,52], 0,0004
	glukokortikoidfrei 90	8/43 (18,6)	14/39 (35,9)	1,93 [0,91; 4,10], 0,0871 2,45 [0,89; 6,72], 0,0817 0,17 [-0,02; 0,36], 0,0748	23/44 (52,3)	2,81 [1,41; 5,58], 0,0032 4,79 [1,82; 12,63], 0,0015 0,34 [0,15; 0,52], 0,0004
	glukokortikoidfrei 180	7/43 (16,3)	14/39 (35,9)	2,21 [0,99; 4,89], 0,0518 2,88 [1,02; 8,16], 0,0464 0,20 [0,01; 0,38], 0,0394	22/44 (50,0)	3,07 [1,47; 6,43], 0,0029 5,14 [1,89; 14,01], 0,0014 0,34 [0,15; 0,52], 0,0003
Anti-TNF- α -Versager	glukokortikoidfrei	1/23 (4,3)	6/26 (23,1)	5,31 [0,69; 40,87], 0,1090 6,60 [0,73; 59,68], 0,0930 0,19 [0,01; 0,37], 0,0439	6/19 (31,6)	7,26 [0,96; 55,19], 0,0553 10,15 [1,10; 93,98], 0,0412 0,27 [0,05; 0,50], 0,0177
	glukokortikoidfrei 90	1/23 (4,3)	6/26 (23,1)	5,31 [0,69; 40,87], 0,1090 6,60 [0,73; 59,68], 0,0930 0,19 [0,01; 0,37], 0,0439	6/19 (31,6)	7,26 [0,96; 55,19], 0,0553 10,15 [1,10; 93,98], 0,0412 0,27 [0,05; 0,50], 0,0177
	glukokortikoidfrei 180	0/23 (0,0)	5/26 (19,2)	9,75 [0,57; 167,18], 0,1161 12,02 [0,63; 230,53], 0,0989 0,19 [0,03; 0,35], 0,0202	5/19 (26,3)	13,26 [0,78; 225,11], 0,0737 17,83 [0,92; 346,84], 0,0571 0,26 [0,06; 0,47], 0,0114

Anti-TNF- α -naive Patienten

Für die Operationalisierung klinische Remission an Woche 52 und glukokortikoidfrei für mindestens 180 Tage zeigte sich für die Population der Anti-TNF- α -Naiven in der Erhaltungsphase bei Betrachtung des OR sowie der RD ein statistisch signifikanter Vorteil von VDZ Q8W gegenüber PCB (OR 2,88 [1,02; 8,16], $p=0,0464$ / RD 0,20 [0,01; 0,38], $p=0,0394$), dieser konnte bei Betrachtung des RR nicht bestätigt werden (RR 2,21 [0,99; 4,89], $p=0,0518$). Allerdings ergaben alle drei Operationalisierungen signifikante Effekte zugunsten von Vedolizumab bei der Dosierung VDZ Q4W.

Die folgende Grafik veranschaulicht die verschiedenen Ausprägungen der glukokortikoidfreien Remission bei Anti-TNF- α -naiven Patienten als einen Teil der Patienten in klinischer Remission zu Woche 52.

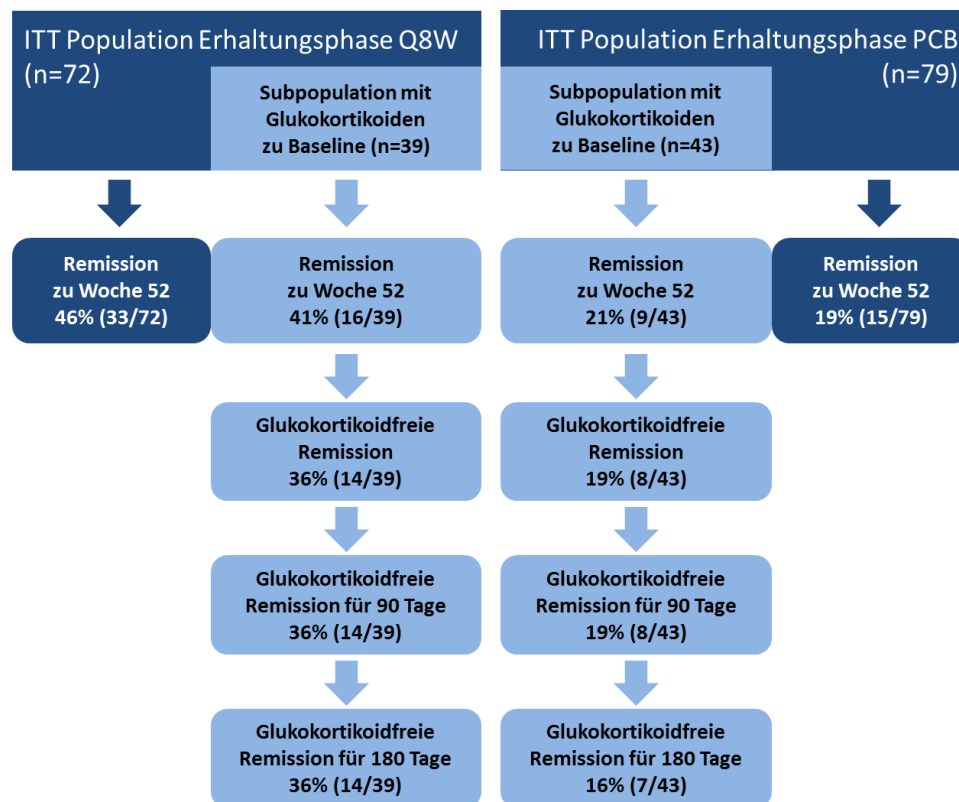


Abbildung 4: Ausprägungen der glukokortikoidfreien Remission bei Anti-TNF- α -naiven Patienten

Anti-TNF- α -Versager

Für die glukokortikoidfreie Remission an Woche 52 zeigte sich für die Population der Anti-TNF- α -Versager in der Erhaltungsphase (VDZ Q8W vs. PCB) bei Betrachtung der RD ein statistisch signifikanter Vorteil unter VDZ (RD 0,19 [0,01; 0,37], $p=0,0439$), dieser konnte durch das RR und das OR nicht bestätigt werden. Auch für die Patienten mit klinischer Remission zu Woche 52, die für mindestens 90 bzw. 180 Tage glukokortikoidfrei waren, zeigte sich für die Population der Anti-TNF- α -Versager in der Erhaltungsphase (VDZ Q8W vs. PCB) bei Betrachtung der RD ein statistisch signifikanter Vorteil (RD 0,19 [0,01; 0,37], $p=0,0439$ und RD 0,19 [0,03; 0,35], $p=0,0202$), dieser konnte durch das RR und das OR nicht bestätigt werden.

Die folgende Grafik veranschaulicht die verschiedenen Ausprägungen der glukokortikoidfreien Remission bei Anti-TNF- α -Versager als einen Teil der Patienten in klinischer Remission zu Woche 52.

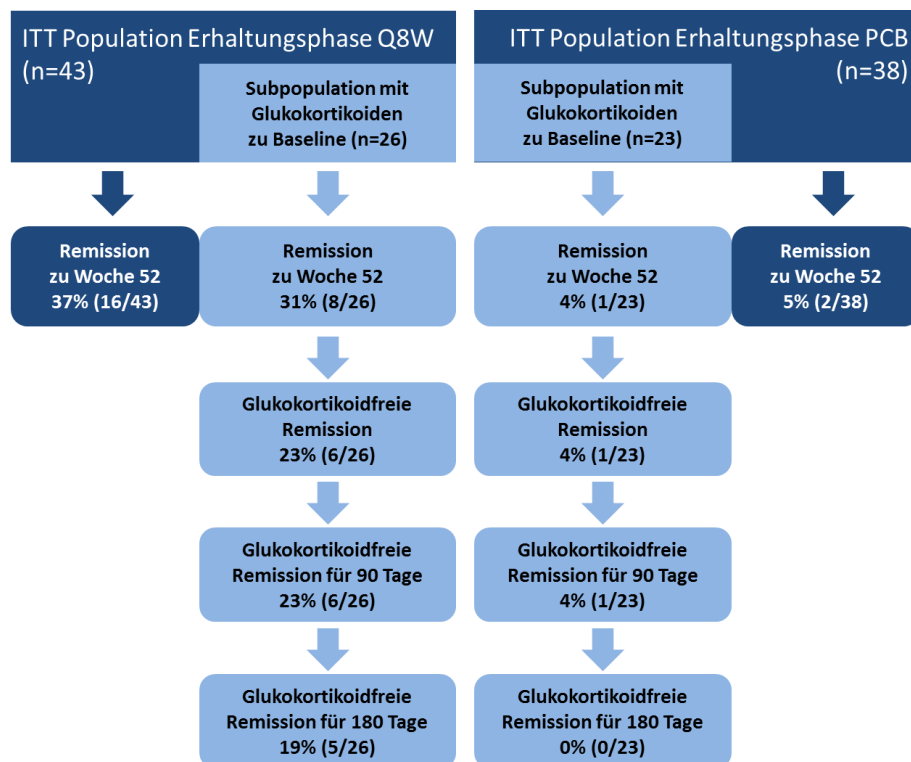


Abbildung 5: Ausprägungen der glukokortikoidfreien Remission bei Anti-TNF- α -Versagern

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Obwohl die Wirksamkeit der Glukokortikoide bei der Behandlung von Patienten mit Colitis ulcerosa unstrittig ist, verbietet das erhebliche Nebenwirkungsprofil von Glukokortikoiden deren dauerhafte Anwendung in höheren Dosierungen (Dignass et al., 2011). Das Ziel der Behandlung von Patienten mit Colitis ulcerosa schließt ein, dass eine langfristige Remission erreicht und Glukokortikoide ganz abgesetzt werden können (Stange et al., 2008). Deshalb sind anhaltende und glukokortikoidfreie Remission von hoher Bedeutung für den deutschen Behandlungsalltag.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Reduktion der Glukokortikoiddosis – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung der Reduktion der Glukokortikoiddosis

Studie	Operationalisierung
C13006	Anteil an Patienten mit einer Baseline-Glukokortikoiddosis von $>7,5$ mg/Tag, die an Woche 52 eine Tagesdosis von $\leq 7,5$ mg und eine Reduktion der Dosis um mindestens 25 % aufweisen.

Neben dem Erreichen der klinischen Remission, stellt die Reduktion der Begleitmedikation, insbesondere das Ausschleichen einer bisher notwendigen systemischen Glukokortikoid-Einnahme ein relevantes Therapieziel im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa dar. Mit der langfristigen Gabe systemischer Glukokortikoide sind gravierende unerwünschte Wirkungen vergesellschaftet (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2). Deshalb ist ein wesentliches Therapieziel, Glukokortikoide möglichst abzusetzen oder zumindest die Dosis in relevantem Maße zu reduzieren.

In der Studie C13006 wurde deshalb durch das Studienprotokoll die Reduktion bzw. das vollständige Absetzen der Glukokortikoide in der Erhaltungsphase für solche Patienten vorgegeben, die zum Studieneinschluss ein Glukokortikoid als Begleitmedikation erhalten hatten. Für alle solche Patienten, die bei Woche 6 ein klinisches Ansprechen gezeigt hatten, wurde dieser Versuch der Dosisreduktion nach Woche 6 begonnen, für alle anderen Patienten bei nachfolgenden Studienvisiten, sobald ein klinisches Ansprechen erreicht wurde. Dabei wurden zwei verschiedene Reduktionsschemata („Tapering“) im Protokoll verankert:

- Für Patienten mit einem Prednison-Äquivalent >10 mg/Tag (oder gleichwertig), sollte die Glukokortikoiddosis mit einer Rate von 5 mg pro Woche reduziert werden, bis eine Dosis von höchstens 10 mg/Tag erreicht wurde.
- Für Patienten mit einem Prednison-Äquivalent ≤ 10 mg/Tag (oder gleichwertig) oder einer täglichen Einmaldosis von 10 mg/Tag sollte die Glukokortikoiddosis mit einer Rate von 2,5 mg pro Woche bis zum vollständigen Absetzen reduziert werden.

Für Patienten, welche die Glukokortikoid-Reduktion nicht ohne Wiederauftreten der klinischen Symptome tolerierten, konnte die Glukokortikoiddosis bis zur ursprünglichen Dosis zu Beginn der Induktionsphase (Baseline-Dosis) erhöht werden. In solchen Fällen war die Glukokortikoid-Reduktion innerhalb von zwei Wochen erneut einzuleiten.

Da die Vorgabe des Studienprotokolls bzgl. der Reduktion der Glukokortikoiddosis für die Erhaltungsphase, aber nicht für die Induktionsphase bestand, sind auch nur für die Erhaltungsphase Ergebnisse für den Endpunkt Reduktion der Glukokortikoiddosis verfügbar.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Glukokortikoiddosis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C13006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Reduktion der Glukokortikoiddosis wird als niedrig bewertet. Auf Studien- und Endpunktebene liegen keine Aspekte vor, die ein höheres Verzerrungspotenzial vermuten lassen, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber verblindet. In der Erhaltungsphase basierte die ITT-Population auf allen Patienten, die in der Induktionsphase Vedolizumab erhielten (unabhängig davon, ob sie Kohorte 1 oder Kohorte 2 zugeordnet waren) und ein klinisches Ansprechen (Definition laut Studienprotokoll) an Woche 6 aufwiesen und daher für die doppelblinde Erhaltungsphase mit entweder Placebo oder Vedolizumab achtwöchentlich (VDZ Q8W) oder Vedolizumab vierwöchentlich (VDZ Q4W) randomisiert wurden. Aus der Definition der ITT-Population in der Erhaltungsphase ergibt sich, dass die Placebo-Patienten dieser Studienphase in der Induktionsphase mit Vedolizumab behandelt wurden. Die Vedolizumab-Exposition während der Induktionsphase führt nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Reduktion der Glukokortikoiddosis für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Reduktion der Glukokortikoiddosis

Population	PCB n/N (%)	VDZ Q8W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q8W vs. PCB RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert	VDZ Q4W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q4W vs. PCB RR [95 %-KI], p-Wert OR [95 %-KI], p-Wert RD [95 %-KI], p-Wert
Anti-TNF- α-naiv	13/43 (30,2)	21/39 (53,8)	1,78 [1,04; 3,05], 0,0358 2,69 [1,09; 6,66], 0,0321 0,24 [0,03; 0,44], 0,0262	31/44 (70,5)	2,33 [1,42; 3,81], 0,0008 5,50 [2,20; 13,78], 0,0003 0,40 [0,21; 0,59], <0,0001
Anti-TNF- α-Versager	9/23 (39,1)	14/26 (53,8)	1,38 [0,74; 2,56], 0,3142 1,81 [0,58; 5,66], 0,3048 0,15 [-0,13; 0,42], 0,2970	9/19 (47,4)	1,21 [0,60; 2,43], 0,5906 1,40 [0,41; 4,79], 0,5918 0,08 [-0,22; 0,38], 0,5908

Anti-TNF- α -naive Patienten

Es konnten unter VDZ Q8W signifikant mehr Anti-TNF- α -naive Patienten mit einer Glukokortikoidtherapie zu Studienbeginn ihre Glukokortikoid-Einnahme um mindestens 25 % auf $\leq 7,5$ mg/Tag reduzieren, verglichen mit der Placebo-Behandlung (53,8 % vs. 30,2 %, RR 1,78 [1,04; 3,05], $p=0,0358$).

Anti-TNF- α -Versager

Für die Gruppe der Anti-TNF- α -Versager ergab sich kein signifikanter Unterschied für die Reduktion der Glukokortikoiddosis zwischen VDZ Q8W und Placebo.

Unterstützend zu diesen Responderanalysen wurde die Veränderung der Dosierung der Glukokortikoide betrachtet.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Veränderung der Einnahme von Glukokortikoiden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population		PCB	VDZ Q8W	VDZ Q4W
Anti-TNF- α -naiv	n ^a	40	37	43
	Baseline Median ^b [25 %; 75 %]	20,0 [10,0; 22,5]	20,0 [15,0; 25,0]	20,0 [10,0; 30,0]
	Woche 52 Median ^b [25 %; 75 %]	9,9 [0,6; 20,0]	2,5 [0,0; 15,0]	1,3 [0,0; 4,9]
	p-Wert ^c		0,0255	0,0019
Anti-TNF- α -Versager	n ^a	21	24	16
	Baseline Median ^b [25 %; 75 %]	15,0 [10,0; 25,0]	20,0 [13,8; 25,0]	17,5 [10,0; 27,5]
	Woche 52 Median ^b [25 %; 75 %]	9,2 [2,5; 20,0]	4,5 [0,0; 15,9]	3,0 [0,0; 10,1]
	p-Wert ^c		0,1209	0,0879
^a Anzahl der Patienten, die Glukokortikoide zur Baseline nahmen ^b Einnahme von Glukokortikoiden ausgedrückt als mg/Tag Prednison oder Äquivalent ^c basierend auf dem Wilcoxon Rangsummen-Test der Veränderung gegenüber der Baseline				

In der Studie C13006 zeigte sich bei der Betrachtung der Veränderung von Studienbeginn bis Woche 52 für die Einnahme von Glukokortikoiden eine statistisch signifikant stärkere Reduktion der Glukokortikoiddosis unter VDZ Q8W auf 2,5 mg/Tag Prednison-Äquivalent im Vergleich zu 9,9 mg/Tag unter PCB für die Anti-TNF- α -naiven Patienten (Wilcoxon-Rangsummentest: $p=0,0255$). Bei den Anti-TNF- α -Versagern konnte ebenfalls eine stärkere Reduktion der Glukokortikoid-Einnahme unter Vedolizumab gegenüber Placebo gezeigt werden, jedoch war dieser Unterschied zwischen Vedolizumab und Placebo nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Obwohl die Wirksamkeit der Glukokortikoide bei der Behandlung von Patienten mit Colitis ulcerosa unstrittig ist, verbietet das erhebliche Nebenwirkungsprofil von Kortikosteroiden deren dauerhafte Anwendung in höheren Dosierungen (Dignass et al., 2011). Deshalb sind eine dauerhafte Reduktion der Glukokortikoiddosen von hoher Bedeutung für den deutschen Behandlungsalltag.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>
Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.4 Klinisches Ansprechen – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung des klinischen Ansprechens

Studie	Operationalisierung
C13006	Klinisches Ansprechen wird operationalisiert als Anteil der Patienten, die - an Woche 6 bzw. 52 eine Verringerung des Mayo-Gesamt-Score um mindestens 3 Punkte und mindestens 30 % bezogen auf den Ausgangswert und einer Reduktion des Mayo Subscores Rektale Blutungen um mindestens 1 Punkt oder einen absoluten Wert in diesem Subscore von 0 oder 1 aufwiesen - an Woche 6 bzw. 52 eine Verringerung des partiellen Mayo Score um mindestens 2 Punkte und mindestens 25 % bezogen auf den Ausgangswert und einer Reduktion des Mayo Subscores Rektale Blutungen um mindestens 1 Punkt oder einen absoluten Wert in diesem Subscore von 0 oder 1 aufwiesen - ein klinisches Ansprechen nach b) an Woche 4 und 6 erreichten (in den Ergebnistabellen bezeichnet als „fortbestehend“). - ein klinisches Ansprechen nach a) an Woche 6 und 52 erreichten (in den Ergebnistabellen bezeichnet als „anhaltend“). Weitere Operationalisierungen betreffen das Therapieziel Mukosaheilung und den Studienabbruch. - Anteil an Patienten, die an Woche 6 bzw. 52 einen Endoskopie-Subscore von ≤ 1 aufwiesen (in den Ergebnistabellen bezeichnet als „Mukosaheilung“.) - Zeit bis zum Studienabbruch aus anderen Gründen als UE.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das klinische Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C13006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt klinisches Ansprechen wird als niedrig bewertet. Auf Studien- und Endpunktebene liegen keine Aspekte vor, die ein höheres Verzerrungspotenzial vermuten lassen, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber verblindet. In der Induktionsphase basierte die ITT-Population auf allen

randomisierten Patienten in Kohorte 1. In der Erhaltungsphase basierte die ITT-Population auf allen Patienten, die in der Induktionsphase Vedolizumab erhielten (unabhängig davon, ob sie Kohorte 1 oder Kohorte 2 zugeordnet waren) und ein klinisches Ansprechen (Definition laut Studienprotokoll) an Woche 6 aufwiesen und daher für die doppelblinde Erhaltungsphase mit entweder Placebo oder Vedolizumab achtwöchentlich (VDZ Q8W) oder Vedolizumab vierwöchentlich (VDZ Q4W) randomisiert wurden. Aus der Definition der ITT-Population in der Erhaltungsphase ergibt sich, dass die Placebo-Patienten dieser Studienphase in der Induktionsphase mit Vedolizumab behandelt wurden. Die Vedolizumab-Exposition während der Induktionsphase führt nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt klinisches Ansprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für das klinische Ansprechen in der Induktionsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Operationalisierung	PCB n/N (%)	VDZ n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ vs. PCB RR [95 % KI], p-Wert OR [95 % KI], p-Wert RD [95 % KI], p-Wert
Anti-TNF- α -naiv	Mayo-Gesamt-Score	20/76 (26,3)	69/130 (53,1)	2,02 [1,34; 3,04], 0,0008 3,17 [1,71; 5,86], 0,0002 0,27 [0,14; 0,40], <0,0001
	partieller Mayo Score	21/76 (27,6)	81/130 (62,3)	2,25 [1,53; 3,32], <0,0001 4,33 [2,34; 8,01], <0,0001 0,35 [0,22; 0,48], <0,0001
	fortbestehend	15/76 (19,7)	55/130 (42,3)	2,14 [1,31; 3,52], 0,0026 2,98 [1,54; 5,79], 0,0012 0,23 [0,10; 0,35], 0,0003
	Mukosaheilung	19/76 (25,0)	64/130 (49,2)	1,97 [1,29; 3,02], 0,0019 2,91 [1,56; 5,42], 0,0008 0,24 [0,11; 0,37], 0,0003
Anti-TNF- α -Versager	Mayo-Gesamt-Score	13/63 (20,6)	32/82 (39,0)	1,89 [1,09; 3,29], 0,0244 2,46 [1,16; 5,23], 0,0193 0,18 [0,04; 0,33], 0,0132
	partieller Mayo Score	20/63 (31,7)	36/82 (43,9)	1,38 [0,89; 2,14], 0,1459 1,68 [0,85; 3,34], 0,1375 0,12 [-0,04; 0,28], 0,1299
	fortbestehend	10/63 (15,9)	24/82 (29,3)	1,84 [0,95; 3,57], 0,0695 2,19 [0,96; 5,01], 0,0625 0,13 [0,00; 0,27], 0,0493
	Mukosaheilung	13/63 (20,6)	25/82 (30,5)	1,48 [0,82; 2,65], 0,1904 1,69 [0,78; 3,64], 0,1834 0,10 [-0,04; 0,24], 0,1712

Anti-TNF- α -naive Patienten

Es zeigte sich in der Induktionsphase der Studie C13006 für das klinische Ansprechen basierend sowohl auf dem Mayo-Gesamt-Score (VDZ Q8W vs. Placebo: 53,1 % vs. 26,3 %, RR 2,02 [1,34; 3,04], $p=0,0008$) als auch auf dem partiellen Mayo Score (62,3 % vs. 27,6 %, RR 2,25 [1,53; 3,32], $p<0,0001$) für die Population der Anti-TNF- α -Naiven ein statistisch signifikanter Vorteil von Vedolizumab gegenüber Placebo.

Ein statistisch signifikanter Vorteil zeigte sich ebenfalls für das fortbestehende klinische Ansprechen basierend auf dem partiellen Mayo Score (42,3 % vs. 19,7 %, RR 2,14 [1,31; 3,52], $p=0,0026$) sowie für die Mukosaheilung (49,2 % vs. 25,0 %, RR 1,97 [1,29; 3,02], $p=0,0019$) in der Population der Anti-TNF- α -Naiven in der Induktionsphase.

Anti-TNF- α -Versager

Für die Population der Anti-TNF- α -Versager zeigte sich in der Induktionsphase für das klinische Ansprechen basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score ein statistisch signifikanter Vorteil von Vedolizumab gegenüber Placebo (Mayo Gesamtscore: RR 1,89 [1,09; 3,29], $p=0,0244$) bei Ansprechraten von 39,0 % vs. 20,6 %. Für das fortbestehende klinische Ansprechen basierend auf dem partiellen Mayo Score zeigte sich für die Population der Anti-TNF- α -Versager in der Induktionsphase bei Betrachtung der RD ein statistisch signifikanter Vorteil (RD 0,13 [0,00; 0,27], $p=0,0493$), dieser konnte durch das RR und das OR nicht bestätigt werden. Für alle weiteren Operationalisierungen zeigten sich für die Population der Anti-TNF- α -Versager in der Induktionsphase bei Betrachtung des RR, des OR sowie der RD keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die klinischen Ansprechraten in der Erhaltungsstudie der Studie C13006 sind in Tabelle 4-37 zu finden.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für das klinische Ansprechen in der Erhaltungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Operationalisierung	PCB n/N (%)	VDZ Q8W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q8W vs. PCB RR [95 % KI], p-Wert OR [95 % KI], p-Wert RD [95 % KI], p-Wert	VDZ Q4W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q4W vs. PCB RR [95 % KI], p-Wert OR [95 % KI], p-Wert RD [95 % KI], p-Wert
Anti-TNF- α -naiv	Mayo-Gesamt-Score	21/79 (26,6)	49/72 (68,1)	2,56 [1,72; 3,82], <0,0001 5,88 [2,91; 11,89], <0,0001 0,41 [0,27; 0,56], <0,0001	45/73 (61,6)	2,32 [1,54; 3,49], <0,0001 4,44 [2,23; 8,82], <0,0001 0,35 [0,20; 0,50], <0,0001
	partieller Mayo Score	24/79 (30,4)	49/72 (68,1)	2,24 [1,55; 3,24], <0,0001 4,88 [2,45; 9,73], <0,0001 0,38 [0,23; 0,52], <0,0001	48/73 (65,8)	2,16 [1,49; 3,14], <0,0001 4,40 [2,23; 8,69], <0,0001 0,35 [0,20; 0,50], <0,0001
	anhaltend	21/79 (26,6)	47/72 (65,3)	2,46 [1,64; 3,68], <0,0001 5,19 [2,59; 10,42], <0,0001 0,39 [0,24; 0,53], <0,0001	41/73 (56,2)	2,11 [1,39; 3,21], 0,0005 3,54 [1,79; 6,99], 0,0003 0,30 [0,15; 0,45], 0,0001
	Mukosaheilung	19/79 (24,1)	43/72 (59,7)	2,48 [1,61; 3,84], <0,0001 4,68 [2,33; 9,42], <0,0001 0,36 [0,21; 0,50], <0,0001	44/73 (60,3)	2,51 [1,62; 3,87], <0,0001 4,79 [2,39; 9,62], <0,0001 0,36 [0,22; 0,51], <0,0001
Anti-TNF- α -Versager	Mayo-Gesamt-Score	6/38 (15,8)	21/43 (48,8)	3,09 [1,40; 6,85], 0,0054 5,09 [1,77; 14,65], 0,0026 0,33 [0,14; 0,52], 0,0006	20/40 (50,0)	3,17 [1,43; 7,03], 0,0046 5,33 [1,83; 15,55], 0,0022 0,34 [0,15; 0,54], 0,0005
	partieller Mayo Score	7/38 (18,4)	20/43 (46,5)	2,52 [1,20; 5,30], 0,0144 3,85 [1,39; 10,63], 0,0093 0,28 [0,09; 0,47], 0,0044	21/40 (52,5)	2,85 [1,37; 5,92], 0,0050 4,89 [1,75; 13,69], 0,0025 0,34 [0,14; 0,54], 0,0007
	anhaltend	6/38 (15,8)	20/43 (46,5)	2,95 [1,32; 6,56], 0,0082 4,64 [1,61; 13,36], 0,0045 0,31 [0,12; 0,50], 0,0014	17/40 (42,5)	2,69 [1,19; 6,10], 0,0177 3,94 [1,35; 11,54], 0,0123 0,27 [0,07; 0,46], 0,0064
	Mukosaheilung	3/38 (7,9)	18/43 (41,9)	5,30 [1,69; 16,61], 0,0042 8,40 [2,23; 31,62], 0,0017 0,34 [0,17; 0,51], <0,0001	19/40 (47,5)	6,02 [1,94; 18,70], 0,0019 10,56 [2,78; 40,01], 0,0005 0,40 [0,22; 0,57], <0,0001

In der Erhaltungsphase der Studie C13006 zeigte sich für jede der relevanten Teilpopulationen und für jede der betrachteten Operationalisierungen des klinischen Ansprechens (Vedolizumab Q8W vs. Placebo) ein statistisch signifikanter Vorteil von Vedolizumab gegenüber Placebo.

Anti-TNF- α -naive Patienten

In der Teilpopulation der Anti-TNF- α -naiven Patienten erreichten zu Woche 52 68,1 % der Patienten ein klinisches Ansprechen basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score, verglichen mit 26,6 % im Placebo-Arm. In der Beurteilung anhand des partiellen Mayo Scores lagen die Raten bei 68,1 % vs. 30,4 %. Die beobachteten Unterschiede sind statistisch signifikant (Mayo Gesamtscore: RR 2,56 [1,72; 3,82], $p < 0,0001$ und partieller Mayo Score: RR 2,24 [1,55; 3,24], $p < 0,0001$). Ein statistisch signifikanter Vorteil von Vedolizumab gegenüber Placebo ergibt sich auch für das anhaltende klinische Ansprechen basierend auf Mayo Gesamtscore und der Mukosaheilung für die Population der Anti-TNF- α -Naiven (anhaltendes klinisches Ansprechen: RR 2,46 [1,64; 3,68], $p < 0,0001$ und Mukosaheilung: RR 2,48 [1,61; 3,84], $p < 0,0001$).

Anti-TNF- α -Versager

Bis Woche 52 wiesen 48,8 % der Patienten im VDZ Q8W-Arm ein klinisches Ansprechen auf (beurteilt anhand des Mayo-Gesamt-Scores), verglichen mit 15,8 % im Placebo-Arm (RR 3,09 [1,40; 6,85], $p = 0,0054$). Statistisch signifikante Vorteile für VDZ Q8W ergaben sich auch für das klinische Ansprechen beurteilt anhand des partiellen Mayo Scores (RR 2,52 [1,20; 5,30], $p = 0,0144$), für das anhaltende klinische Ansprechen (RR 2,95 [1,32; 6,56], $p = 0,0082$) und die Mukosaheilung (RR 5,30 [1,69; 16,61], $p = 0,0042$).

Verzögertes klinisches Ansprechen und Studienabbruch aus anderen Gründen als UE

Die Endpunkte „verzögertes klinisches Ansprechen“ und „Zeit bis zum Studienabbruch aus anderen Gründen als UE“ werden im Folgenden ergänzend dargestellt, um einerseits Zulassungsdiskussionen zur Länge der Phase der Remissionseinleitung wiederzugeben und um unterstützende Ergebnisse zur Wirksamkeit darzustellen. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausgeführt, werden diese Ergebnisse nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Zusätzlich zu den oben dargestellten klinischen Daten zum klinischen Ansprechen unter Vedolizumab in Woche 6, wurden noch die Patienten betrachtet, die in Woche 6 kein Ansprechen zeigten und daher nicht in die randomisierte Erhaltungsphase eingeschlossen wurden, aber dennoch VDZ Q4W (offene Gabe) erhielten (non-ITT VDZ Q4W). Diese Patienten sollten sich in der Ansprechrates zu späteren Zeitpunkten nicht von den Placebo-Patienten unterscheiden, wenn ein Ansprechen auf Vedolizumab nur innerhalb der ersten sechs Wochen zu erwarten ist. Finden sich jedoch Unterschiede zugunsten von Vedolizumab, so ist dies ein Hinweis darauf, dass die Wirkung durchaus auch verzögert einsetzen kann.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für das verzögerte klinische Ansprechen der Patienten, die an Woche 6 kein Ansprechen gezeigt haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Klinisches Ansprechen an	Non-ITT PCB [n (%)] N=82	Non-ITT VDZ Q4W [n (%)] N=322
Woche 6	0 (0)	0 (0)
Woche 10	12 (14,6)	102 (31,7)
Woche 14	17 (20,7)	126 (39,1)
Woche 52	7 (8,5)	93 (28,9)

Von den VDZ-Patienten aus Kohorte 1 und 2 der Induktionsphase, die an Woche 6 kein klinisches Ansprechen gemäß der Definition des Studienprotokolls gezeigt hatten, wiesen insgesamt 102 Patienten (31,7 %) ein klinisches Ansprechen an Woche 10 auf. Ein klinisches Ansprechen an Woche 14 wiesen insgesamt 126 Patienten auf (39,1 %). Am Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) zeigten insgesamt 93 Patienten ein klinisches Ansprechen, was einem Anteil von 28,9 % bezogen auf die non-ITT VDZ Q4W-Gruppe bedeutet. Patienten, die an Woche 6 kein Ansprechen zeigten, aber dann ein klinisches Ansprechen zu Woche 10 aufwiesen, sind laut Fachinformation zur Behandlung mit VDZ Q8W zugelassen. Dies deutet darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen mit Vedolizumab aufgrund des Wirkmechanismus ggf. erst nach einer längeren Induktionsphase als 6 Wochen erreichbar ist. Diese Daten zum Zeitverlauf des Wirkungseintritts von Vedolizumab bei Patienten mit Colitis ulcerosa fanden auch Ausdruck in der Zulassung der EMA: Die Therapie soll erst dann nicht weitergeführt werden, wenn bis Woche 10 keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind.

Der verzögerte Wirkungseintritt von Vedolizumab ist durch den Wirkmechanismus erklärbar. Vedolizumab unterbricht die über das Mukosale Adressin Zell-Adhäsions-Molekül-1 (MAdCAM-1)/ $\alpha_4\beta_7$ -vermittelte Adhäsion von Lymphozyten zielgerichtet am Endothel der Darmmukosa, indem es hochspezifisch an das Heterodimer aus α_4 -Integrin und β_7 -Integrin bindet (Soler et al., 2009). Dieses exklusive Bindungsprofil von Vedolizumab führt zu einer hochselektiven, auf das Gastrointestinalum gerichteten Immunsuppression (Soler et al., 2009; Fedyk et al., 2012). Die Wirkung von Vedolizumab, also das Abklingen der Entzündung in der Mukosa, kommt aber erst langsam und mit Verzögerung zum Tragen, wenn die Entzündung in der Darmmukosa durch das Ausbleiben neuer Entzündungszellen langsam „ausbrennt“, da bereits sich in der Darmmukosa befindliche und am Entzündungsgeschehen beteiligte Zellen nicht direkt von Vedolizumab beeinflusst werden (Takeda, 2013). So klingt die Immunreaktion zwar verzögert, dann aber nachhaltig ab. Im Gegensatz dazu werden bei TNF- α -Inhibitoren alle Zielzellen sowohl im Blut als auch in den Geweben (nicht nur in der Darmmukosa) beeinflusst und es kommt zu einer schnellwirkenden, aber unspezifischen und systemischen Immunsuppression.

Des Weiteren wurde noch die Anzahl der Patienten erhoben, die die Studie aus anderen Gründen als UE über die Zeit abbrachen.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Zeit bis zum Studienabbruch aus anderen Gründen als UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	Induktionsphase			Erhaltungsphase				
	PCB n/N (%)	VDZ n/N (%)	Behand- lungseffekt VDZ vs. PCB HR [95 %-KI]	PCB n/N (%)	VDZ Q8W n/N (%)	Behand- lungseffekt VDZ Q8W vs. PCB HR [95 %-KI]	VDZ Q4W n/N (%)	Behand- lungseffekt VDZ Q4W vs. PCB HR [95 %-KI]
Anti-TNF- α - naiv	2/76 (2,6)	3/130 (2,3)	1,06 [0,18; 6,42]	38/79 (48,1)	16/72 (22,2)	0,35 [0,19; 0,65]	17/73 (23,3)	0,39 [0,22; 0,69]
Anti-TNF- α - Versager	1/63 (1,6)	2/82 (2,4)	1,46 [0,13; 16,62]	20/38 (52,6)	17/43 (39,5)	0,73 [0,38; 1,43]	15/40 (37,5)	0,68 [0,34; 1,37]

Anti-TNF- α -naive Patienten:

Die Anzahl der Anti-TNF- α -naiven Patienten mit Studienabbruch aus anderen Gründen als UE war in der Induktionsphase gering. Zwei Patienten (2,6 %) in der Placebo-Gruppe und drei Patienten (2,3 %) in der Vedolizumab-Gruppe brachen die Studie ab. Dieser Unterschied zeigte bei Betrachtung des HR keine statistische Signifikanz. Aber in der Erhaltungsphase zeigte sich für das HR ein statistisch signifikanter Vorteil für VDZ Q8W bezüglich der Zeit bis zum Studienabbruch aus anderen Gründen als UE. Während unter Placebo 38 Patienten (48,1 %) die Studie abbrachen, waren es im VDZ Q8W-Arm nur 16 Patienten (22,2 %) (HR=0,35; 95 %-KI [0,19; 0,65]).

Anti-TNF- α -Versager

Auch die Anzahl der Anti-TNF- α -Versager mit Studienabbruch aus anderen Gründen als UE war in der Induktionsphase gering. Ein Patient (1,6 %) in der Placebo-Gruppe und zwei Patienten (2,4 %) in der Vedolizumab-Gruppe brachen die Studie ab. In der Erhaltungsphase waren es 20 Patienten (52,6 %) in der Placebo-Gruppe und 17 Patienten (39,5 %) in der VDZ Q8W-Gruppe. Dieser Unterschied zwischen Vedolizumab und Placebo war nicht signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die deutsche Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit Colitis ulcerosa legt dar, dass die Anwendung klinischer und/oder endoskopischer Aktivitätsindizes genutzt werden kann, um ein Therapieansprechen zu quantifizieren und Patientenverläufe zu objektivieren (Dignass et al., 2011). In der täglichen Routine werden diese Indizes allerdings eher selten eingesetzt. Gegenwärtig werden Krankheitsaktivitätsindizes bei Colitis ulcerosa überwiegend im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt.

Zahlreiche klinische Studien belegen, dass eine komplette Abheilung der entzündlich veränderten Mukosa im Dickdarm (die sogenannte Mukosaheilung) 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 (Dignass et al., 2011) hält deshalb fest, dass die sogenannte Mukosaheilung bei der Colitis ulcerosa eine prognostische Bedeutung hat. Somit ist eine Mukosaheilung als drittes Behandlungsziel zu definieren.

Aus diesen Gründen sind klinisches Ansprechen und Mukosaheilung klinisch relevante Endpunkte für den deutschen Versorgungsalltag.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.5 Lebensqualität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung der Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
C13006	An Woche 6 und 52 Veränderung bezogen auf die Baseline an Woche 0 a) der SF-36-Skalen „körperliche Gesundheit“ und „psychische Gesundheit“ b) des IBDQ-Gesamtscores c) des EQ-5D Utility-Scores

Die Messinstrumente zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität decken hinreichend auch den vom G-BA als patientenrelevant eingestuften Endpunkt Schmerz ab. Der krankheitsspezifische IBDQ erfasst abdominale Schmerzen, auch der generische EQ-5D fragt Schmerzen und körperliche Beschwerden ab. Der generische SF-36 erfasst innerhalb der Dimension „körperliche Schmerzen“ das Ausmaß an Schmerzen und den Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit, sowohl im Haus als auch außerhalb des Hauses. Der Skalenwert der körperlichen Summenskala des SF-36 mit den Komponenten für körperliche Gesundheit wird sogar durch Angaben zur Schmerzintensität getrieben. In der Analyse von (Ellert und Kurth, 2004) zeigte sich für Deutschland eine Korrelation von 0,76-0,82 zwischen der körperlichen Summenskala und der Subskala Schmerz.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C13006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Lebensqualität wird als niedrig bewertet. Auf Studien- und Endpunktebene liegen keine Aspekte vor, die ein höheres Verzerrungspotenzial vermuten lassen, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber verblindet. In der Induktionsphase basierte die ITT-Population auf allen randomisierten Patienten in Kohorte 1. In der Erhaltungsphase basierte die ITT-Population auf allen Patienten, die in der Induktionsphase Vedolizumab erhielten (unabhängig davon, ob sie Kohorte 1 oder Kohorte 2 zugeordnet waren) und ein klinisches Ansprechen (Definition laut Studienprotokoll) an Woche 6 aufwiesen und daher für die doppelblinde Erhaltungsphase mit entweder Placebo oder Vedolizumab achtwöchentlich (VDZ Q8W) oder Vedolizumab vierwöchentlich (VDZ Q4W) randomisiert wurden. Aus der Definition der ITT-Population in der Erhaltungsphase ergibt sich, dass die Placebo-Patienten dieser Studienphase in der Induktionsphase mit Vedolizumab behandelt wurden. Die Vedolizumab-Exposition während der Induktionsphase führt nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Lebensqualität aus RCT für die Anti-TNF- α -Naiven mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Induktionsphase			Erhaltungsphase		
		PCB	VDZ	PCB	VDZ Q8W	VDZ Q4W
SF-36 körperliche Gesundheit ^a	n	73	126	38	52	55
	Baseline (SE)	40,9 (0,92)	41,5 (0,67)	40,6 (1,46)	40,7 (1,06)	40,1 (0,99)
	Endwert (SE)	41,7 (1,01)	45,8 (0,69)	46,1 (1,33)	49,5 (1,00)	49,3 (1,04)
	Differenz (SE)	0,7 (0,73)	4,4 (0,56)	5,6 (1,18)	9,0 (1,00)	9,0 (0,98)
	Hedges' g [95 % KI] ⁺		0,59 [0,29; 0,88]		0,47 [0,04; 0,89]	0,46 [0,04; 0,88]
SF-36 psychische Gesundheit ^a	n	73	126	38	52	55
	Baseline (SE)	39,1 (1,40)	37,6 (0,94)	40,4 (1,78)	41,0 (1,51)	36,7 (1,41)
	Endwert (SE)	37,7 (1,33)	43,3 (0,93)	43,7 (1,84)	50,0 (1,51)	48,3 (1,25)
	Differenz (SE)	-1,0 (1,04)	5,5 (0,79)	4,1 (1,61)	10,2 (1,38)	9,9 (1,35)
	Hedges' g [95 % KI] ⁺		0,73 [0,43; 1,03]		0,61 [0,18; 1,04]	0,58 [0,15; 1,00]
IBDQ Gesamtscore ^a	n	73	126	38	52	55
	Baseline (SE)	130,1 (3,75)	124,0 (3,02)	124,9 (5,45)	129,7 (4,70)	118,6 (4,29)
	Endwert (SE)	134,7 (4,61)	157,4 (3,39)	162,3 (6,10)	183,5 (4,06)	180,9 (4,47)
	Differenz (SE)	6,1 (3,85)	32,6 (2,93)	37,8 (5,19)	57,8 (4,46)	58,2 (4,34)
	Hedges' g [95 % KI] ⁺		0,80 [0,50; 1,10]		0,62 [0,19; 1,05]	0,63 [0,21; 1,05]
EQ-5D Utility Score ^b	n	73	126	38	51	55
	Baseline (SE)	7,6 (0,20)	7,6 (0,14)	7,2 (0,21)	7,2 (0,18)	7,6 (0,19)
	Endwert (SE)	7,5 (0,20)	6,9 (0,13)	6,5 (0,21)	6,2 (0,18)	6,3 (0,20)
	Differenz (SE)	-0,1 (0,14)	-0,7 (0,11)	-0,8 (0,22)	-1,1 (0,19)	-1,2 (0,18)
	Hedges' g [95 % KI] ⁺		-0,49 [-0,78; -0,20]		-0,22 [-0,64; 0,20]	-0,30 [-0,71; 0,12]
^a höhere Werte bedeuten höhere Lebensqualität; ^b niedrigere Werte bedeuten höhere Lebensqualität ⁺ Behandlungseffekt VDZ vs. PCB						

Anti-TNF- α -naive Patienten

In der Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten zeigten sich in fast allen erhobenen Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Erhaltungsphase signifikante Vorteile für Vedolizumab gegenüber Placebo bezüglich der absoluten Änderung gegenüber der Baseline. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird das Hedges' g herangezogen. Der Score „körperliche Gesundheit“ des SF-36, der maßgeblich durch die Komponente Schmerz beeinflusst ist, ergab ein Hedges' g von 0,59 [0,29; 0,88] in der Induktionsphase und von 0,47 [0,04; 0,89] in der Erhaltungsphase. Für erstere lag das Konfidenzintervall somit komplett oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 und damit in einem klinisch relevanten Bereich. Gleiches gilt für den Score „psychische Gesundheit“, hier waren die entsprechenden Hedges' g-Werte 0,73 [0,43; 1,03] in der Induktionsphase und 0,61 [0,18; 1,04] in der Erhaltungsphase. Auch beim IBDQ-Gesamtscore ergibt sich ein ähnliches Bild: ein mittelgroßer Effekt (Hedges' g) von 0,80 [0,50; 1,10] in der Induktionsphase sowie ein signifikanter Effekt von 0,62 [0,19; 1,05] in der Erhaltungsphase. Hier zeigte sich zudem in der vierwöchigen Dosierung der Effekt von 0,63 mit dem komplett oberhalb von 0,2 liegenden 95 %-KI von [0,21; 1,05]. Für den EQ-5D-Effekt in der Induktionsphase (Hedges' g -0,49 [-0,78; -0,20]) kann ebenfalls von einem klinisch relevanten Effekt gesprochen werden.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Lebensqualität aus RCT für die Anti-TNF- α -Versager mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Induktionsphase			Erhaltungsphase		
		PCB	VDZ	PCB	VDZ Q8W	VDZ Q4W
SF-36 körperliche Gesundheit ^a	n	62	80	15	23	24
	Baseline (SE)	40,0 (1,16)	40,8 (0,89)	40,0 (2,22)	42,5 (1,72)	39,3 (1,66)
	Endwert (SE)	41,8 (1,25)	45,2 (0,88)	43,1 (2,40)	51,7 (1,31)	47,5 (1,96)
	Differenz (SE)	1,6 (0,85)	4,5 (0,75)	2,8 (1,80)	10,0 (1,47)	7,6 (1,43)
	Hedges' g [95 % KI]		0,43 [0,09; 0,77]		1,00 [0,31; 1,70]	0,67 [0,01; 1,34]
SF-36 psychische Gesundheit ^a	n	62	80	15	23	24
	Baseline (SE)	38,9 (1,48)	41,5 (1,13)	40,7 (3,65)	39,9 (2,51)	38,8 (2,29)
	Endwert (SE)	39,2 (1,54)	43,1 (1,34)	42,1 (3,58)	50,1 (2,17)	48,3 (1,90)
	Differenz (SE)	-0,1 (1,22)	2,0 (1,07)	1,9 (2,36)	10,4 (1,91)	9,1 (1,87)
	Hedges' g [95 % KI]		0,22 [-0,11; 0,55]		0,91 [0,22; 1,59]	0,77 [0,10; 1,44]
IBDQ Gesamtscore ^a	n	62	80	15	23	24
	Baseline (SE)	122,6 (4,33)	125,3 (3,55)	134,4 (10,36)	131,8 (7,44)	126,8 (6,83)
	Endwert (SE)	134,9 (4,62)	149,1 (4,66)	151,5 (13,41)	189,9 (5,62)	184,6 (7,05)
	Differenz (SE)	11,8 (4,20)	24,2 (3,69)	19,1 (8,44)	58,7 (6,81)	56,0 (6,67)
	Hedges' g [95 % KI]		0,37 [0,04; 0,71]		1,19 [0,48; 1,90]	1,11 [0,41; 1,80]
EQ-5D Utility Score ^b	n	62	80	15	22	24
	Baseline (SE)	7,4 (0,17)	7,2 (0,17)	7,7 (0,39)	7,3 (0,30)	7,6 (0,26)
	Endwert (SE)	7,4 (0,20)	7,0 (0,17)	7,3 (0,50)	6,1 (0,24)	6,1 (0,40)
	Differenz (SE)	0,1 (0,17)	-0,3 (0,15)	-0,2 (0,42)	-1,3 (0,35)	-1,4 (0,33)
	Hedges' g [95 % KI]		-0,30 [-0,63; 0,04]		-0,66 [-1,33; 0,02]	-0,73 [-1,39; -0,06]
^a höhere Werte bedeuten höhere Lebensqualität; ^b niedrigere Werte bedeuten höhere Lebensqualität ⁺ Behandlungseffekt VDZ vs. PCB						

Anti-TNF- α -Versager

Für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager ergab sich ein ähnlich positives Bild hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Sowohl der SF-36 Score „körperliche Gesundheit“ mit einem statistisch signifikanten Hedges' g von 0,43 [0,09; 0,77] in der Induktion und einem klinisch relevanten Hedges' g von 1,00 [0,31; 1,70] in der Erhaltungsphase als auch der IBDQ-Gesamtscore (Hedges' g 0,37 [0,04; 0,71] in der Induktionsphase und 1,19 [0,48; 1,90] in der Erhaltungsphase) zeigten Vorteile für Vedolizumab. Der Score „psychische Gesundheit“ erwies sich als klinisch relevant besser unter Vedolizumab in der Erhaltungsphase (Hedges' g 0,91 [0,22; 1,59]). Der EQ-5D in der Erhaltungsphase war in der Vedolizumab-Dosierung Q4W statistisch signifikant stärker reduziert als bei Placebo (Hedges' g -0,73 [-1,39; -0,06]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa ist eine chronische Erkrankung mit vielen Auswirkungen auf den Patienten. Die negativen psychosozialen Konsequenzen der Erkrankung nehmen mit der Schwere der Erkrankung zu, wobei die Lebensqualität der Patienten vor allem durch eine hohe Krankheitsaktivität beeinträchtigt wird (Dignass et al., 2011). Die deutsche Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit Colitis ulcerosa empfiehlt, dass die krankheitsbezogene Lebensqualität bei ärztlichen Konsultationen erfragt und in der Therapie berücksichtigt werden sollen. Deshalb hat der Endpunkt Lebensqualität hohe Relevanz für den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
C13006	Anteil an Patienten a) an Woche 6 bzw. 52 mit mindestens einem UE (Gesamtrate, Definition gemäß § 3 Abs. 6 GCP-V). b) an Woche 6 bzw. 52 mit mindestens einem schweren UE (definiert als „Unfähigkeit, tägliche Aktivitäten auszuführen“, gemäß Einschätzung durch den Prüfarzt) c) an Woche 6 bzw. 52 mit mindestens einem schwerwiegenden UE (definiert gemäß § 3 Abs. 8 GCP-V) d) an Woche 6 bzw. 52 mit mindestens einer Infektion (Systemorganklasse (SOC) „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) e) an Woche 6 bzw. 52 mit positivem Befund auf humane Antihuman-Antikörper (HAHA) f) an Woche 6 bzw. 52 mit einem UE, das zum Tod führte g) an Woche 6 bzw. 52 mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte h) an Woche 52 mit UE nach Bevorzugtem Term (Preferred Term, PT), die in mindestens einem Arm bei mindestens 3 % der Patienten auftraten. Alle unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), Version 14.0, kodiert.

Die Intensität eines UE wurde vom Prüfarzt durch eine der drei Kategorien „mild“ („Wahrnehmung des Anzeichens oder Symptoms, aber leicht toleriert“), „moderat“ („Unbehagen groß genug, um Störungen der täglichen Aktivitäten zu verursachen“) und „schwer“ („Unfähigkeit, tägliche Aktivitäten auszuführen“) bestimmt. In der Operationalisierung der schweren UE (Operationalisierung b) wurden nur Ereignisse der dritten Kategorie berücksichtigt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C13006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. Auf Studien- und Endpunktebene lagen keine Aspekte vor, die ein höheres Verzerrungspotenzial vermuten lassen, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber verblindet. Die Analysen basieren auf einer Safety Population. In der Induktionsphase basierte die Safety Population auf allen Patienten in Kohorte 1 und 2, die mindestens eine Studienmedikation in der Induktionsphase (Woche 0-6) erhielten. In der Erhaltungsphase basierte die Safety Population auf allen Patienten, die mindestens eine Studienmedikation in der Studie erhielten. Die Patienten in der Safety Population wurden entsprechend ihrer erhaltenen Dosis ausgewertet.

In der Induktionsphase sind für diesen Endpunkt somit auch Patienten der Kohorte 2 berücksichtigt worden, die offen mit Vedolizumab behandelt wurden. In der Erhaltungsphase finden sich auf Placebo-Seite einerseits diejenigen Patienten, die schon in der Induktionsphase zum Placebo-Arm randomisiert wurden, andererseits die Vedolizumab-Responder der Induktionsphase, die für die Erhaltungsphase zum Placebo-Arm randomisiert wurden. Die Vedolizumab-Seite der Erhaltungsphase ist dagegen mit den Armen VDZ Q8W und VDZ Q4W (Induktions-Responder) und dem offenen VDZ Q4W-Arm (Non-Responder) besetzt. Die teilweise unverblindete Gabe von Vedolizumab führt nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial, da die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse in klinischen Studien unabhängig von einer möglichen Kausalität mit der Studienmedikation erfolgt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Vedolizumab unterscheidet sich von den bisher zugelassenen Biologika in der Indikation Colitis ulcerosa durch einen neuartigen und nicht-systemischen Wirkmechanismus. Das therapeutische Ziel-Integrin von Vedolizumab, $\alpha_4\beta_7$ -Integrin, ist darmselektiv, da es das Homing von darmgerichteten Lymphozyten vermittelt. Durch die Blockade von $\alpha_4\beta_7$ -Integrin wird der pathophysiologische Mechanismus der Colitis ulcerosa unterbrochen. Vor dem Hintergrund dieses darmselektiven Wirkmechanismus von Vedolizumab ist ein gegenüber den anderen in der Indikation Colitis ulcerosa eingesetzten systemisch wirksamen Substanzen, einschließlich den Glukokortikoiden, Thiopurinen und TNF- α -Inhibitoren, verbessertes Nebenwirkungsprofil zu erwarten, was sich durch das Ausbleiben schwerwiegender Infektionen und maliger Erkrankungen sowie durch vorwiegend nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen auszeichnet. Im Folgenden wird das Nebenwirkungsprofil von Vedolizumab, das sich in der Zulassungsstudie C13006 gezeigt hat, gegenüber Placebo dargestellt, um eine konservative Bewertung dessen zu ermöglichen.

Zunächst wird für die beiden Patientenpopulationen jeweils die Gesamtrate der UE, der schweren und schwerwiegenden UE sowie der UE, die zum Studienabbruch geführt hatten, dargestellt, unterteilt nach Induktionsphase und gesamte Studiendauer. Die detaillierte Diskussion der aufgetretenen Nebenwirkungen hinsichtlich der Schwerwiegendheit und des daraus resultierenden Studienabbruchs findet sich jeweils im Anschluss daran.

Anti-TNF- α -naive Patienten

In der folgenden Tabelle 4-46 werden zunächst die zusammengefassten Kategorien von UE für die Induktionsphase dargestellt, gefolgt von der Darstellung der SUE nach SOC.

Tabelle 4-46: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen der Anti-TNF- α -naiven Patienten während der Induktionsphase (Woche 0-6) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Operationalisierung	PCB n/N (%)	VDZ n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ vs. PCB RR [95 % KI], p-Wert OR [95 % KI], p-Wert RD [95 % KI], p-Wert
Gesamtrate UE	29/76 (38,2)	149/388 (38,4)	1,01 [0,74; 1,38], 0,9681 1,01 [0,61; 1,68], 0,9681 0,00 [-0,12; 0,12], 0,9680
Schwere UE	3/76 (3,9)	10/388 (2,6)	0,65 [0,18; 2,32], 0,5095 0,64 [0,17; 2,40], 0,5113 -0,01 [-0,06; 0,03], 0,5639
Schwerwiegende UE	8/76 (10,5)	11/388 (2,8)	0,27 [0,11; 0,65], 0,0034 0,25 [0,10; 0,64], 0,0039 -0,08 [-0,15; -0,01], 0,0336
Infektionen	8/76 (10,5)	43/388 (11,1)	1,05 [0,52; 2,15], 0,8875 1,06 [0,48; 2,35], 0,8873 0,01 [-0,07; 0,08], 0,8856
Neutralisierende Antikörper (positiver HAHA-Befund)	2/76 (2,6)	10/388 (2,6)	0,98 [0,22; 4,38], 0,9783 0,98 [0,21; 4,56], 0,9783 0,00 [-0,04; 0,04], 0,9784
UE, die zum Tode führen	0/76 (0,0)	1/388 (0,3)	0,59 [0,02; 14,37], 0,7465 0,59 [0,02; 14,68], 0,7491 0,00 [-0,02; 0,02], 0,7900
UE mit Therapieabbruch	3/76 (3,9)	5/388 (1,3)	0,33 [0,08; 1,34], 0,1197 0,32 [0,07; 1,36], 0,1219 -0,03 [-0,07; 0,02], 0,2489

Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse, Infektionen, Neutralisierende Antikörper, Todesfälle sowie Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ergaben sich für die Population der Anti-TNF- α -Naiven in der Induktionsphase keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -Naiven zeigte sich in der Induktionsphase der Studie C13006 für das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil von Vedolizumab gegenüber Placebo (RR 0,27 [0,11; 0,65], p=0,0034). Der Anteil der Patienten mit SUE lag bei 2,8 % im Vedolizumab-Arm und bei 10,5 % im Placebo-Arm. Eine genauere Analyse dieser Ereignisse zeigt, dass dieser Unterschied vor

allem auf Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (7,9 % Placebo vs. 1,8 % für Vedolizumab) und hier insbesondere auf die Colitis ulcerosa (6,6 % vs. 1,8 %) zurückzuführen ist.

Ein Patient aus Kohorte 2 verstarb während der Induktionsphase 14 Tage nach einmaliger Infusion von Vedolizumab an einer Arteriosklerose der Koronararterien. Der Patient wies eine positive Anamnese für ischämische Herzerkrankung auf, die Todesursache wurde mittels Obduktion als „diffuse multifokale Kardiosklerose“ bestimmt. Der Prüfarzt vermutete keinen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation.

In Tabelle 4-47 werden die bis Woche 6 aufgetretenen SUE nach Systemorganklasse (SOC) dargestellt.

Tabelle 4-47: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse je Systemorganklasse bei Anti-TNF- α -naiven Patienten in der Induktionsphase (Woche 0-6)

Systemorganklasse	PCB n (%) N=76	VDZ(kombiniert) n (%) N=388
Patienten mit mindestens einem SUE	8 (11)	11 (3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (8)	7 (2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (3)	2 (<1)
Untersuchungen	1 (1)	1 (<1)
Herzerkrankungen	0	1 (<1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	1 (<1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0	1 (<1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1)	0

In der Patientengruppe der Anti-TNF- α -naiven Patienten wurden während der Induktionsphase nicht-schwerwiegende Infektionen der oberen Atemwege (ein Fall unter PCB (1 %) und zehn Fälle unter VDZ (3 %)), Nasopharyngitis (ein Fall unter PCB (1 %) und neun Fälle unter VDZ (2 %)) sowie Grippe (kein Fall unter PCB, neun Fälle unter VDZ (2 %)) beobachtet, die alle einen nicht-schwerwiegenden Verlauf zeigten. Des Weiteren traten unter der SOC Erkrankungen des Nervensystems vor allem Kopfschmerzen (Kopfschmerzen (ein Fall unter PCB (1 %), 26 Fälle unter VDZ (7 %)) und Schwindel (kein Fall unter PCB, sieben Fälle unter VDZ (2 %)) auf, die ebenfalls nicht-schwerwiegend verliefen. Aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sind insbesondere das Auftreten von Colitis ulcerosa (sechs Fälle unter PCB (8 %) und acht Fälle unter VDZ (2 %)) sowie Übelkeit (zwei Fälle unter PCB (3 %) und zehn Fälle unter VDZ (3 %) zu nennen. Da es sich bei der Colitis ulcerosa um die Grunderkrankung der Patienten handelt, für die Vedolizumab eingesetzt wird, ist die Häufung dieses Ereignisses im Placebo-Arm als Abbild der Wirksamkeit von Vedolizumab zu bewerten. Von den im Placebo-Arm aufgetretenen sechs Fällen von Colitis ulcerosa war in fünf Fällen ein schwerwiegender Verlauf (7 % der PCB-Patienten) zu beobachten und in drei Fällen führte dieses Ereignis im Placebo-Arm zum Studienabbruch (4 % im PCB-Arm). Unter Vedolizumab nahmen von den aufgetretenen acht Fällen von

Colitis ulcerosa sieben einen schwerwiegenden Verlauf (2 % im VDZ-Arm), bei einem Patienten führte dieses Ereignis zum Studienabbruch (<1 % im VDZ-Arm). Weitere unerwünschte Ereignisse in der Induktionsphase der C13006 waren Anämie (drei Fälle bzw. 4 % unter PCB, zwölf Fälle bzw. 3 % unter VDZ), Arthralgie (0 unter PCB, acht Fälle (2 % unter VDZ) und Husten (ein Fall bzw. 1 % unter PCB, acht Fälle bzw. 2 % unter VDZ. Diese waren ebenfalls alle nicht schwerwiegend in ihrem Verlauf.

In Tabelle 4-48 werden die zusammengefassten Kategorien von UE für die gesamte Studiendauer dargestellt.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse aus RCT der Anti-TNF- α -naiven Patienten während der gesamten Studienphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 0-66)

Operationalisierung	PCB n/N (%)	VDZ n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ vs. PCB RR [95 % KI], p OR [95 % KI], p RD [95 % KI], p
Gesamtrate UE	121/155 (78,1)	228/309 (73,8)	0,95 [0,85; 1,05], 0,3004 0,79 [0,50; 1,25], 0,3147 -0,04 [-0,12; 0,04], 0,3038
Schwere UE	16/155 (10,3)	23/309 (7,4)	0,72 [0,39; 1,3247], 0,2920 0,70 [0,36; 1,3646], 0,2938 -0,03 [-0,08; 0,03], 0,3147
Schwerwiegende UE	26/155 (16,8)	28/309 (9,1)	0,54 [0,33; 0,89], 0,0153 0,49 [0,28; 0,88], 0,0160 -0,08 [-0,14; -0,01], 0,0240
Infektionen	51/155 (32,9)	116/309 (37,5)	1,14 [0,87; 1,49], 0,3329 1,23 [0,82; 1,84], 0,3266 0,05 [-0,05; 0,14], 0,3210
Neutralisierende Antikörper (positiver HAHA-Befund)	16/155 (10,3)	9/309 (2,9)	0,28 [0,13; 0,62], 0,0018 0,26 [0,11; 0,60], 0,0017 -0,07 [-0,13; -0,02], 0,0048
UE, die zum Tode führen	0/155 (0,0)	1/309 (0,3)	1,51 [0,06; 36,79], 0,8013 1,51 [0,06; 37,34], 0,8004 0,00 [-0,01; 0,01], 0,5897
UE mit Therapieabbruch	21/155 (13,5)	16/309 (5,2)	0,38 [0,21; 0,71], 0,0024 0,35 [0,18; 0,69], 0,0024 -0,08 [-0,14; -0,02], 0,0056

In der kumulierten Betrachtung der unerwünschten Ereignisse der Induktions- und der Erhaltungsphase zeigten sich in der Teilpopulation der Anti-TNF- α -naiven Patienten bezüglich unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse, der Todesfälle und Infektionen ähnliche Raten in den Behandlungsarmen.

Auf den einen in der Induktionsphase der Studie C13006 aufgetretenen Todesfall wurde bereits zuvor eingegangen.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, zeigte sich für die Population der Anti-TNF- α -Naiven ein statistisch signifikanter Vorteil von Vedolizumab gegenüber Placebo (5,2 % vs. 13,5 %; RR 0,38 [0,21; 0,71], $p=0,0024$). Die Abbruchgründe waren für beide Behandlungsgruppen hauptsächlich Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, insbesondere Colitis ulcerosa mit 3,2 % unter Vedolizumab vs. 10,3 % unter Placebo.

Ebenfalls zeigte sich ein Vorteil für Vedolizumab bezüglich des Auftretens von SUE (9,1 % unter VDZ vs. 16,8 % unter PCB; RR 0,54 [0,33; 0,89], $p=0,0153$). Hier waren nach den gastrointestinalen Störungen (8,4 % vs. 5,5 %) die Infektionen (1,3 % unter VDZ vs. 4,5 % unter Placebo) die häufigsten Ereignisse. In der nachfolgenden Tabelle 4-49 findet sich eine genaue Aufstellung der SUE nach Systemorganklasse.

Des Weiteren ergab sich für Vedolizumab eine statistisch signifikant niedrigere Rate an Patienten mit neutralisierenden Antikörpern (positivem humanen Antihuman-Antikörper (HAHA)-Befund) (2,9 % unter Vedolizumab Q8W vs. 10,3 % unter Placebo; RR 0,28 [0,13; 0,62], $p=0,0018$). Die hohe Rate im Placebo-Arm ist auf die Induktionsbehandlung mit Vedolizumab auch bei den Patienten, die für die Remissionserhaltung auf Placebo randomisiert wurden, zurückzuführen. Für diese ergab sich ein Wert von 16,5 %, während alle anderen Arme zwischen 2,7 % (VDZ Q4W ITT) und 3,9 % (PCB/PCB) lagen. Die Erklärung für diesen Befund liegt in der Tatsache begründet, dass die VDZ/PCB-Patienten (Erhaltungsphase ITT Placebo) während der Induktionsphase zwei Vedolizumab-Infusionen erhalten hatten und danach nur noch Placebo. Die Rate an neutralisierenden Antikörpern ist aber immer dann am größten, wenn ein Antikörper nur wenige Male angewendet wird. Dies wurde in einer Studie mit verschiedenen Adalimumab-Injektionsschemata gezeigt (Karmiris et al., 2009), wo genau solche Patienten einen höheren Anteil an neutralisierenden Antikörpern hatten, die niedrige Talspiegel aufwiesen und die Behandlung frühzeitig abgebrochen hatten. Wird ein Antikörper hingegen länger und kontinuierlich angewandt, kommt es oft zur immunologischen Toleranz, und es treten kaum noch oder nur wenige neutralisierende Antikörper auf. Deshalb wird zur Minimierung der Rate von neutralisierenden Antikörpern eine kontinuierliche Gabe (und keine episodische) von Antikörpern empfohlen (Ordas et al., 2012). Diese Empfehlung wurde durch eine weitere Studie gestützt, in der gezeigt wurde, dass kontinuierliche Gabe von Antikörpern eine geringere Rate von infusionsbedingten Reaktionen zeigt als dies mit kurzer episodischer Gabe der Fall ist (Maser et al., 2006)). Weiterhin treten solche neutralisierenden Antikörper oft erst Wochen nach der Gabe des Immunogens auf bzw. sind noch lange nach Gabe von TNF- α -Inhibitoren nachweisbar (van Schouwenburg et al., 2013).

Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die während der gesamten Studiendauer (Woche 0-66) in der Population der Anti-TNF- α -Naiven dokumentiert wurden, sind im Folgenden nach Systemorganklasse dargestellt.

Tabelle 4-49: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse je Systemorganklasse bei Anti-TNF- α -naiven Patienten während der gesamten Studienphase (Woche 0-66)

Systemorganklasse	PCB n (%) N=155	VDZ n (%) N=309
Patienten mit mindestens einem SUE	26 (17)	28 (9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (8)	17 (6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (5)	4 (1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	2 (<1)
Untersuchungen	3 (2)	1 (<1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (1)	1 (<1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	2 (1)	1 (<1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (<1)	1 (<1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (<1)	1 (<1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	1 (<1)	1 (<1)
Herzerkrankungen	0	1 (<1)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	1 (<1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0	1 (<1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (<1)	0
Gefäßerkrankungen	1 (<1)	0

Ein Patient wird jeweils nur einmal in berücksichtigt in jeder Systemorganklasse

Bei Betrachtung der gesamten Studiendauer bestätigten sich die in der Induktionsphase erfassten Inzidenzen unerwünschter Ereignisse. Am häufigsten wurden Fälle der Grunderkrankung Colitis ulcerosa dokumentiert (35 Fälle bzw. 23 % unter PCB, 36 Fälle bzw. 12 % unter VDZ), wovon unter PCB zehn Fälle (6 %) einen schwerwiegenden Verlauf aufwiesen und dieses UE bei 16 Patienten (10 %) zum Studienabbruch führte. Unter VDZ waren 16 Fälle der als UE dokumentierten Colitis ulcerosa (5 %) in ihrem Verlauf schwerwiegend und bei zehn Patienten (3 %) führte dieses UE zum Studienabbruch. Wie oben ausgeführt, ist dieser Vorteil zugunsten von Vedolizumab eher als Ausdruck der Wirksamkeit denn als günstigeres Sicherheitsprofil zu werten: Das Auftreten von Exazerbationen der Colitis ulcerosa wird unter Vedolizumab signifikant reduziert. Weitere häufige Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts waren Bauchschmerzen (fünf Fälle bzw. 3 % unter PCB, 20 Fälle bzw. 6 % unter VDZ), Übelkeit (zehn Fälle bzw. 6 % unter PCB, 16 Fälle bzw. 5 % unter VDZ) und Erbrechen (zwei Fälle bzw. 1 % unter PCB, elf Fälle bzw. 4 % unter VDZ). Hierbei handelte es sich um nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Ein weiteres nennenswert häufig aufgetretenes UE ist die Anämie (10 Fälle bzw. 6 % unter PCB, 23 Fälle bzw. 7 % unter VDZ), die bei zwei Patienten im PCB-Arm (1 %) als schwerwiegend eingestuft worden ist und bei einem Patienten (<1 %) zum Studienabbruch geführt hatte. Im Vedolizumab-Arm war von den 23 Fällen von Anämie einer schwerwiegend (<1 %) und kein

Patient unter Vedolizumab brach aufgrund der Anämie die Studie ab. In der Studie C13006 traten nur sehr wenige Fälle maligner oder benigner Neubildungen auf: Zwei Patienten entwickelten unter Vedolizumab Hautwarzen (<1 %). Je ein Patient entwickelte unter Vedolizumab und Placebo ein Kolonkarzinom (je <1 %), was bei dem Patienten im Placebo-Arm zum Studienabbruch führte. Außerdem traten ein Fall eines Rektal-Adenoms und ein Fall eines Lipoms unter Vedolizumab auf und ein Patient unter Placebo entwickelte ein Kolonadenom. Unter den weiteren SOC traten insbesondere die UE Kopfschmerzen, Schwindel, Rückenschmerzen, Schmerzen der Extremitäten, Arthralgie, Müdigkeit, Asthenie, Fieber, Husten und Oropharyngeale Schmerzen auf, die ebenfalls durchweg einen nicht-schwerwiegenden Verlauf aufwiesen.

In Tabelle 4-50 sind die häufigen UE für die Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten nochmals anhand der jeweiligen Effektmaße dargestellt.

Für das unerwünschte Ereignis Colitis ulcerosa bestätigte sich das häufigere Auftreten unter Placebo, es konnte diesbezüglich statistisch signifikanter Vorteil von Vedolizumab gegenüber Placebo ermittelt werden (11,7 % vs. 22,6 %; RR 0,52 [0,34; 0,79], $p=0,0022$). Wie bereits zuvor ausgeführt wurde, handelt es sich hierbei um die Grunderkrankung der Patienten. Dieser für Vedolizumab gezeigte Vorteil in Bezug auf Exazerbationen der Colitis ulcerosa ist demnach weniger als Vorteil in Bezug auf das Nebenwirkungsprofil, sondern mehr als Ausdruck der Wirksamkeit von Vedolizumab zu bewerten: Das Auftreten von Exazerbationen der Colitis ulcerosa wird unter Vedolizumab signifikant reduziert.

Für die weiteren häufigen unerwünschten Ereignisse, die in mindestens einem Arm bei mindestens 3 % der Patienten auftraten, zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse zwischen dem Vedolizumab- und dem Placebo-Arm.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse bei den Anti-TNF- α -naiven Patienten, die in mindestens einem Arm bei mindestens 3 % der Patienten auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Unerwünschtes Ereignis (Preferred Term)	PCB n/N (%)	VDZ n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ vs. PCB RR [95 % KI], p OR [95 % KI], p RD [95 % KI], p
Colitis ulcerosa	35/155 (22,6)	36/309 (11,7)	0,52 [0,34; 0,79], 0,0022 0,45 [0,27; 0,75], 0,0024 -0,11 [-0,18; -0,03], 0,0042
Kopfschmerzen	9/155 (5,8)	33/309 (10,7)	1,84 [0,90; 3,75], 0,0932 1,94 [0,90; 4,16], 0,0892 0,05 [0,00; 0,10], 0,0581
Nasopharyngitis	11/155 (7,1)	26/309 (8,4)	1,19 [0,60; 2,34], 0,6226 1,20 [0,58; 2,50], 0,6216 0,01 [-0,04; 0,06], 0,6120
Infektion der oberen Atemwege	11/155 (7,1)	24/309 (7,8)	1,09 [0,55; 2,18], 0,7968 1,10 [0,53; 2,31], 0,7966 0,01 [-0,04; 0,06], 0,7938
Anämie	10/155 (6,5)	23/309 (7,4)	1,15 [0,56; 2,36], 0,6958 1,17 [0,54; 2,52], 0,6953 0,01 [-0,04; 0,06], 0,6886
Arthralgie	9/155 (5,8)	22/309 (7,1)	1,23 [0,58; 2,60], 0,5947 1,24 [0,56; 2,77], 0,5937 0,01 [-0,03; 0,06], 0,5812
Bauchschmerzen	5/155 (3,2)	20/309 (6,5)	2,01 [0,77; 5,24], 0,1554 2,08 [0,76; 5,64], 0,1521 0,03 [-0,01; 0,07], 0,1033
Übelkeit	10/155 (6,5)	16/309 (5,2)	0,80 [0,37; 1,73], 0,5737 0,79 [0,35; 1,79], 0,5744 -0,01 [-0,06; 0,03], 0,5865
Grippe	4/155 (2,6)	15/309 (4,9)	1,88 [0,64; 5,57], 0,2541 1,93 [0,63; 5,90], 0,2515 0,02 [-0,01; 0,06], 0,1978
Husten	7/155 (4,5)	14/309 (4,5)	1,00 [0,41; 2,43], 0,9943 1,00 [0,40; 2,54], 0,9943 0,00 [-0,04; 0,04], 0,9943
Erbrechen	2/155 (1,3)	11/309 (3,6)	2,76 [0,62; 12,29], 0,1831 2,82 [0,62; 12,90], 0,1805 0,02 [0,00; 0,05], 0,1026
Rückenschmerzen	3/155 (1,9)	10/309 (3,2)	1,67 [0,47; 5,99], 0,4297 1,69 [0,46; 6,25], 0,4283 0,01 [-0,02; 0,04], 0,3846
Hypertension	3/155 (1,9)	10/309 (3,2)	1,67 [0,47; 5,99], 0,4297 1,69 [0,46; 6,25], 0,4283 0,01 [-0,02; 0,04], 0,3846

Anti-TNF- α -Versager

Im Folgenden werden die zusammengefassten Kategorien von UE für die Anti-TNF- α -Versager für die Induktionsphase dargestellt, gefolgt von der Darstellung der aufgetretenen SUE nach SOC.

Tabelle 4-51: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen der Anti-TNF- α -Versager während der Induktionsphase (Woche 0-6) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Operationalisierung	PCB n/N (%)	VDZ n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ vs. PCB RR [95 % KI], p-Wert OR [95 % KI], p-Wert RD [95 % KI], p-Wert
Gesamtrate UE	39/63 (61,9)	164/304 (53,9)	0,87 [0,70; 1,09], 0,2199 0,72 [0,41; 1,26], 0,2488 -0,08 [-0,21; 0,05], 0,2387
Schwere UE	4/63 (6,3)	12/304 (3,9)	0,62 [0,21; 1,87], 0,3965 0,61 [0,19; 1,94], 0,3999 -0,02 [-0,09; 0,04], 0,4625
Schwerwiegende UE	3/63 (4,8)	12/304 (3,9)	0,83 [0,24; 2,85], 0,7660 0,82 [0,23; 3,00], 0,7667 -0,01 [-0,07; 0,05], 0,7793
Infektionen	13/63 (20,6)	51/304 (16,8)	0,81 [0,47; 1,40], 0,4567 0,78 [0,39; 1,53], 0,4635 -0,04 [-0,15; 0,07], 0,4854
Neutralisierende Antikörper (positiver HAHA-Befund)	1/63 (1,6)	9/304 (3,0)	1,87 [0,24; 14,46], 0,5508 1,89 [0,24; 15,20], 0,5489 0,01 [-0,02; 0,05], 0,4581
UE, die zum Tode führen.	0/63 (0,0)	0/304	nicht berechenbar
UE mit Therapieabbruch	2/63 (3,2)	3/304 (1,0)	0,31 [0,05; 1,82], 0,1953 0,30 [0,05; 1,86], 0,1973 -0,02 [-0,07; 0,02], 0,3374

Für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager zeigten sich in der Induktionsphase bezüglich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, der Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse sowie der Gesamtrate SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Vedolizumab und Placebo. Auch die Gesamtrate der Infektionen, die Rate der neutralisierende Antikörper (positiven HAHA-Befunde) und der Studienabbrüche war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Todesfälle traten in dieser Population nicht auf.

Die nachfolgende Tabelle 4-52 listet die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der Induktionsbehandlung (Woche 0-6) nach Systemorganklasse auf.

Tabelle 4-52: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse je Systemorganklasse bei Anti-TNF- α -Versagern in der Induktionsphase (Woche 0-6)

Systemorganklasse	PCB n (%) N=63	VDZ n (%) N=304
Patienten mit mindestens einem SUE	3 (5)	12 (4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (5)	7 (2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (3)	2 (<1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (2)	1 (<1)
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	0	1 (<1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	1 (<1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	1 (<1)
Untersuchungen	1 (2)	0

Bei detaillierter Betrachtung der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse stellt sich auch in der Population der Anti-TNF- α -Versager die Colitis ulcerosa als das am häufigsten dokumentierte unerwünschte Ereignis heraus mit elf Fällen (4 %) unter Placebo und 14 Fällen (4 %) unter Vedolizumab. Während im Placebo-Arm die dokumentierte Exazerbation der Colitis ulcerosa in drei Fällen (5 %) schwerwiegend verlief und bei zwei Patienten (3 %) zum Studienabbruch führte, waren unter Vedolizumab sechs Fälle von Colitis ulcerosa schwerwiegend (2 %) bzw. führen bei einem Patienten (<1 %) zum Studienabbruch. Andere UEs der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts waren Übelkeit (neun Fälle bzw. 3 % unter PCB, zwölf Fälle bzw. 3 % unter VDZ) und Erbrechen (vier Fälle bzw. 1 % unter PCB, sechs Fälle bzw. 2 % unter VDZ). In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten mehrere Fälle von Nasopharyngitis auf (17 Fälle bzw. 6 % unter PCB, 21 Fälle bzw. 6 % unter VDZ), die alle nicht-schwerwiegend im Verlauf waren. Ebenfalls zu nennen sind in diesem Zusammenhang die UEs Müdigkeit (zwölf Fälle bzw. 4 % unter PCB, 15 Fälle bzw. 4 % unter VDZ), Arthralgie (elf Fälle bzw. 4 % unter PCB, 13 Fälle bzw. 4 % unter VDZ) sowie Kopfschmerzen (27 Fälle bzw. 9 % unter PCB und 33 Fälle bzw. 9 % unter VDZ), die ebenfalls einen nicht-schwerwiegenden Verlauf aufwiesen und bei keinem der Patienten zum Studienabbruch führten.

Im Folgenden werden die zusammengefassten Kategorien von UE für die Anti-TNF- α -Versager für die gesamte Studienphase (Woche 0-66) dargestellt, wiederum gefolgt von der Abbildung der aufgetretenen SUE nach SOC.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse aus RCT der Anti-TNF- α -Versager während der gesamten Studienphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 0-66)

Operationalisierung	PCB n/N (%)	VDZ n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ vs. Placebo RR [95 % KI], p OR [95 % KI], p RD [95 % KI], p
Gesamtrate UE	87/101 (86,1)	233/266 (87,6)	1,02 [0,93; 1,11], 0,7163 1,14 [0,58; 2,22], 0,7096 0,01 [-0,06; 0,09], 0,7152
Schwere UE	14/101 (13,9)	38/266 (14,3)	1,03 [0,58; 1,82], 0,9172 1,04 [0,53; 2,01], 0,9171 0,00 [-0,08; 0,08], 0,9166
Schwerwiegende UE	12/101 (11,9)	44/266 (16,5)	1,39 [0,77; 2,53], 0,2763 1,47 [0,74; 2,91], 0,2697 0,05 [-0,03; 0,12], 0,2374
Infektionen	40/101 (39,6)	129/266 (48,5)	1,22 [0,93; 1,61], 0,1427 1,44 [0,90; 2,29], 0,1278 0,09 [-0,02; 0,20], 0,1220
Neutralisierende Antikörper (positiver HAHA-Befund)	10/101 (9,9)	15/266 (5,6)	0,57 [0,26; 1,23], 0,1501 0,54 [0,24; 1,25], 0,1529 -0,04 [-0,11; 0,02], 0,1954
UE, die zum Tode führen	0/101 (0,0)	0/266 (0,0)	nicht berechenbar
UE mit Therapieabbruch	11/101 (10,9)	17/266 (6,4)	0,59 [0,28; 1,21], 0,1484 0,56 [0,25; 1,24], 0,1515 -0,05 [-0,11; 0,02], 0,1913

Für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager zeigten sich in der kumulierten Betrachtung der unerwünschten Ereignisse während der gesamten Studiendauer keine statistisch signifikanten Ergebnisse zwischen dem Vedolizumab- und dem Placebo-Arm.

In der Population der anti-TNF- α -Versager traten während der Studie C13006 keine Todesfälle auf.

Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse je Systemorganklasse sind in der folgenden Tabelle 4-54 aufgelistet.

Tabelle 4-54: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse je Systemorganklasse bei Anti-TNF- α -Versagern während der gesamten Studienphase (Woche 0-66)

Systemorganklasse	PCB n (%) N=101	VDZ n (%) N=266
Patienten mit mindestens einem SUE	12 (12)	44 (17)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (10)	30 (11)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (2)	8 (3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (<1)	2 (<1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (<1)	2 (<1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	1 (<1)	2 (<1)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	2 (<1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	2 (<1)
Herzerkrankungen	1 (<1)	1 (<1)
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	0	1 (<1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	1 (<1)
Schwangerschaft, Wochenbett und Perinatalperiode	0	1 (<1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (<1)	0
Erkrankungen des Immunsystems	1 (<1)	0
Untersuchungen	1 (<1)	0
Gefäßerkrankungen	1 (<1)	0

Ein Patient wird jeweils nur einmal in berücksichtigt in Systemorganklasse

In der Detailbetrachtung der bei den Anti-TNF- α -Versagern dokumentierten unerwünschten Ereignissen bestätigte sich erneut die Colitis ulcerosa als das am häufigsten dokumentierte UE mit 19 Fällen (19 %) unter Placebo und 54 Fällen (20 %) unter Vedolizumab. Während im Placebo-Arm die dokumentierte Exazerbation der Colitis ulcerosa in acht Fällen (8 %) schwerwiegend verlief und bei neun Patienten (9 %) zum Studienabbruch führte, waren unter Vedolizumab 29 Fälle von Colitis ulcerosa schwerwiegend (11 %) bzw. führten bei sieben Patienten (3 %) zum Studienabbruch. Andere UEs der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts waren Bauchschmerzen (sechs Fälle bzw. 6 % unter PCB, 14 Fälle bzw. 5 % unter VDZ, davon jeweils eines als SUE dokumentiert), Oberbauchschmerzen (zwei Fälle bzw. 2 % unter PCB, zehn Fälle bzw. 4 % unter VDZ), Übelkeit (elf Fälle bzw. 11 % unter PCB, 20 Fälle bzw. 8 % unter VDZ), Erbrechen (fünf Fälle bzw. 5 % unter PCB, 14 Fälle bzw. 5 % unter VDZ), Durchfall (fünf Fälle bzw. 5 % unter PCB, neun Fälle bzw. 3 % unter VDZ) sowie gastrointestinale Refluxkrankheit (vier Fälle unter PCB, vier Fälle bzw. 2 % unter VDZ), die bis auf Einzelfälle als nicht-schwerwiegend bewertet wurden und nicht zum Studienabbruch führten. In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten in beiden Armen mehrere Fälle von Bronchitis (sechs Fälle bzw. 6 % unter PCB, 17 Fälle bzw. 6 % unter VDZ), Gastroenteritis (drei Fälle bzw. 3 % unter PCB, 15 Fälle bzw. 6 % unter VDZ), Grippe (ein Fall bzw. <1 % unter PCB, 14 Fälle bzw. 5 % unter VDZ) sowie

Harnwegsinfektionen (vier Fälle bzw. 4 % unter PCB, neun Fälle bzw. 3 % unter VDZ). Von den hier genannten Infektionen verlief je ein Fall einer Bronchitis und einer Harnwegsinfektion schwerwiegend, beides unter Placebo. Neubildungen traten bei der Gruppe der Anti-TNF- α -Versagern nur selten auf und waren nicht schwerwiegend: Jeweils ein Fall von Hautwarzen, Lipom und uterines Leiomyom traten unter Vedolizumab auf. Aus den sonstigen SOC's waren die UEs Kopfschmerzen, Arthralgie, Müdigkeit, Fieber, Husten, Oropharyngeale Schmerzen, Anämie, Rückenschmerzen und Schwindel am häufigsten, diese verliefen jedoch im Wesentlichen nicht-schwerwiegend und waren in ihrer Häufigkeit vergleichbar mit Placebo, wie die nachfolgende Tabelle 4-55 neben weiteren häufigen UEs darstellt.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse der Anti-TNF- α -Versager, die in mindestens einem Arm bei mindestens 3 % der Patienten auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Unerwünschtes Ereignis (Preferred Term)	PCB n/N (%)	VDZ n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ vs. PCB RR [95 % KI], p OR [95 % KI], p RD [95 % KI], p
Colitis ulcerosa	19/101 (18,8)	54/266 (20,3)	1,08 [0,67; 1,73], 0,7507 1,10 [0,61; 1,97], 0,7497 0,01 [-0,08; 0,11], 0,7464
Nasopharyngitis	12/101 (11,9)	46/266 (17,3)	1,46 [0,80; 2,63], 0,2144 1,55 [0,78; 3,07], 0,2069 0,05 [-0,02; 0,13], 0,1726
Kopfschmerzen	17/101 (16,8)	40/266 (15,0)	0,89 [0,53; 1,50], 0,6705 0,87 [0,47; 1,63], 0,6719 -0,02 [-0,10; 0,07], 0,6779
Arthralgie	13/101 (12,9)	28/266 (10,5)	0,82 [0,44; 1,52], 0,5226 0,80 [0,39; 1,61], 0,5249 -0,02 [-0,10; 0,05], 0,5400
Infektion der oberen Atemwege	9/101 (8,9)	26/266 (9,8)	1,10 [0,53; 2,26], 0,8019 1,11 [0,50; 2,45], 0,8015 0,01 [-0,06; 0,07], 0,7977
Übelkeit	11/101 (10,9)	20/266 (7,5)	0,69 [0,34; 1,39], 0,2989 0,67 [0,31; 1,44], 0,3021 -0,03 [-0,10; 0,03], 0,3348
Müdigkeit	8/101 (7,9)	20/266 (7,5)	0,95 [0,43; 2,09], 0,8968 0,95 [0,40; 2,22], 0,8969 0,00 [-0,07; 0,06], 0,8980
Husten	6/101 (5,9)	18/266 (6,8)	1,14 [0,47; 2,79], 0,7755 1,15 [0,44; 2,98], 0,7750 0,01 [-0,05; 0,06], 0,7688
Bronchitis	6/101 (5,9)	17/266 (6,4)	1,08 [0,44; 2,65], 0,8738 1,08 [0,41; 2,82], 0,8737 0,00 [-0,05; 0,06], 0,8717
Oropharyngeale Schmerzen	2/101 (2,0)	17/266 (6,4)	3,23 [0,76; 13,72], 0,1125 3,38 [0,77; 14,90], 0,1077 0,04 [0,00; 0,08], 0,0308

Unerwünschtes Ereignis (Preferred Term)	PCB n/N (%)	VDZ n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ vs. PCB RR [95 % KI], p OR [95 % KI], p RD [95 % KI], p
Fieber	7/101 (6,9)	15/266 (5,6)	0,81 [0,34; 1,94], 0,6412 0,80 [0,32; 2,03], 0,6421 -0,01 [-0,07; 0,04], 0,6556
Gastroenteritis	3/101 (3,0)	15/266 (5,6)	1,90 [0,56; 6,42], 0,3024 1,95 [0,55; 6,89], 0,2986 0,03 [-0,02; 0,07], 0,2258
Bauchschmerzen	6/101 (5,9)	14/266 (5,3)	0,89 [0,35; 2,24], 0,7983 0,88 [0,33; 2,36], 0,7986 -0,01 [-0,06; 0,05], 0,8034
Erbrechen	5/101 (5,0)	14/266 (5,3)	1,06 [0,39; 2,88], 0,9040 1,07 [0,37; 3,04], 0,9039 0,00 [-0,05; 0,05], 0,9026
Grippe	1/101 (1,0)	14/266 (5,3)	5,32 [0,71; 39,90], 0,1043 5,56 [0,72; 42,81], 0,0998 0,04 [0,01; 0,08], 0,0113
Anämie	7/101 (6,9)	12/266 (4,5)	0,65 [0,26; 1,61], 0,3517 0,63 [0,24; 1,66], 0,3537 -0,02 [-0,08; 0,03], 0,3925
Periphere Ödeme	6/101 (5,9)	12/266 (4,5)	0,76 [0,29; 1,97], 0,5713 0,75 [0,27; 2,05], 0,5724 -0,01 [-0,07; 0,04], 0,5930
Rückenschmerzen	3/101 (3,0)	12/266 (4,5)	1,52 [0,44; 5,27], 0,5103 1,54 [0,43; 5,59], 0,5085 0,02 [-0,03; 0,06], 0,4662
Oberbauchschmerzen	2/101 (2,0)	10/266 (3,8)	1,90 [0,42; 8,52], 0,4025 1,93 [0,42; 8,98], 0,4001 0,02 [-0,02; 0,05], 0,3260
Hautausschlag	1/101 (1,0)	10/266 (3,8)	3,80 [0,49; 29,28], 0,2005 3,91 [0,49; 30,91], 0,1967 0,03 [0,00; 0,06], 0,0697
Durchfall	5/101 (5,0)	9/266 (3,4)	0,68 [0,23; 1,99], 0,4853 0,67 [0,22; 2,06], 0,4865 -0,02 [-0,06; 0,03], 0,5184
Harnwegsinfektion	4/101 (4,0)	9/266 (3,4)	0,85 [0,27; 2,71], 0,7894 0,85 [0,26; 2,82], 0,7896 -0,01 [-0,05; 0,04], 0,7963
Asthenie	0/101 (0,0)	9/266 (3,4)	7,24 [0,43; 123,19], 0,1712 7,49 [0,43; 129,87], 0,1666 0,03 [0,01; 0,06], 0,0108
Verschwommenes Sehen	0/101 (0,0)	9/266 (3,4)	7,24 [0,43; 123,19], 0,1712 7,49 [0,43; 129,87], 0,1666 0,03 [0,01; 0,06], 0,0108
Sinusitis	4/101 (4,0)	8/266 (3,0)	0,76 [0,23; 2,47], 0,6471 0,75 [0,22; 2,55], 0,6477 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,6657

Unerwünschtes Ereignis (Preferred Term)	PCB n/N (%)	VDZ n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ vs. PCB RR [95 % KI], p OR [95 % KI], p RD [95 % KI], p
Schwindel	2/101 (2,0)	8/266 (3,0)	1,52 [0,33; 7,03], 0,5930 1,53 [0,32; 7,35], 0,5920 0,01 [-0,02; 0,04], 0,5543
Grippeähnliche Symptome	2/101 (2,0)	8/266 (3,0)	1,52 [0,33; 7,03], 0,5930 1,53 [0,32; 7,35], 0,5920 0,01 [-0,02; 0,04], 0,5543
Muskelkrämpfe	1/101 (1,0)	8/266 (3,0)	3,04 [0,38; 23,98], 0,2919 3,10 [0,38; 25,11], 0,2890 0,02 [-0,01; 0,05], 0,1606
Schmerzen der Extremitäten	1/101 (1,0)	8/266 (3,0)	3,04 [0,38; 23,98], 0,2919 3,10 [0,38; 25,11], 0,2890 0,02 [-0,01; 0,05], 0,1606

In der kumulierten Betrachtung der gesamten Studiendauer zeigten sich in der Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager bezüglich des Großteils der häufigen unerwünschten Ereignisse ähnliche Raten in den Behandlungsarmen. Lediglich für Oropharyngeale Schmerzen, Grippe, Asthenie und Verschwommenes Sehen ergaben sich bei Betrachtung der RD signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Vedolizumab, die sich jedoch in keinem Fall in den beiden anderen Effektmaßen wiederfanden. Für Oropharyngeale Schmerzen lag die Risikodifferenz bei 0,04 [0,00; 0,08], $p=0,0308$) mit Ereignisraten von 6,4 % unter Vedolizumab vs. 2,0 % unter Placebo. Grippe trat im Vedolizumab-Arm bei 5,3 % der Patienten auf verglichen mit 1,0 % im Placebo-Arm (RD 0,04 [0,01; 0,08], $p=0,0113$). Bei 3,4 % vs. 0 % der Patienten war eine Asthenie zu verzeichnen (RD 0,03 [0,01; 0,06], $p=0,0108$). Die gleichen Werte ergaben sich für Verschwommenes Sehen (RD 0,03 [0,01; 0,06], $p=0,0108$) mit Ereignisraten von ebenfalls 3,4 % bzw. 0 %.

Die Analyse der UE mit einer Inzidenz von $\geq 3\%$ aller eingeschlossenen Patienten in mindestens einem Arm der Studie C13006 bestätigt auch nach Adjustierung hinsichtlich der gesamten personenbezogenen Behandlungsjahre, dass unter Vedolizumab UE wie Infektionen der oberen Atemwege und Bronchitis nicht häufiger auftreten als unter Placebo (Tabelle 4-56). Es zeigt sich mittels dieser Auswertung eine höhere Inzidenz lediglich für Nasopharyngitis, die konsistent ist mit der Hemmung der Lymphozytenmigration in die Darmmukosa durch Vedolizumab, was den Nasopharynx mit einschließt, da der Nasen-Rachen-Schleimhaut die gleiche embryonale Abstammung wie die Darmmukosa zugrunde liegt (Soukup et al., 2013).

Tabelle 4-56: Inzidenzdichterraten für UE, die in mindestens einem Arm bei mindestens 3 % der Patienten auftraten (gesamte Studienpopulation)

Preferred Term	PCB, N=275, GPJ=157,7			VDZ, N=620, GPJ=438,9		
	n (%)	Ereignisse	Inzidenzdichte	n (%)	Ereignisse	Inzidenzdichte
Colitis ulcerosa	58 (21)	62	0,393	97 (16)	119	0,271
Kopfschmerzen	28 (10)	38	0,241	80 (13)	151	0,344
Nasopharyngitis	26 (9)	31	0,197	80 (13)	108	0,246
Arthralgie	25 (9)	26	0,165	56 (9)	65	0,148
Infektion der oberen Atemwege	21 (8)	30	0,190	52 (8)	72	0,164
Übelkeit	19 (7)	23	0,146	38 (6)	55	0,125
Husten	13 (5)	14	0,089	36 (6)	38	0,087
Anämie	16 (6)	16	0,101	35 (6)	41	0,093
Bauchschmerzen	10 (4)	10	0,063	35 (6)	43	0,098
Müdigkeit	10 (4)	10	0,063	33 (5)	40	0,091
Grippe	6 (2)	7	0,044	30 (5)	33	0,075
Erbrechen	7 (3)	9	0,057	26 (4)	30	0,068
Oropharyngeale Schmerzen	3 (1)	3	0,019	26 (4)	29	0,066
Bronchitis	12 (4)	12	0,076	24 (4)	25	0,057
Fieber	12 (4)	12	0,076	24 (4)	28	0,064
Rückenschmerzen	5 (2)	5	0,032	24 (4)	27	0,062
Gastroenteritis	5 (2)	9	0,057	19 (3)	22	0,050
Schwindel	4 (1)	4	0,025	19 (3)	21	0,048
GPJ = Gesamtpersonenjahre Tage für personen-adjustierte Zeit waren definiert als (Datum des Studienendes – Datum der ersten Dosis (der Induktionsbehandlung) + 1). Datum des Studienendes = Datum der letzten terminierten Dosis + 16 Wochen für Patienten, die nicht in der Langzeitstudie C13008 fortsetzten. Datum des Studienendes = Datum der letzten terminierten Dosis für Patienten, die in der Langzeitstudie C13008 fortsetzten. Anzahl Ereignisse: Innerhalb desselben Preferred Terms (PT) wurde ein Ereignis als ein Ereignis gezählt, insofern Datum des Beginns und des Abklingens überlappten oder identisch waren; falls mehrere Ereignisse eines PTs nicht überlappten, wurden sie als separate Ereignisse gezählt. Inzidenzdichte: Anzahl Ereignisse/GPJ						

Zusammenfassend zeigen die Analysen zu unerwünschten Ereignissen, dass Vedolizumab eine sichere Behandlungsoption für Patienten mit Colitis ulcerosa darstellt. Die Ereignisraten bewegen sich nicht nur auf Placeboniveau, die häufig aufgetretenen Nebenwirkungen waren dabei zudem im Wesentlichen nicht-schwerwiegend und nur ein geringer Anteil der Patienten unter Vedolizumab musste ihre Therapie aufgrund eines UE abbrechen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der hippokratische Grundsatz *primum non nocere* (lat.: zuerst einmal nicht schaden), ist ein fundamentaler Grundsatz ärztlichen Handelns. Diesem antiken Wahlspruch zufolge soll der Arzt in seinem Bemühen, dem ihm anvertrauten Individuum zu helfen, aber vor allem darauf achten, ihm nicht zu schaden. Unerwünschte Nebenwirkungen von Medikamenten sind deshalb immer im Fokus des klinisch tätigen Arztes.

Bestimmte unerwünschte Ereignisse sind wegen der systemischen Immunsuppression der bei den meisten bei Colitis ulcerosa eingesetzten Medikamenten oft im Fokus der ärztlichen Beobachtung. So wird bezüglich Infliximab in der deutschen Leitlinie zur Behandlung der Colitis ulcerosa (Dignass et al., 2011) darauf hingewiesen, dass ein besonderes Risiko für Infektionserkrankungen und demyelinisierende Erkrankungen besteht und die bekannten Kontraindikationen streng einzuhalten sind. In der gleichen Leitlinie wird zu den Thiopurinen vermerkt, dass unter AZA-Einnahme bei 3–6 % der Patienten eine Leberwerterhöhung und bei weiteren etwa 3 % tritt eine Pankreatitis auftritt. Beides führt zu einem sofortigen Therapiewechsel oder –abbruch. AZA wird über die TPMT abgebaut. Bei einer verminderten Aktivität der TPMT (homozygot bei ca. 0,3 % der Bevölkerung) tritt unter Therapie mit AZA häufig im Verlauf eine schwere Leukopenie auf.

Diese Vermerke in der deutschen Leitlinie zeigen, dass (schwere) unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund UE von hoher klinischer Relevanz für den deutschen Versorgungskontext sind.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.7 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.5.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 begründet, werden keine Subgruppenresultate präsentiert.

4.3.1.3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene placebokontrollierte RCT C13006 ist die pivotale Zulassungsstudie für Vedolizumab im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. Die Studie C13006 untersuchte Vedolizumab sowohl in der Induktion der Remission als auch in der Remissionserhaltung und wies daher ein komplexes Studiendesign auf: Die Induktions- und Erhaltungsstudie innerhalb der C13006 Studie waren separat gepowert und randomisiert, die Analysen folgten separaten Analyseplänen und hatte unterschiedliche Auswertungspopulationen und Endpunkte.

Die Studie war nicht für die separate Analyse der Anti-TNF- α -Naiven und Anti-TNF- α -Versager gepowert – durch die geringeren Patientenzahlen bei separater Betrachtung erweitern sich die Konfidenzintervalle und Aussagen werden schwieriger ableitbar; es ist davon auszugehen, dass Tendenzen bei Vorliegen höherer Patientenzahlen prinzipiell geeignet wären, statistische Signifikanz zu erreichen.

In der 6-wöchigen Induktionsphase der Studie wurde ein Teil der rekrutierten Patienten (Kohorte 1) zu Placebo oder Vedolizumab randomisiert und doppelblind behandelt. Eine weitere Kohorte (Kohorte 2) wurde anschließend rekrutiert. Patienten aus dieser Kohorte wurden offen mit Vedolizumab behandelt.

Das Design der Erhaltungsstudie der C13006 beruhte auf dem randomisierten Absetzen oder Fortsetzen der Behandlung mit Vedolizumab: Patienten mit klinischem Ansprechen auf die Vedolizumab-Induktionstherapie aus den Kohorten 1 und 2 wurden nach der Randomisierung für die Erhaltungsphase doppelblind entweder alle vier Wochen oder alle acht Wochen mit Vedolizumab oder mit Placebo weiterbehandelt. Patienten, die eine Induktion mit Placebo erhalten hatten, erhielten weiterhin Placebo und Patienten ohne Ansprechen auf die Induktionstherapie mit Vedolizumab wurden unverblindet mit Vedolizumab alle vier Wochen behandelt.

Im Folgenden werden die für die Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte getrennt nach der Vorbehandlung der Patienten (Anti-TNF- α -naive Patienten bzw. Anti-TNF- α -Versager dargestellt. Des Weiteren wird im Folgenden für Wirksamkeitsendpunkte der Erhaltungsphase nur der Vergleich zwischen Placebo und dem Vedolizumab Q8W-Arm beschrieben. Bei dichotomen Endpunkten wird bei konsistenten, statistisch signifikanten Ergebnissen

hinsichtlich des RR, OR und RD nur das RR mit dem 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt.

Anti-TNF- α -naive Patienten

Die folgende Tabelle 4-57 fasst zunächst die statistisch signifikanten Ergebnisse für die Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten noch einmal zusammen.

Tabelle 4-57: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse für Anti-TNF- α -naive Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Induktionsphase			Erhaltungsphase		
Endpunkt	Operationalisierung	PCB	VDZ	Behandlungseffekt VDZ vs. PCB Effektmaß [95 %-KI]	PCB	VDZ Q8W	Behandlungseffekt VDZ Q8W vs. PCB Effektmaß [95 %-KI]
Symptomatik der Colitis ulcerosa	Rektale Blutung	Differenz (SE): -0,4 (0,09)	Differenz (SE): -0,9 (0,07)	Hedges' g: -0,65 [-0,95; -0,35]	Differenz (SE): -1,0 (0,11)	Differenz (SE): -1,4 (0,09)	Hedges' g: -0,64 [-1,10; -0,17]
	Stuhlfrequenz	Differenz (SE): -0,2 (0,11)	Differenz (SE): -0,7 (0,08)	Hedges' g: -0,55 [-0,85; -0,25]	Differenz (SE): -1,2 (0,15)	Differenz (SE): -1,4 (0,12)	Hedges' g: -0,24 [-0,69; 0,22]
Klinische Remission	Mayo-Gesamt-Score	n/N (%): 5/76 (6,6)	n/N (%): 30/130 (23,1)	RR: 3,51 [1,42; 8,66]	n/N (%): 15/79 (19,0)	n/N (%): 33/72 (45,8)	RR: 2,41 [1,43; 4,06]
	partieller Mayo Score	n/N (%): 10/76 (13,2)	n/N (%): 53/130 (40,8)	RR: 3,10 [1,68; 5,72]	n/N (%): 21/79 (26,6)	n/N (%): 44/72 (61,1)	RR: 2,30 [1,53; 3,46]
	glukokortikoidfrei 180				n/N (%): 7/43 (16,3)	n/N (%): 14/39 (35,9)	OR: 2,88 [1,02; 8,16]
Reduktion der Glukokortikoid-dosis					n/N (%): 13/43 (30,2)	n/N (%): 21/39 (53,8)	RR: 1,78 [1,04; 3,05]
Klinisches Ansprechen	Mayo-Gesamt-Score	n/N (%): 20/76 (26,3)	n/N (%): 69/130 (53,1)	RR: 2,02 [1,34; 3,04]	n/N (%): 21/79 (26,6)	n/N (%): 49/72 (68,1)	RR: 2,56 [1,72; 3,82]
	partieller Mayo Score	n/N (%): 21/76 (27,6)	n/N (%): 81/130 (62,3)	RR: 2,25 [1,53; 3,32]	n/N (%): 24/79 (30,4)	n/N (%): 49/72 (68,1)	RR: 2,24 [1,55; 3,24]
	fortbestehend/anhaltend	n/N (%): 15/76 (19,7)	n/N (%): 55/130 (42,3)	RR: 2,14 [1,31; 3,52]	n/N (%): 21/79 (26,6)	n/N (%): 47/72 (65,3)	RR: 2,46 [1,64; 3,68]
	Mukosaheilung	n/N (%): 19/76 (25,0)	n/N (%): 64/130 (49,2)	RR: 1,97 [1,29; 3,02]	n/N (%): 19/79 (24,1)	n/N (%): 43/72 (59,7)	RR: 2,48 [1,61; 3,84]

		Induktionsphase			Erhaltungsphase		
Endpunkt	Operationalisierung	PCB	VDZ	Behandlungseffekt VDZ vs. PCB Effektmaß [95 %-KI]	PCB	VDZ Q8W	Behandlungseffekt VDZ Q8W vs. PCB Effektmaß [95 %-KI]
	Zeit bis zum Studienabbruch aus anderen Gründen als UE				n/N (%): 38/79 (48,1)	n/N (%): 16/72 (22,2)	HR: 0,35 [0,19; 0,65]
Lebensqualität	SF-36 körperliche Gesundheit ^b	Differenz (SE): 0,7 (0,73)	Differenz (SE): 4,4 (0,56)	Hedges' g: 0,59 [0,29; 0,88]	Differenz (SE): 5,6 (1,18)	Differenz (SE): 9,0 (1,00)	Hedges' g: 0,47 [0,04; 0,89]
	IBDQ-Gesamtscore	Differenz (SE): 6,1 (3,85)	Differenz (SE): 32,6 (2,93)	Hedges' g: 0,80 [0,50; 1,10]	Differenz (SE): 37,8 (5,19)	Differenz (SE): 57,8 (4,46)	Hedges' g: 0,62 [0,19; 1,05]
	EQ-5D Utility Score ^c	Differenz (SE): -0,1 (0,14)	Differenz (SE): -0,7 (0,11)	Hedges' g: -0,49 [-0,78; -0,20]			
Unerwünschte Ereignisse	SUE	n/N (%): 8/76 (10,5)	n/N (%): 11/388 (2,8)	RR: 0,27 [0,11; 0,65]	n/N (%): 26/155 (16,8) ^a	n/N (%): 28/309 (9,1) ^a	RR: 0,54 [0,33; 0,89] ^a
	Neutralisierende Antikörper				n/N (%): 16/155 (10,3) ^a	n/N (%): 9/309 (2,9) ^a	RR: 0,28 [0,13; 0,62] ^a
	UE mit Studienabbruch				n/N (%): 21/155 (13,5) ^a	n/N (%): 16/309 (5,2) ^a	RR: 0,38 [0,21; 0,71] ^a
	Colitis ulcerosa				n/N (%): 35/155 (22,6) ^a	n/N (%): 36/309 (11,7) ^a	RR: 0,52 [0,34; 0,79] ^a

^a Unerwünschte Ereignisse während der gesamten Studienphase (Woche 0-66)^b höhere Werte bedeuten höhere Lebensqualität^c niedrigere Werte bedeuten höhere Lebensqualität

Symptomatik der Colitis ulcerosa

Rektale Blutungen und Stuhlfrequenz

Für die Anti-TNF- α -naiven Patienten ergab sich unter der Vedolizumab-Behandlung gegenüber der Placebo-Behandlung bezüglich des Mayo Subscores „Rektale Blutungen“ sowohl während der Induktionsphase (Hedges' g -0,65 [-0,95; -0,35]) als auch während der Erhaltungsphase (Hedges' g -0,64 [-1,10; -0,17]) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vedolizumab, der während der Induktionsphase auch klinisch relevant war. Bezüglich des Mayo Subscores „Stuhlfrequenz“ zeigte sich während der Induktionsphase ein statistisch signifikanter Vorteil unter Vedolizumab gegenüber Placebo (Hedges' g -0,55 [-0,85; -0,25]). In der Erhaltungsphase zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied (Hedges' g -0,24 [-0,69; 0,22]) (Tabelle 4-57).

Klinische Remission

Klinische Remission basierend auf dem Mayo Score

Bereits in der Induktionsphase erreichten 30 (23,1 %) bzw. 53 (40,8 %) Patienten unter Vedolizumab eine Remission nach dem Mayo-Gesamt-Score bzw. nach dem partiellen Mayo Score, wohingegen fünf (6,6 %) bzw. zehn (13,2 %) Patienten eine Remission unter Placebo erreichten. Dieser Unterschied war bei Betrachtung aller Effektmaße zugunsten von Vedolizumab statistisch signifikant (RR 3,51 [1,42; 8,66], $p=0,0065$ und 3,10 [1,68; 5,72], $p=0,0003$). In der Erhaltungsphase erreichten signifikant mehr Patienten unter einer Vedolizumab-Behandlung (45,8 % bzw. 61,1 %) eine Remission nach dem Mayo-Gesamt-Score bzw. nach dem partiellen Mayo Score gegenüber einer Placebo-Behandlung (19,0 % und 26,6 %). Das RR betrug 2,41 [1,43; 4,06] ($p=0,0009$) bzw. 2,30 [1,53; 3,46] ($p<0,0001$) (Tabelle 4-57).

In der Gesamtpopulation (Anti-TNF- α -naive Patienten und Anti-TNF- α -Versager kombiniert) der Studie C13006 erreichte ein Teil der VDZ-Patienten (VDZ Q4W) erst verzögert eine klinische Remission zu Woche 52, selbst wenn diese zu Woche 6 nicht einmal ein klinischen Ansprechen erkennen ließen. Dies deutet darauf hin, dass eine klinische Remission mit Vedolizumab aufgrund des Wirkmechanismus ggf. erst nach einer längeren Induktionsphase als 6 Wochen erreichbar ist. Diese Daten zum Zeitverlauf des Wirkungseintritts von Vedolizumab bei Patienten mit Colitis ulcerosa fanden auch Ausdruck in der Zulassung der EMA: Die Therapie soll erst dann nicht weitergeführt werden, wenn bis Woche 10 kein Hinweis auf einen therapeutischen Nutzen zu beobachten ist.

Anhaltende klinische Remission und glukokortikoidfreie klinische Remission

Bezüglich des Anteils der Patienten mit einer anhaltenden klinischen Remission ergaben sich für die Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen Vedolizumab und Placebo. Für die Untergruppe von Patienten, die zu Studienbeginn mit Glukokortikoiden behandelt wurden, zeigten sich keine konsistenten statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei der Betrachtung der relativen Anteile der Patienten, die eine Remission an Woche 52 erreicht hatten und zu diesem Zeitpunkt, bereits seit 90 Tagen oder bereits seit 180 Tagen keine Glukokortikoid-

Behandlung mehr benötigten. Ein statistisch signifikanter Therapieeffekt zugunsten von Vedolizumab ergab sich für den Anteil der Patienten mit einem für mindestens 180 Tage glukokortikoidfreiem Remissionserhalt in Woche 52 bei der Verwendung des Odds Ratios als Effektmaß (OR 2,88 [1,02; 8,16], $p=0,0464$) (Tabelle 4-57).

Reduktion der Glukokortikoiddosis

Es zeigte sich für die Anti-TNF- α -naiven Patienten, die zu Studienbeginn eine begleitende Glukokortikoidtherapie erhalten hatten, ein statistisch signifikanter Vorteil von Vedolizumab bezüglich der Reduktion der Glukokortikoiddosis (RR 1,78 [1,04; 3,05] $p=0,0358$) (Tabelle 4-57).

Klinisches Ansprechen

Klinisches Ansprechen basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score und dem partiellen Mayo Score

In der Induktionsstudie der C13006 erreichten 53,1 % der Anti-TNF- α -naiven Patienten unter Vedolizumab ein klinisches Ansprechen, beurteilt anhand der Kriterien basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score. Demgegenüber erreichten 26,3 % der Patienten im Placebo-Arm ein solches Ansprechen (RR 2,02 [1,34; 3,04], $p=0,0008$). Konsistente Effekte zeigten sich bei der Bewertung des klinischen Ansprechens anhand des partiellen Mayo Scores, mit Ansprechraten von 62,3 % versus 27,6 % (RR 2,25 [1,53; 3,32], $p<0,0001$) (Tabelle 4-57).

Am Ende der Erhaltungsphase lag bei 68,1 % der Patienten aus dem Vedolizumab-Arm ein klinisches Ansprechen vor, verglichen mit 26,6 % im Placebo-Arm (RR 2,56 [1,72; 3,82], $p<0,0001$). Bezüglich des klinischen Ansprechens basierend auf dem partiellen Mayo Score zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Vedolizumab (RR 2,24 [1,55; 3,24], $p<0,0001$) bei Ansprechraten von 68,1 % versus 30,4 % (Tabelle 4-57).

In der Gesamtpopulation (Anti-TNF- α -naive Patienten und Anti-TNF- α -Versager kombiniert) der Studie C13006 erreichte ein Teil der VDZ-Patienten (VDZ Q4W) erst verzögert ein klinisches Ansprechen. Hier korrelierte das Erreichen einer klinischen Remission an Woche 52 am besten mit einem klinischen Ansprechen bis Woche 10. Die Induktions-Therapie mit Vedolizumab sollte daher bis zur Woche 10 verfolgt werden (verzögertes klinisches Ansprechen zu Woche 10 und damit über die im Protokoll vorgesehene Initialisierungsphase von 6 Wochen hinaus), damit eine optimale Anzahl der Patienten eine Remission zu Woche 52 erreichen kann. Dies wurde auch in der Fachinformation so bestätigt, wo auch gefordert wird, dass die Beobachtung auf einen therapeutischen Nutzen bis zu Woche 10 der Induktionstherapie erfolgen sollte.

Fortbestehendes und anhaltendes klinisches Ansprechen

Für die Anti-TNF- α -naiven Patienten zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der Vedolizumab-Behandlung (42,3 %) gegenüber der Placebo-Behandlung (19,7 %) bezüglich des fortbestehenden klinischen Ansprechens (in Woche 4 und 6) in der Induktionsphase (RR 2,14 [1,31; 3,52], $p=0,0026$). Bezüglich des anhaltenden klinischen Ansprechens in der Erhaltungsphase (in Woche 6 und 52) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikantes

Ergebnis zugunsten von Vedolizumab (65,3 % unter Vedolizumab vs. 26,6 % unter Placebo, RR 2,46 [1,64; 3,68], $p < 0,0001$) (Tabelle 4-57).

Mukosaheilung

Während der Induktionsphase erreichten 49,2 % der Anti-TNF- α -naiven Patienten eine Mukosaheilung unter Vedolizumab, verglichen mit 25% im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen war statistisch signifikant (RR 1,97 [1,29; 3,02], $p = 0,0019$) (Tabelle 4-57).

Die Erhaltungstherapie mit Vedolizumab führte bei 59,7 % der Patienten zu einer Mukosaheilung, verglichen mit 24,1% im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen war statistisch signifikant (RR 2,48 [1,61; 3,84], $p < 0,0001$) (Tabelle 4-57).

Studienabbruch aus anderen Gründen als UE (time-to-event-Analyse)

Der Anteil der Anti-TNF- α -naiven Patienten, die aus anderen Gründen als UE über die Beobachtungszeit die Studie abbrachen, lag in der Placebo-Gruppe bei 38 Patienten (48,1 %) und in der Vedolizumab-Gruppe bei 16 Patienten (22,2 %). Dieser Unterschied zeigte bei Betrachtung des HR einen statistisch signifikanten Vorteil von Vedolizumab (HR 0,35 [0,19; 0,65]) (Tabelle 4-57).

Lebensqualität

SF-36

In der Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten zeigten sich in beiden Scores klinisch relevante Vorteile für Vedolizumab in der Induktionsphase. Das Hedges' g [95 %-KI] betrug für „körperliche Gesundheit“ 0,59 [0,29; 0,88] und für „psychische Gesundheit“ 0,73 [0,43; 1,03], was eine nicht nur statistisch signifikante, sondern zudem klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Vedolizumab aufzeigt. In der Erhaltungsphase waren beide Scores mit 0,47 [0,04; 0,89] bzw. 0,61 [0,18; 1,04] ebenfalls signifikant zugunsten Vedolizumab, ohne jedoch die Irrelevanzschwelle von 0,2 vollständig zu überschreiten (Tabelle 4-57).

IBDQ

Die Vedolizumab-Gabe führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des für chronische Darm-erkrankungen spezifischen Fragebogens IBDQ. Die mittlere Verbesserung im IBDQ-Score unter Vedolizumab erwies sich als statistisch signifikant größer als im Placebo-Arm, dabei wurde in der Induktionsphase mit einem Hedges' g von 0,80 [0,50; 1,10] ein moderater Effekt erzielt, in der Erhaltungsphase wurde die klinische Irrelevanzschwelle nur knapp nicht vollständig überschritten. Hier lag das Hedges' g bei 0,62 [0,19; 1,05] (Tabelle 4-57).

EQ-5D

Der Utility-Score ergab für die Anti-TNF- α -Naiven einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt, für die Induktionsphase betrug das Hedges' g -0,49 [-0,78; -0,20] zugunsten von Vedolizumab (Tabelle 4-57).

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse lag für die Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten in der Vedolizumab-Gruppe bei 38,4 % und in der Placebo-Gruppe bei 38,2 % in der Induktionsphase und war somit zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Auch während der gesamten Studie (Induktions- und Erhaltungsphase) war die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (73,8 % in der Vedolizumab-Gruppe und 78,1 % in der Placebo-Gruppe) vergleichbar. Es ergaben sich somit keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-57).

Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse

Der Anteil an Patienten mit einem schweren UE war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (Induktionsphase: 2,6 % in der Vedolizumab-Gruppe und 3,9 % in der Placebo-Gruppe; gesamte Studie: 7,4 % in der Vedolizumab-Gruppe und 10,3 % in der Placebo-Gruppe). Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen werden (Tabelle 4-57).

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis lag in der Induktionsphase in der Vedolizumab-Gruppe bei 2,8 % und in der Placebo-Gruppe bei 10,5 %. Es zeigte sich also eine signifikant niedrigere Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Vedolizumab gegenüber Placebo (RR 0,27 [0,11; 0,65], $p=0,0034$). Der signifikante Vorteil für Vedolizumab blieb bis zum Ende der gesamten Studiendauer bestehen (RR 0,54 [0,33; 0,89], $p=0,0153$). Die häufigsten SUE waren gastrointestinale Störungen, insbesondere Colitis ulcerosa (Tabelle 4-57).

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen lagen in der Induktionsphase in der Vedolizumab-Gruppe bei 1,3 % und in der Placebo-Gruppe bei 3,9 %. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Während der gesamten Studiendauer brachen 5,2 % der mit Vedolizumab behandelten Patienten und 13,5 % der mit Placebo behandelten Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Der Unterschied zwischen den Behandlungen bezüglich der Therapieabbrüche war statistisch signifikant (RR 0,38 [0,21; 0,71], $p=0,0024$). Hauptabbruchgründe waren gastrointestinale Störungen, insbesondere Colitis ulcerosa (Tabelle 4-57).

Gesamtrate Infektionen

Bezüglich der Gesamtrate der Infektionen konnten zwischen Vedolizumab und Placebo weder in der Induktionsphase (11,1 % vs. 10,5 %) (Tabelle 4-46) noch in der gesamten Studie (37,5 % vs. 32,9 %) (Tabelle 4-48) statistisch signifikante Unterschiede identifiziert werden.

Häufige unerwünschte Ereignisse

Unter Vedolizumab traten signifikant weniger Fälle von Colitis ulcerosa auf, verglichen mit Placebo (RR 0,52 [0,34; 0,79]. Da es sich hierbei um die Grunderkrankung der Patienten handelt, ist dieser für Vedolizumab gezeigte Vorteil in Bezug auf Exazerbationen der Colitis ulcerosa ist weniger als Vorteil in Bezug auf das Nebenwirkungsprofil, sondern mehr als Ausdruck der Wirksamkeit von Vedolizumab zu bewerten: Das Auftreten von Exazerbationen der Colitis ulcerosa wird unter Vedolizumab signifikant reduziert (Tabelle 4-50).

Anti-TNF- α -Versager

In folgender Tabelle 4-58 werden zunächst die Ergebnisse für die Population der Anti-TNF- α -Versager zusammengefasst.

Tabelle 4-58: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse für Anti-TNF- α -Versager aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Induktionsphase			Erhaltungsphase		
Endpunkt	Operationalisierung	PCB	VDZ	Behandlungseffekt VDZ vs. PCB Effektmaß [95 %-KI]	PCB	VDZ Q8W	Behandlungseffekt VDZ Q8W vs. PCB Effektmaß [95 %-KI]
Symptomatik der Colitis ulcerosa	Rektale Blutung				Differenz (SE): -1,0 (0,14)	Differenz (SE): -1,5 (0,11)	Hedges' g: -1,01 [-1,79; -0,23]
	Stuhlfrequenz				Differenz (SE): -1,1 (0,22)	Differenz (SE): -1,8 (0,16)	Hedges' g: -0,95 [-1,72; -0,17]
Klinische Remission	Mayo-Gesamt-Score				n/N (%): 2/38 (5,3)	n/N (%): 16/43 (37,2)	RR: 7,07 [1,74; 28,78]
	partieller Mayo Score				n/N (%): 4/38 (10,5)	n/N (%): 19/43 (44,2)	RR: 4,20 [1,57; 11,25]
	Fortbestehend/anhaltend				n/N (%): 1/38 (2,6)	n/N (%): 9/43 (20,9)	RR: 7,95 [1,06; 59,92]
	glukokortikoidfrei				n/N (%): 1/23 (4,3)	n/N (%): 6/26 (23,1)	RD: 0,19 [0,01; 0,37]
	glukokortikoidfrei 90				n/N (%): 1/23 (4,3)	n/N (%): 6/26 (23,1)	RD: 0,19 [0,01; 0,37]
	glukokortikoidfrei 180				n/N (%): 0/23 (0,0)	n/N (%): 5/26 (19,2)	RD: 0,19 [0,03; 0,35]
Klinisches Ansprechen	Mayo-Gesamt-Score	n/N (%): 13/63 (20,6)	n/N (%): 32/82 (39,0)	RR: 1,89 [1,09; 3,29]	n/N (%): 6/38 (15,8)	n/N (%): 21/43 (48,8)	RR: 3,09 [1,40; 6,85]
	partieller Mayo Score				n/N (%): 7/38 (18,4)	n/N (%): 20/43 (46,5)	RR: 2,52 [1,20; 5,30]

		Induktionsphase			Erhaltungsphase		
Endpunkt	Operationalisierung	PCB	VDZ	Behandlungseffekt VDZ vs. PCB Effektmaß [95 %-KI]	PCB	VDZ Q8W	Behandlungseffekt VDZ Q8W vs. PCB Effektmaß [95 %-KI]
	Fortbestehend/ anhaltend	n/N (%): 10/63 (15,9)	n/N (%): 24/82 (29,3)	RD: 0,13 [0,00; 0,27]	n/N (%): 6/38 (15,8)	n/N (%): 20/43 (46,5)	RR: 2,95 [1,32; 6,56]
	Mukosaheilung				n/N (%): 3/38 (7,9)	n/N (%): 18/43 (41,9)	RR: 5,30 [1,69; 16,61]
Lebensqualität	SF-36 körperliche Gesundheit ^b	Differenz (SE): 1,6 (0,85)	Differenz (SE): 4,5 (0,75)	Hedges' g: 0,43 [0,09; 0,77]	Differenz (SE): 2,8 (1,80)	Differenz (SE): 10,0 (1,47)	Hedges' g: 1,00 [0,31; 1,70]
	SF-36 psychische Gesundheit ^b				Differenz (SE): 1,9 (2,36)	Differenz (SE): 10,4 (1,91)	Hedges' g: 0,91 [0,22; 1,59]
	IBDQ Gesamtscore ^b	Differenz (SE): 11,8 (4,20)	Differenz (SE): 24,2 (3,69)	Hedges' g: 0,37 [0,04; 0,71]	Differenz (SE): 19,1 (8,44)	Differenz (SE): 58,7 (6,81)	Hedges' g: 1,19 [0,48; 1,90]
Unerwünschte Ereignisse	Oropharyngeale Schmerzen				n/N (%): 2/101 (2,0) ^a	n/N (%): 17/266 (6,4) ^a	RD: 0,04 [0,00; 0,08] ^a
	Grippe				n/N (%): 1/101 (1,0) ^a	n/N (%): 14/266 (5,3) ^a	RD: 0,04 [0,01; 0,08] ^a
	Asthenie				n/N (%): 0/101 (0,0) ^a	n/N (%): 9/266 (3,4) ^a	RD: 0,03 [0,01; 0,06] ^a
	Verschwommenes Sehen				n/N (%): 0/101 (0,0) ^a	n/N (%): 9/266 (3,4) ^a	RD: 0,03 [0,01; 0,06] ^a

^a Unerwünschte Ereignisse während der gesamten Studienphase (Woche 0-66)^b höhere Werte bedeuten eine höhere Lebensqualität

Symptomatik der Colitis ulcerosa

Rektale Blutungen und Stuhlfrequenz

Für die Anti-TNF- α -Versager ergab sich unter der Vedolizumab-Behandlung gegenüber der Placebo-Behandlung bezüglich des Mayo Subscores „Rektale Blutungen“ in der Induktionsphase kein statistisch signifikanter Vorteil für Vedolizumab (Hedges' g -0,11 [-0,45; 0,23]). In der Erhaltungsphase konnte hingegen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Vedolizumab gezeigt werden (Hedges' g -1,01 [-1,79; -0,23]). Bezüglich des Mayo Subscores „Stuhlfrequenz“ zeigte sich während der Induktionsphase kein statistisch signifikanter Unterschied (Hedges' g -0,00 [-0,34; 0,34]). In der Erhaltungsphase zeigte sich jedoch unter Vedolizumab gegenüber Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil, dessen klinische Relevanz jedoch nicht eindeutig ist (Hedges' g -0,95 [-1,72; -0,17]) (Tabelle 4-58).

Klinische Remission

Klinische Remission basierend auf dem Mayo Score

Für die Anti-TNF- α -Versager zeigte sich für die klinische Remission basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score und dem partiellen Mayo Score in der Induktionsphase kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vedolizumab und Placebo. In der Erhaltungsphase erreichten 37,2 % Patienten in der Vedolizumab-Gruppe eine Remission basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score und 44,2 % eine Remission basierend auf dem partiellen Mayo Score, wohingegen 5,3 % bzw. 10,5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe eine Remission erreichten. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (RR 7,07 [1,74; 28,78], p=0,0063 und 4,20 [1,57; 11,25], p=0,0043) (Tabelle 4-58).

Anhaltende klinische Remission und die glukokortikoidfreie klinische Remission

Bezüglich des Anteils der Patienten mit einer anhaltenden klinischen Remission ergab sich für die Population der Anti-TNF- α -Versager ein signifikanter Unterschied zwischen Vedolizumab und Placebo. In der Vedolizumab-Gruppe erreichten 20,9 % der Patienten eine anhaltende Remission, in der Placebo-Gruppe dagegen nur 2,6 % der Patienten (RR 7,95 [1,06; 59,92], p=0,0442). Für die glukokortikoidfreie Remission an Woche 52 zeigte sich für die Population der Anti-TNF- α -Versager in der Erhaltungsphase (VDZ Q8W vs. PCB) bei Betrachtung der RD ein statistisch signifikanter Vorteil unter VDZ, genauso wie für den Anteil Patienten in klinischer Remission zu Woche 52, die für mindestens 90 bzw. 180 Tage glukokortikoidfrei waren (Tabelle 4-58). Von den 26 Patienten, die zu Studienbeginn Glukokortikoide eingenommen hatten, erreichten unter VDZ 8 Patienten eine klinische Remission zu Woche 52, und wiederum davon 6 bzw. 5 konnten ihre Glukokortikoide bereits 90 bzw. 180 Tage vor Woche 52 absetzen. Unter PCB erreichte nur einer von 23 Patienten eine glukokortikoidfreie Remission 90 Tage vor Woche 52.

Reduktion der Glukokortikoiddosis

Bei der Betrachtung der Reduktion der Glukokortikoiddosis in der Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Vedolizumab und Placebo (Tabelle 4-58).

Klinisches Ansprechen

Klinisches Ansprechen basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score und dem partiellen Mayo Score

In der Induktionsstudie der C13006 Studie erreichten 39,0 % der Anti-TNF- α -Versager unter Vedolizumab ein klinisches Ansprechen, beurteilt anhand der Kriterien basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score. Demgegenüber erreichten 20,6 % der Patienten im Placebo-Arm ein solches Ansprechen (RR 1,89 [1,09; 3,29], $p=0,0244$). (Tabelle 4-58).

Am Ende der Erhaltungsphase lag bei 48,8 % der Patienten aus dem Vedolizumab-Arm ein klinisches Ansprechen vor, verglichen mit 15,8 % im Placebo-Arm (RR 3,09 [1,40; 6,85], $p=0,0054$). Bezüglich des klinischen Ansprechens basierend auf dem partiellen Mayo Score zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Vedolizumab (RR 2,52 [1,20; 5,30], $p=0,0144$) bei Ansprechraten von 46,5 % versus 18,4 % (Tabelle 4-58).

Fortbestehendes und anhaltendes klinisches Ansprechen

Für die Anti-TNF- α -Versager zeigte sich bezüglich des fortbestehenden klinischen Ansprechens (in Woche 4 und 6) in der Induktionsphase kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vedolizumab und Placebo. Bezüglich des anhaltenden klinischen Ansprechens in der Erhaltungsphase (in Woche 6 und 52) zeigte sich jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Vedolizumab (RR 2,95 [1,32; 6,56], $p=0,0082$) (Tabelle 4-58).

Mukosaheilung

In der Induktionsphase ergab sich für die Population der Anti-TNF- α -Versager bezüglich der Mukosaheilung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vedolizumab und Placebo. Die Erhaltungstherapie mit Vedolizumab führte bei 41,9 % der Patienten zu einer Mukosaheilung, verglichen mit 7,9% im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (RR 5,30 [1,69; 16,61], $p=0,0042$) (Tabelle 4-58).

Lebensqualität

SF-36

Für die Anti-TNF- α -Versager ergaben sich klinisch relevante Effekte zugunsten von Vedolizumab für die beiden Summenscores in der Erhaltungsphase, hier lagen die Effektschätzer (Hedges' g [95 %-KI]) bei 1,00 [0,31; 1,70] für die „körperliche Gesundheit“, die maßgeblich durch den Parameter „körperliche Schmerzen“ getrieben wird, und bei 0,91 [0,22; 1,59] für die „psychische Gesundheit“. In der Induktionsphase zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt für den Summenscore „körperliche Gesundheit“: Hedges' g 0,43 [0,09; 0,77] (Tabelle 4-58).

IBDQ

Die Vedolizumab-Gabe führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des für chronische Darm-

erkrankungen spezifischen Fragebogens IBDQ. Hier fand sich in der Erhaltungsphase ein klinisch relevanter Vorteil für Vedolizumab gegenüber Placebo mit einem Hedges' g von 1,19 [0,48; 1,90], während in der Induktion der Effekt (Hedges' g 0,37 [0,04; 0,71]) nicht klinisch relevant war (Tabelle 4-58).

EQ-5D

In der Population der Anti-TNF- α -Versager zeigte sich eine statistisch signifikant bessere Lebensqualität unter Vedolizumab nur in der vierwöchentlichen Dosierung der Erhaltungsphase (Hedges' g -0,73 [-1,39; -0,06]) (Tabelle 4-58).

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)

Die Gesamtrate der UE lag in der Induktionsphase für die Population der Anti-TNF- α -Versager in der Vedolizumab-Gruppe bei 53,9 % und in der Placebo-Gruppe bei 61,9 % (Tabelle 4-51). In der gesamten Studie war die Gesamtrate der UE vergleichbar (87,6 % in der Vedolizumab-Gruppe und 86,1 % in der Placebo-Gruppe) (Tabelle 4-53). Es ergaben sich weder in der Induktionsphase noch in der Erhaltungsphase statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse

Der Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (Induktionsphase: 3,9 % in der Vedolizumab-Gruppe und 6,3 % in der Placebo-Gruppe (Tabelle 4-51); gesamte Studie: 14,3 % in der Vedolizumab-Gruppe und 13,9 % in der Placebo-Gruppe (Tabelle 4-53). Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen werden.

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE lag in der Induktionsphase in der Vedolizumab-Gruppe bei 3,9 % und in der Placebo-Gruppe bei 4,8 % (Tabelle 4-51) und war somit vergleichbar. In der gesamten Studie lag der Anteil der SUE in der Vedolizumab-Gruppe bei 16,5 % und in der Placebo-Gruppe bei 11,9 % (Tabelle 4-53). Die häufigsten SUE waren gastrointestinale Störungen, vor allem Colitis ulcerosa.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Die Therapieabbrüche aufgrund von UE lagen in der Induktionsphase in der Vedolizumab-Gruppe bei 1,0 % und in der Placebo-Gruppe bei 3,2 % (Tabelle 4-51). Während der gesamten Studie brachen 6,4 % der mit Vedolizumab behandelten Anti-TNF- α -Versager die Therapie ab und 10,9 % der mit Placebo behandelten Patienten (Tabelle 4-53). Der Unterschied zwischen den Behandlungen bezüglich der Therapieabbrüche war weder für die Induktionsphase noch für die Erhaltungsphase signifikant. Die Abbrüche waren zum größten Teil durch gastrointestinale Störungen, insbesondere Colitis ulcerosa, begründet.

Gesamtrate Infektionen

Bezüglich der Gesamtrate der Infektionen konnten zwischen Vedolizumab und Placebo weder in der Induktionsphase (16,8 % versus 20,6 %) (Tabelle 4-51) noch in der gesamten Studie (48,5 % versus 39,6 %) (Tabelle 4-53) statistisch signifikante Unterschiede nachgewiesen werden.

Häufige unerwünschte Ereignisse

Die bei ≥ 3 der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetretenen unerwünschten Ereignisse Oropharyngeale Schmerzen, Grippe, Asthenie und Verschwommenes Sehen traten unter Betrachtung der RD statistisch signifikant häufiger unter VDZ auf, verglichen mit PCB. Diese statistische Signifikanz würde durch das RR und des OR nicht bestätigt (Tabelle 4-55).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-59: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
C13006 (pivotal Studie)	ja	ja	abgeschlossen	Induktionsphase: 6 Wochen Erhaltungsphase: 46 Wochen Follow-up: 2 Jahre	Induktionsphase: Kohorte 1 (randomisiert, doppelblind): Vedolizumab 300 mg Placebo Kohorte 2 (open label): Vedolizumab 300 mg Erhaltungsphase: Non-Responder der Induktionsphase: Vedolizumab 300 mg alle 4 Wochen Responder der Induktionsphase: Re-Randomisierung zu Vedolizumab 300 mg alle 4 Wochen Vedolizumab 300 mg alle 8 Wochen Placebo in der Induktionsphase: Placebo
C13002	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 85 Tage Beobachtungsphase: 168 Tage Follow-up: 2 Jahre	Vedolizumab 2,0 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 6,0 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 10,0 mg/kg Körpergewicht Placebo
C13004	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 78 Wochen Beobachtungsphase: 90 Tage Post-Study Follow-up: 2 Jahre	Vedolizumab 2,0 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 6,0 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 10,0 mg/kg Körpergewicht
L297-005	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 15 Tage Follow-up: 6 Monate Post-Study Follow-up: 2 Jahre	Vedolizumab 0,15 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 0,5 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 2,0 mg/kg Körpergewicht Placebo
L297-006	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 1 Tag Follow-up:	Vedolizumab 0,15 mg/kg Körpergewicht subkutan Vedolizumab 0,15 mg/kg

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				6 Monate Post-Study Follow-up: 2 Jahre	Körpergewicht intravenös Vedolizumab 0,5 mg/kg Körpergewicht intravenös Vedolizumab 2,0 mg/kg Körpergewicht intravenös Placebo
M200-021	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungs- phase: 29 Tage Beobachtungs- phase: 151 Tage Follow-up: 2 Jahre	Vedolizumab 0,5 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 2,0 mg/kg Körpergewicht Placebo
M200-022	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungs- phase: 29 Tage Beobachtungs- phase: bis 151 Tage Follow-up: 2 Jahre	Vedolizumab 0,5 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 2,0 mg/kg Körpergewicht Placebo
MLN0002/CCT- 101	nein	ja	laufend	Induktionsphase: 10 Wochen Erhaltungsphase: 50 Wochen	Vedolizumab 300 mg Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-59 h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-59 ist auf dem Stand vom 21.05.2014.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-59 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
C13002	Dosierung nicht entsprechend der Zulassung (mg/kg Körpergewicht)
C13004	Dosierung nicht entsprechend der Zulassung (mg/kg Körpergewicht)
L297-005	Dosierung nicht entsprechend der Zulassung (mg/kg Körpergewicht)
L297-006	Dosierung nicht entsprechend der Zulassung (mg/kg Körpergewicht, nur eine Dosis insgesamt)
M200-021	Dosierung nicht entsprechend der Zulassung (mg/ kg Körpergewicht)
M200-022	Dosierung nicht entsprechend der Zulassung (mg/kg Körpergewicht)
MLN0002/CCT-101	noch keine Ergebnisse verfügbar

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Bei der Informationsbeschaffung zu RCT mit Vedolizumab wurde keine Studie identifiziert, die Vedolizumab direkt mit der zVT Adalimumab vergleicht (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Deshalb wurde am 20.05.2014 eine bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien durchgeführt, die Adalimumab mit Placebo in Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa vergleichen und die für einen indirekten Vergleich mit der Studie C13006 infrage kommen. Die Recherche ergab 559 Treffer. Nach Ausschluss von 38 Duplikaten wurden die verbliebenen 521 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein-

und Ausschlusskriterien selektiert. Anhand von Titel und Abstract konnten 515 Publikationen ausgeschlossen werden. Die verbleibenden sechs Publikationen wurden im Volltext gesichtet und eine begründet ausgeschlossen.

Es ergaben sich somit fünf relevante Publikationen für drei Studien, die Adalimumab mit Placebo vergleichen und für einen indirekten Vergleich herangezogen werden können:

- ULTRA 1 (Reinisch et al., 2011)
- ULTRA 2 (Sandborn et al., 2012; Sandborn et al., 2013)
- M10-447 (Suzuki et al., 2014)

Die fünfte identifizierte Publikation von Feagan et al. (2014) enthält gepoolte Daten der beiden Studien ULTRA 1 und ULTRA 2 und beschäftigte sich mit Operationsraten und Hospitalisierungen.

Zusätzlich zu den Publikationen wurde auf den Seiten der EMA und der FDA gezielt nach Dokumenten gesucht, die zusätzliche Informationen bzw. Daten zu den Studien mit Adalimumab enthielten und diese ebenfalls für die indirekten Vergleiche verwendet. Herangezogen wurden der Assessment Report für Humira (EMA, 2012), die FDA GIDAC Briefing Documents für Humira (FDA, 2012b; FDA, 2012a) und die Abbott slides for the August 28, 2012 Meeting of the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee (Abbott, 2012).

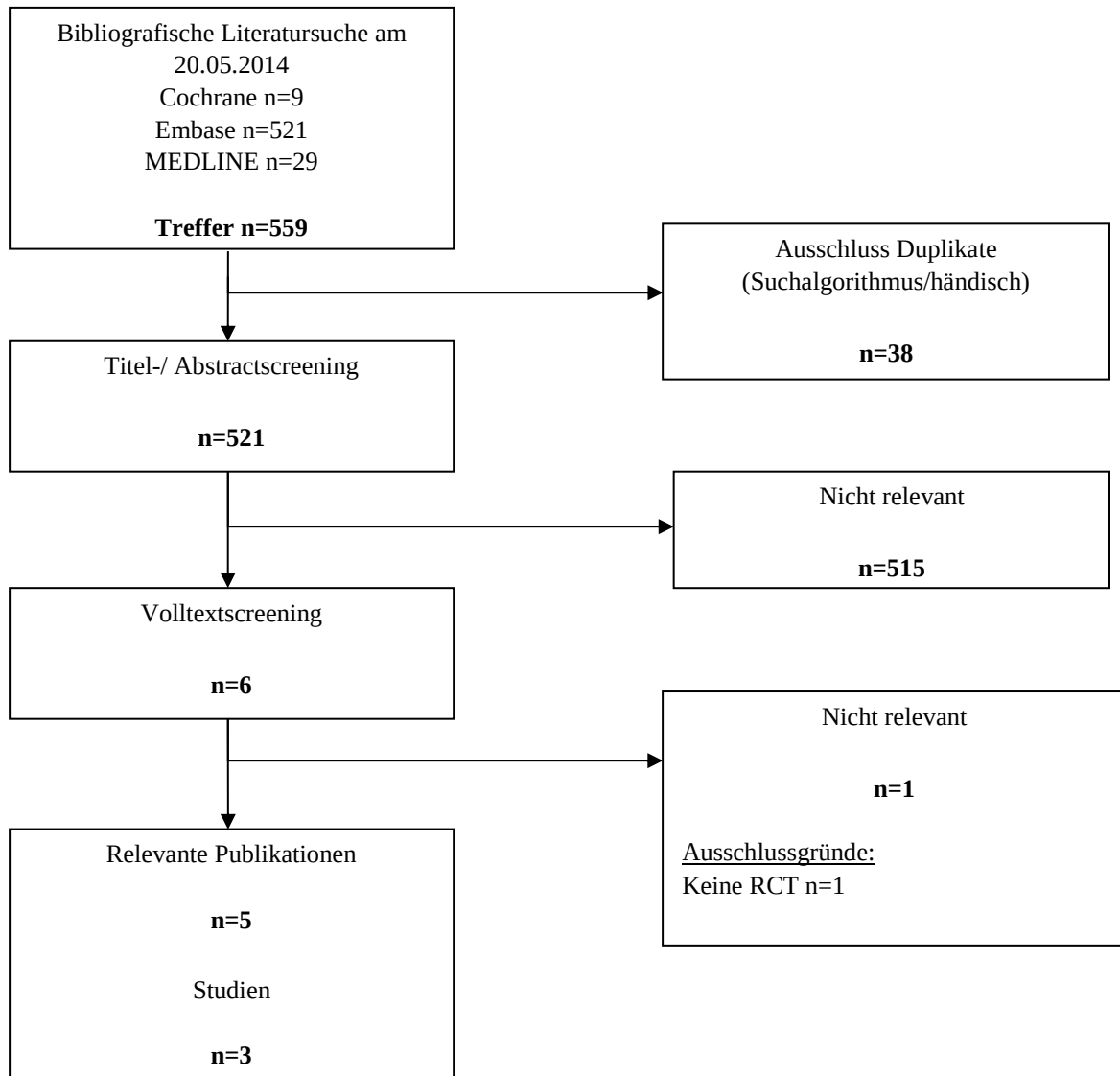


Abbildung 11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-61: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
ULTRA 1	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov, 2014b), ICTRP (ICTRP, 2014e), EU-CTR (EU-CTR, 2014a), PharmNet.Bund (PharmNet.Bund, 2014d)	nein	ja	abgeschlossen
ULTRA 2	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov, 2014a), ICTRP (ICTRP, 2014b), EU-CTR (EU-CTR, 2014c), PharmNet.Bund (PharmNet.Bund, 2014a)	nein	ja	abgeschlossen
M10-447	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov, 2014c), ICTRP (ICTRP, 2014c)	nein	ja	abgeschlossen
^a Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-61 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Registersuchen bei Clinicaltrials.gov, bei WHO ICTRP und bei PharmNet.Bund wurden am 20.05.2014 durchgeführt, die Suche bei EU-CTR am 21.05.2014.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-62: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert, zu bewertendes Arzneimittel						
C13006	ja	ja	nein	ja (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012b)	ja (clinicaltrials.gov, 2013b; EU-CTR, 2014d; ICTRP, 2014f; ICTRP, 2014g; ICTRP, 2014a; PharmNet.Bund, 2014c)	ja (Feagan et al., 2013)
placebokontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ULTRA 1	nein	nein	ja	nein	ja (clinicaltrials.gov, 2014b; EU-CTR, 2014a; ICTRP, 2014e; PharmNet.Bund, 2014d)	ja (Reinisch et al., 2011) (Feagan et al., 2014)
ULTRA 2	nein	nein	ja	nein	ja (clinicaltrials.gov, 2014a; EU-CTR, 2014c; ICTRP, 2014b; PharmNet.Bund, 2014a)	ja (Sandborn et al., 2012; Sandborn et al., 2013) (Feagan et al., 2014)
M10-447	nein	nein	ja	nein	ja (clinicaltrials.gov, 2014c; ICTRP, 2014c)	ja (Suzuki et al., 2014)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-63: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
C13006	Siehe 4.3.1.2.1					
ULTRA 1	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, placebokontrolliert	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa; Mayo Score ≥6; Endoskopie – Subscore ≥2	ADA 160/80: 160 mg s.c. zu Woche 0, 80 mg s.c. zu Woche 2, 40 mg s.c. zu Woche 4 und 6 (n=223) ADA 80/40: 80 mg s.c. und Placebo zu Woche 0, 40 mg s.c. und Placebo zu Woche 2, 40 mg s.c. zu Woche 4 und 6 (n=130)* Placebo (n= 223) (Originalprotokoll und Amendment 3)	Screening-Phase: bis zu drei Wochen Behandlung (Induktionsphase, verblindet und kontrolliert): bis Woche 8	94 Zentren in den USA, in Puerto Rico, Kanada, Ost- und Westeuropa August 2007 bis Februar 2010	Primärer Endpunkt: Anteil an Patienten mit Remission zu Woche 8 (definiert als Mayo- Gesamt-Score ≤2 mit keinem individuellen Subscore >1) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Klinische Remission, klinisches Ansprechen, unerwünschte Ereignisse
ULTRA 2	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, placebokontrolliert	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa; Mayo Score ≥6; Endoskopie – Subscore ≥2	Adalimumab 160 mg s.c. zu Woche 0, 80 mg s.c. zu Woche 2, 40 mg s.c. alle zwei Wochen ab Woche 4 (n=258) Placebo (n=260)	Screening-Phase: bis zu drei Wochen Behandlung: bis Woche 52 (nach Woche 12 konnten die Patienten in die Open- Label-Phase eintreten und die Medikation wechseln) Follow-up (70 Tage) oder Anschlussstudie	103 Zentren in Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland und Israel November 2006 bis März 2010	Primärer Endpunkt: Anteil an Patienten mit Remission zu Woche 8 und 52 (definiert als Mayo Score ≤2 mit keinem individuellen Subscore >1) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Klinische Remission, klinisches Ansprechen, unerwünschte

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Ereignisse
M10-447	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, placebokontrolliert	Patienten mit moderater bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa; Mayo Score 6-12; Endoskopie-Subscore 2-3	ADA 160/80: 160 mg s.c. zu Woche 0, 80 mg s.c. zu Woche 2, 40 mg s.c. alle 2 Wochen von Woche 4 bis 50 (n=91) ADA 80/40: 80 mg s.c. zu Woche 0, 40 mg s.c. zu Woche 2, 40 mg s.c. alle 2 Wochen von Woche 4 bis 50 (n=87)* Placebo alle 2 Wochen von Woche 0 bis 52 (n=96)	Behandlung: 52 Wochen Follow-up (70 Tage)	65 Zentren in Japan Februar 2009 bis Mai 2011	Primärer Endpunkt: Anteil an Patienten mit klinischer Remission zu Woche 8 und 52 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Klinische Remission, klinisches Ansprechen, unerwünschte Ereignisse
*dieser Arme ist nicht zulassungskonform gegeben, wird daher im Weiteren nicht betrachtet						

Tabelle 4-64: Charakterisierung der Interventionen – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	PCB	ADA 160/80	Vorbehandlung
ULTRA 1	Placebo alle 2 Wochen	ADA 160 mg s.c. zu Woche 0, ADA 80 mg s.c. zu Woche 2, ADA 40 mg s.c. zu Woche 4 und 6	Vorbehandlung mit konventioneller Therapie
ULTRA 2	Placebo alle 2 Wochen	ADA 160 mg s.c. zu Woche 0, ADA 80 mg s.c. zu Woche 2, ADA 40 mg s.c. alle 2 Wochen ab Woche 4	Vorbehandlung mit konventioneller Therapie oder Vorbehandlung mit konventioneller Therapie und TNF- α -Inhibitoren (nur Primär- Responder)
M10-447	Placebo alle 2 Wochen von Woche 0 bis 52	ADA 160 mg s.c. zu Woche 0, ADA 80 mg s.c. zu Woche 2, ADA 40 mg s.c. alle 2 Wochen von Woche 4 bis 50	Vorbehandlung mit konventioneller Therapie

Tabelle 4-65: Charakterisierung der Studienpopulation (Demografie)– Studien für den indirekten Vergleich

	PCB	ADA 160/80
Studie		
Charakteristika		
Kategorie		
ULTRA 1 – (Anti-TNF-α-naiv) Induktionsstudie	222	223
Alter [Jahr]: MW (SD)	39,7 (12,72)	38,5 (13,06)
Geschlecht w/m (%)	37,4 / 62,6	38,1 / 61,9
Körpergewicht [kg]: MW (SD)	78,4 (18,06)	73,9 (13,77)
Raucher/Ex-Raucher/Nicht-Raucher (%)	4,5 / 29,3 / 66,2	10,3 / 28,3 / 61,4
ULTRA 2 (Anti-TNF-α-naiv und Anti-TNF-α-Vorbehandlung)	246	248
Alter [Jahr]: MW (SD)	41,3 (13,22)	39,6 (12,47)
Geschlecht w/m (%)	38,2 / 61,8	42,7 / 57,3
Körpergewicht [kg]: MW (SD)	77,1 (17,31)	75,3 (17,71)
M10-447 (Anti-TNF-α-Naive)	96	90
Alter [Jahr]: MW (SD)	41,3 (13,56)	42,7 (14,38)
Geschlecht w/m (%)	27,1 / 72,9	32,2 / 67,8
Körpergewicht [kg]: MW (SD)	60,8 (14,1)	60,1 (12,3)
Raucher/Nicht-Raucher (%)	42,7 / 57,3	44,4 / 55,6

Tabelle 4-66: Charakterisierung der Studienpopulation (Krankheitsspezifische Charakteristika)– Studien für den indirekten Vergleich

	Placebo	ADA 160/80
Studie		
Charakteristika		
Kategorie		
ULTRA 1	222	223
Mayo-Gesamt-Score: MW (SD)	8,8 (1,58)	8,9 (1,65)
Subscore – Endoskopie	2,5 (0,51)	2,5 (0,51)
Subscore – rektale Blutungen	1,6 (0,86)	1,7 (0,86)
Subscore – Stuhlfrequenz	2,5 (0,75)	2,5 (0,75)
ULTRA 2	246	248
Mayo-Gesamt-Score: MW (SD)	8,9 (1,75)	8,9 (1,50)
Subscore – Endoskopie	2,5 (0,50)	2,5 (0,50)
Subscore – rektale Blutungen	1,7 (0,94)	1,7 (0,85)
Subscore – Stuhlfrequenz	2,6 (0,66)	2,5 (0,71)
M10-447	96	90
Mayo-Gesamt-Score: MW (SD)	8,5 (1,6)	8,6 (1,4)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die hier aufgeführten Studien sind für einen indirekten Vergleich geeignet.

Studiendesign

Bei allen drei Studien, die für den indirekten Vergleich von Vedolizumab gegenüber der zVT Adalimumab eingeschlossen wurden, handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, parallele und placebokontrollierte Phase-III-Studien zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab gegenüber Placebo bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa (Tabelle 4-63). Die multinationale, multizentrische Studie ULTRA 1 wurde an 94 Zentren in den USA, Puerto Rico, Kanada sowie Ost- und Westeuropa im Zeitraum August 2007 bis Februar 2010 durchgeführt. Die ULTRA 2 Studie fand zwischen November 2006 und März 2010 an 103 Zentren in Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland und Israel statt. Für den indirekten Vergleich wurde zudem auch die Studie M10-447 herangezogen, die im Zeitraum von Februar 2009 bis Mai 2011 ausschließlich in Japan durchgeführt wurde.

Eingeschlossen wurden in allen drei Studien Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa. Während in den ULTRA Studien nur erwachsene Patienten betrachtet wurden, konnten in der Studie M10-447 Patienten bereits ab 15 Jahren eingeschlossen werden, allerdings liegt das Durchschnittsalter der Patienten in der M10-447 bei 41,3 und 42,5 Jahre und ist somit vergleichbar mit dem Durchschnittsalter der Patienten aus der ULTRA 1 und ULTRA 2. Außerdem ist davon auszugehen, dass der Anteil der Unter-18-jährigen weit unterhalb von 20 % liegt. Der Mayo Score in den Studien ULTRA 1 und ULTRA 2 musste im Bereich ≥ 6 liegen und der Wert des Endoskopie-Subscores musste ≥ 2 sein. In der japanischen M10-447 Studie war ein Mayo Score von 6-12 und für den Endoskopie-Subscore ein Wert von ≥ 2 für die einzuschließenden Patienten vorgegeben. Alle weiteren Ein- und Ausschlusskriterien sind im Anhang 4-E aufgelistet.

Alle eingeschlossenen Studien beinhalteten einen Vergleich von Adalimumab 160/80. Die Screening-Phase der ULTRA 1 und der ULTRA 2 Studien betrug bis zu drei Wochen. Die Behandlungsdauer für die Patienten in der ULTRA 1 und der M10-447 unterteilte sich in eine Induktionsphase (acht Wochen) und eine offene einarmige Erhaltungsphase (bis Woche 52). In der ULTRA 2 und der M10-447 Studie wurden die Patienten bis Woche 52 behandelt, wobei sie in der ULTRA 2 Studie bereits nach Woche 12 bei Nichtansprechen der Behandlung in die open label-Phase eintreten und zu Adalimumab erhielten. Die Follow-up Zeit betrug in allen drei Adalimumab-Studien 70 Tage.

Der primäre Endpunkt war in allen Studien der Anteil an Patienten mit klinischer Remission zu Woche 8 und in den Studien ULTRA 2 und M10-447 zusätzlich zu Woche 52.

Intervention

In allen Adalimumab-Studien bestand jeweils die Intervention im PCB-Arm aus Placebo s.c. alle zwei Wochen während der gesamten Behandlungszeit (Tabelle 4-64). Patienten im ADA 80/40-Arm erhielten in Woche 0 Adalimumab 80 mg s.c., ab Woche 2 Adalimumab 40 mg s.c. alle zwei Wochen. Patienten in der Gruppe ADA 160/80 erhielten zu Woche 0 Adalimumab 160 mg s.c., zu Woche 2 Adalimumab 80 mg s.c. und ab Woche 4 Adalimumab 40 mg s.c. alle zwei Wochen. Da in der Nutzenbewertung nach SGB V § 35a auch für die zVT ein zulassungskonformer Einsatz erforderlich ist wurde aus den Studien zu Adalimumab nur der ADA 160/80 Behandlungsarm und der Placebo-Arm berücksichtigt.

Die Vorbehandlung umfasste in den Studien ULTRA 1 und M10-447 alle konventionellen Therapien. In der Studie ULTRA 2 waren sowohl alle konventionellen Therapien als auch eine Kombination aus konventioneller Therapie und TNF- α -Inhibitoren als Vorbehandlung zugelassen.

Charakteristika

Die Studienpopulation der ULTRA 1 Studie war bezüglich der Demografie über die zwei relevanten Behandlungsarme hinweg gut balanciert. Das mittlere Alter der Patienten im Placebo-Arm betrug 39,7 Jahre und 38,5 Jahre im Adalimumab-Arm, 62,6 % bzw. 61,9 % der Patienten waren männlich und das durchschnittliche Gewicht betrug 78,4 kg bzw. 73,9 kg. Auch im Hinblick auf die Schwere der Erkrankung wiesen die Patienten in allen

Behandlungsgruppen vergleichbare Werte auf. Der Mayo Score betrug 8,8 für die Placebo-Patienten und 8,9 für die Patienten im Adalimumab-Arm. Der Endoskopie-Subscore lag in allen Populationen bei durchschnittlich 2,5, der Mittelwert des Subscores rektale Blutung bei 1,6 und 1,7 und die mittleren Werte für den Subscore Stuhlfrequenz betrugen jeweils 2,5.

Die Charakterisierung der Studienpopulation in der ULTRA 2 Studie zeigt ebenfalls bezüglich der Demografie gut balancierte Behandlungsarme. Das durchschnittliche Alter der Patienten im Placebo-Arm betrug 41,3 Jahre und das durchschnittliche Alter der Patienten in der Gruppe Adalimumab 160/80 lag bei 39,6 Jahren. 61,8 % bzw. 57,3 % der Placebo-Patienten bzw. der Adalimumab-Patienten waren männlich und das durchschnittliche Gewicht betrug 77,1 kg bzw. 75,3 kg. Beide Behandlungsgruppen der ULTRA 2 Studie waren auch in Bezug auf die Schwere der Erkrankung vergleichbar. Der Mayo Score betrug 8,9 in beiden Armen und der Wert für den Endoskopie-Subscore war mit 2,5 ebenfalls in beiden Armen vergleichbar. Der Mittelwert des Subscores rektale Blutung lag für beide Behandlungsgruppen bei 1,7 und der mittlere Wert für den Subscore Stuhlfrequenz betrug ca. 2,6 in der Placebo-Gruppe und 2,5 in der Gruppe Adalimumab.

Die Patienten der M10-447 Studie waren im Mittel 41,3 Jahre (Placebo) bzw. 42,7 Jahre (Adalimumab) alt. Das Geschlecht der Patienten war zu 72,92 % (Placebo) bzw. 67,78 % (Adalimumab 160/80) männlich. Der Bezüglich der Krankheitsschwere zeigte der Mayo Score sehr gut balancierte Arme aus. Die Placebo-Patienten wiesen ebenso wie die Patienten in der Gruppe Adalimumab 80/40 einen durchschnittlichen Mayo Score von 8,5 auf. In der Gruppe Adalimumab 160/80 betrug der Mayo Score durchschnittlich 8,6.

Um einen validen indirekten Vergleich zu erhalten, müssen die eingeschlossenen Studien ausreichend ähnlich unter anderem in ihrem Studiendesign, Interventionen, Endpunkten, Studiendauern und auch bezüglich der in die Studien eingeschlossenen Patienten sein.

Aufgrund der Vergleichbarkeit hinsichtlich des Designs, hinsichtlich der Einschlusskriterien und der demografischen Charakteristika (Alter und Geschlecht) ist eine Meta-Analyse für die Population der Anti-TNF- α -naiven (ULTRA 1; ULTRA 2 und M10-447) trotz der unterschiedlichen Durchführungsorte (Japan bzw. International) der Studien grundsätzlich durchführbar.

Zusammenfassend lässt sich zeigen, dass es sich sowohl bei der Studie C13006 (siehe 4.3.1.2) zu Vedolizumab als auch bei den für die zVT herangezogenen Studien (ULTRA 1, ULTRA 2 und M10-447) sich um doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte RCT handelt. Die Studie waren entweder ausschließlich Induktionsstudien (ULTRA 1) oder waren in Induktionsphasen (sechs Wochen in der C13006 und acht Wochen in der ULTRA 2 und M10-447) und Erhaltungsphase (in allen Studien bis Woche 52) aufgeteilt. Die Studienpopulationen bestanden aus erwachsenen Patienten, die eine mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa trotz Behandlung mit oralen Glukokortikoiden, Immunsuppressiva, AZA oder 6-MP hatten. Die Patienten der Studien zeigten zu Baseline einen ähnlichen mittleren Mayo Score (C13006: 8,5; ULTRA 1: 8,8; ULTRA 2: 8,9; M10-447: 8,5). Die Patienten aller vier Studien wiesen zudem ein vergleichbares mittleres Alter

(C13006: 42,7 Jahre; ULTRA 1: 37,8 Jahre; ULTRA 2: 40,4 Jahre; M10-447: 42,7 Jahre) auf. Auch die Verteilung der Geschlechter war in allen Studien vergleichbar.

Jedoch wurden in die Studie C13006 Patienten mit primärem und sekundärem Therapieversagen und Patienten, die intolerant gegenüber einem TNF- α -Inhibitor waren, eingeschlossen. Primäres Therapieversagen ist definiert als eine fehlende Verbesserung der klinischen Symptome unter Induktionstherapie, sekundäres Therapieversagen als das Versagen auf Anti-TNF- α -Therapie nach vorherigem Ansprechen in der Induktionsphase (Yanai und Hanauer, 2011).

Die Patienten mit primärem Therapieversagen machten 48 % der Anti-TNF- α -Versager in der Studie C13006 aus. In die Studie ULTRA 2 wurden hingegen nur Patienten mit sekundärem Therapieversagen (Wirkverlust) und Intoleranz auf Anti-TNF- α -Therapie eingeschlossen. Es liegen keine Studien mit Adalimumab vor, in der Patienten mit primärem Therapieversagen eingeschlossen wurden – häufig ist ein Primärversagen sogar ein Ausschlusskriterium bei den Studien. Dies könnte bedeuten, dass für Patienten mit primärem Therapieversagen auf einen TNF- α -Inhibitor Adalimumab keine wirksame oder verträgliche Behandlungsoption darstellt. Es wird daher angenommen, dass der Vergleich von Vedolizumab bei stark vorbehandelten Patienten mit Adalimumab bei Patienten, die auf die Initialtherapie angesprochen und erst im weiteren Verlauf der Therapie versagt haben, zu einer Unterschätzung des Behandlungseffekts von Vedolizumab führen könnte.

Des Weiteren gab es noch Unterschiede hinsichtlich des Designs der Studien. So wurden in der Studie C13006 die Patienten, die in der Induktionsphase auf Vedolizumab angesprochen hatten, erneut randomisiert und bildeten die ITT-Population für die Erhaltungsphase. Für die Adalimumab-Studien gilt das nicht, hier wurden die Patienten unabhängig von ihrem Ansprechen in der Induktionsphase in ihren ursprünglichen Armen weitergeführt. Es liegen aber zum Teil auch Daten getrennt für mit Adalimumab behandelte Patienten vor, die in der Induktionsphase ein Ansprechen gezeigt hatten. Diese Daten wurden bevorzugt für den indirekten Vergleich genutzt.

Trotz der aufgeführten Unterschiede zwischen der Vedolizumab-Studie und den Adalimumab-Studien ist ein indirekter Vergleich gerechtfertigt und wird bei entsprechenden Operationalisierungen der Endpunkte berechnet, denn die Adalimumab-Studien stellen die beste Datenbasis für einen solchen Vergleich dar und die Patienten der Studie C13006 bilden die Adalimumab-Zielpopulation umfassend ab.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Studien ULTRA 1 und ULTRA 2

Das durchschnittliche Alter der in die Studie ULTRA 1 eingeschlossenen Patienten betrug 39,1 Jahre, wobei 38 % dieser Patienten weiblich und 62 % männlich waren. In der Studie ULTRA 2 lag das durchschnittliche Alter bei 40 Jahren mit etwa 60 % männlichen Patienten und 40 % weiblichen Patienten. Innerhalb der Studie ULTRA 1 waren 91 % der Patienten kaukasischer Abstammung, innerhalb der Studie ULTRA 2 sogar 95 %. Der mittlere Mayo

Score von 8,8 bzw. 8,9 weist auf eine hohe Krankheitsaktivität der Patienten bei Einschluss in die Studien hin. In der Studie ULTRA 1 wurden bei Einschluss in die Studie 87 % der Patienten mit Glukokortikoiden, 39 % mit AZA und 6 % mit 6-MP behandelt, in der Studie ULTRA 2 waren es jeweils 88 %, 48 % bzw. 14 %. Zusätzlich waren in die Studie ULTRA 2 auch 40 % der Patienten mit TNF- α -Inhibitoren vorbehandelt (FDA, 2012a).

Die Studienpopulationen der Studien ULTRA 1 und ULTRA 2 entsprechen somit im Allgemeinen der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulation für Vedolizumab und Adalimumab: Hauptsächlich junge Patienten mit Versagen von mehreren Vortherapien, mit hoher Krankheitsaktivität und im Wesentlichen kaukasischer Abstammung. In die Adalimumab-Studien wurden insgesamt etwas mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Da es jedoch keine Hinweise darauf gibt, dass sich die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab zwischen Männern und Frauen unterscheidet (Abbvie, 2013), hat dies keinen Einfluss auf die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Vorbehandlung der Patienten in den Studien ULTRA 1 und ULTRA 2 entspricht ebenfalls im Wesentlichen dem deutschen Versorgungskontext. Um in die Studien ULTRA 1 und ULTRA 2 eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten eine aktive Erkrankung (Mayo Score von 6-12 und endoskopischer Subscore von 2-3) trotz einer Behandlung mit Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva (AZA oder 6-MP) aufweisen. Zusätzlich konnten auch Patienten eingeschlossen werden, bei denen in den letzten fünf Jahren eine Intoleranz gegenüber einer der Behandlungen aufgetreten war oder die nicht auf eine solche Behandlung angesprochen hatten (FDA, 2012a).

6-MP ist zwar in Deutschland nicht für die Indikation Colitis ulcerosa zugelassen, AZA wird aber im menschlichen Körper durch die TPMT zu 6-MP verstoffwechselt, das dann die eigentliche Wirkung entfaltet. AZA ist also ein Prodrug und die eigentlich wirksame Substanz ist 6-MP. Auch in der deutschen Leitlinie zur Behandlung der Colitis ulcerosa (Dignass et al., 2011) wird 6-MP als mögliche Alternative zur Therapieeskalation genannt und entspricht damit dem deutschen Versorgungskontext.

Die Behandlung mit Glukokortikoiden beinhaltete eine stabile (± 5 mg) Prednisondosis von ≥ 20 mg/Tag (oder Äquivalent) für mindestens 14 Tage vor Studieneinschluss. In die Studie ULTRA 2 konnten auch Patienten eingeschlossen werden, die mit 10-20 mg Prednison/Tag für mindestens 40 Tage vor Einschluss in die Studie behandelt worden waren und dennoch eine aktive Erkrankung zeigten (FDA, 2012a). Da gemäß der deutschen Leitlinie eine Verbesserung des klinischen Zustands innerhalb von 4-7 Tagen unter konventioneller Therapie eintreten sollte (Dignass et al., 2011), ist bei einer weiterhin aktiven Erkrankung nach zwei- bzw. vierwöchiger Behandlung von einem Versagen der Therapie auszugehen.

AZA und 6-MP mussten mindestens 90 Tage vor Einschluss in die Studien in einer Dosis von $\geq 1,5$ mg/kg/Tag (AZA) bzw. $\geq 1,0$ mg/kg/Tag (6-MP) oder in der maximal verträglichen Dosis eingenommen worden sein, die Dosis musste dabei seit mindestens 28 Tagen stabil sein (FDA, 2012a). Dieser Zeitraum von 90 Tagen (drei Monaten) entspricht sowohl der europäischen Richtlinie zur Durchführung von Studien in der Indikation Colitis ulcerosa

(CHMP, 2008) als auch den Angaben aus der Fachinformation von AZA, in der eine Umstellung der Therapie frühestens nach drei Monaten erfolgloser Therapie empfohlen wird (Teva, 2008; Dr. Falk Pharma GmbH, 2012).

In die Studie ULTRA 2 wurden auch Patienten mit einem Verlust des Ansprechens oder einer Intoleranz gegenüber anderen TNF- α -Inhibitoren als Adalimumab eingeschlossen.

Die Patienten mussten zunächst auf ≥ 5 mg/kg Infliximab angesprochen haben, und dann innerhalb von ≥ 14 Tagen einen Verlust des Ansprechens zeigen, nachdem sie mindestens zwei nachfolgende und sequentielle Dosen von ≥ 5 mg/kg in einem Zeitintervall von maximal 56 Tagen erhalten hatten. Der Verlust des Ansprechens war definiert als entweder eine grundsätzlich mangelnde Verbesserung des Zustands des Patienten oder einer Verschlimmerung der mit Colitis ulcerosa assoziierten Symptome wie Stuhlfrequenz, Abdominalschmerz, rektale Blutung, Fieber oder Gewichtsverlust (FDA, 2012a). Diese Definition ist plausibel, da ein Wechsel der Therapie auch gemäß der Fachinformation von Infliximab nach drei Dosen in Erwägung gezogen werden sollte (MSD, 2013).

Intoleranz war definiert als ein Therapieabbruch aufgrund einer signifikanten akuten oder verzögerten Reaktion auf die Medikation (FDA, 2012a).

Das Einschlusskriterium „aktive Erkrankung trotz einer Behandlung mit Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva“ schließt auch Patienten ein, die nur auf Glukokortikoide und nicht auf Immunsuppressiva versagt haben. Wie bereits im Abschnitt 4.3.1.2.1 für die Studie C13006 ausgeführt wurde, sind diese Patienten nicht uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da in Deutschland gemäß Leitlinie nach Versagen der Glukokortikoidtherapie zunächst Immunsuppressiva gegeben werden sollen, bevor eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren eingeleitet wird (Dignass et al., 2011). Ein TNF- α -Inhibitor (Infliximab) wird bei schwerer Form der aktiven Colitis ulcerosa allerdings als eine Therapieoptionen direkt nach Versagen von Glukokortikoiden genannt, wenn:

- ein nicht ausreichendes Ansprechen auf eine systemische Glukokortikoidtherapie vorliegt (Empfehlung 4.17), oder
- eine Glukokortikoidtherapie aufgrund einer Kontraindikation oder Intoleranz nicht infrage kommt (Empfehlung 4.14).

Deshalb entspricht auch der Einschluß von „Glukokortikoid-Versagern“ in die Studien ULTRA 1 und ULTRA 2 der deutschen Versorgungsrealität bei schweren und aktiven Formen der Colitis ulcerosa, welche in dieser Studie untersucht wurden. Genaue Angaben über die Zahl der Patienten, die in den Studien ULTRA 1 und ULTRA 2 vorher nicht auf ein Immunsuppressivum versagt haben, liegen nicht vor.

Es ist daher insgesamt davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studien ULTRA 1 und ULTRA 2 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Studie M10-447

In die Studie M10-447 wurden ausschließlich japanische Patienten eingeschlossen (ICTRP, 2014c). Es gibt derzeit keine Hinweise darauf, dass Adalimumab in asiatischen Patienten eine andere Wirksamkeit und Sicherheit zeigt als in kaukasischen Patienten (Abbvie, 2013). Bezüglich des Targets der TNF- α -Inhibitoren (der Bindung an TNF- α) gibt es nach Expertenansicht keine relevanten genetischen Unterschiede, die die Bindung des Antikörpers beeinträchtigen könnten. Weiterhin wurden für alle Endpunkte, die sowohl in den ULTRA-Studien als auch in der Studie M10-447 berichtet sind, Meta-Analysen mit Homogenitätstests durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3). Es zeigte sich für fast alle Endpunkte eine homogene Datenlage, nur für die klinische Remission basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score ergab sich eine moderate Heterogenität. Es ist somit davon auszugehen, dass auch die Ergebnisse aus der rein japanischen Population auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

In die Studie M10-447 konnten im Gegensatz zu den ULTRA-Studien auch Patienten zwischen 15 und 18 Jahren eingeschlossen werden, es werden aber keine Angaben über die Anzahl dieser gemacht. Da das mittlere Alter von 42,7 Jahren mit den ULTRA-Studien vergleichbar ist, ist von einer sehr geringen Anzahl an Patienten <18 Jahren auszugehen, und auch diese Patienten sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da Adalimumab in Deutschland auch für die pädiatrische Anwendung zugelassen ist (Abbvie, 2013).

Insgesamt waren in die Studie M10-447 etwa doppelt so viele Männer wie Frauen eingeschlossen worden, 66 % der Patienten waren männlich (Suzuki et al., 2014). Das Geschlechterverhältnis bei Patienten mit Colitis ulcerosa ist ausgeglichen und beide Geschlechter erkranken etwa gleich häufig (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2). Es ist daher nicht davon auszugehen, dass auch im deutschen Versorgungsalltag doppelt so viele Männer wie Frauen mit Adalimumab behandelt werden. Da es aber keine Hinweise darauf gibt, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab sich zwischen Männern und Frauen unterscheidet (Abbvie, 2013), lassen sich die Ergebnisse dennoch auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Wie in die ULTRA-Studien wurden gemäß der Einschlusskriterien auch in die Studie M10-447 Patienten eingeschlossen, die eine aktive Erkrankung (Mayo Score 6-12, endoskopischer Subscore ≥ 2 während der Screening-Phase) trotz einer Behandlung mit Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva zeigten (Suzuki et al., 2014).

Die Patienten mussten entweder eine stabile Dosis von ≥ 20 mg Prednisolon (oder Äquivalent) pro Tag für mindestens 14 Tage vor Einschluss in die Studie eingenommen haben, oder eine Prednisolondosis von 5-20 mg für mindestens 40 Tage vor Einschluss in die Studie (Suzuki et al., 2014). Wie bereits für die ULTRA-Studien erläutert, entsprechen diese Zeiträume den Empfehlungen der deutschen Leitlinie (Dignass et al., 2011).

AZA und 6-MP mussten über einen Zeitraum von 90 aufeinanderfolgenden Tagen vor Einschluss in die Studie in einer Dosis von ≥ 50 mg AZA pro Tag und ≥ 30 mg 6-MP pro Tag oder in der maximal tolerierbaren Dosis eingenommen worden sein (Suzuki et al., 2014). Während der Zeitraum von 90 Tagen (3 Monaten) mit der europäischen Richtlinie und der

Fachinformation von AZA übereinstimmt, erscheinen die unteren Grenzen der Dosierungen etwas niedrig. Gemäß Fachinformation von AZA ist die übliche Dosierung 1-3 mg/kg Körpergewicht pro Tag (Teva, 2008; Dr. Falk Pharma GmbH, 2012). Das durchschnittliche Gewicht der Patienten in der Studie M10-447 betrug 60,1 kg, was einer Tagesdosis von 60-180 mg AZA entspricht und damit über den hier formulierten unteren Grenzwerten liegt. Demnach berücksichtigt die Festlegung der Minimaldosierung von 50 mg AZA auch Colitis ulcerosa-Patienten mit geringem Körpergewicht und kann als plausibel eingeschätzt werden.

Wie bei den ULTRA-Studien und der Studie C13006 schließt auch bei der Studie M10-447 das Einschlusskriterium „aktive Erkrankung trotz einer Behandlung mit Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva“ Patienten ein, die nur auf Glukokortikoide und nicht auf Immunsuppressiva versagt haben. Wie bereits weiter oben ausgeführt, wird der Einsatz von TNF- α -Inhibitoren direkt nach Versagen von Glukokortikoiden in der deutschen Leitlinie empfohlen, wenn ein nicht ausreichendes Ansprechen auf die Glukokortikoidtherapie vorliegt oder eine Therapie mit Glukokortikoiden kontraindiziert ist. Insgesamt wird bei den Ergebnissen der Studie M10-447 davon ausgegangen, dass sie prinzipiell auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ULTRA 1	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja	niedrig
ULTRA 2	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja	niedrig
M10-447	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Publikation der ULTRA 1 Studie beschreibt eine multizentrische, randomisierte doppelblinde placebokontrollierte 8-wöchige (Induktionsphase) Studie. Die Patienten wurden

anhand eines zentralen Randomisierungsschemas des Sponsors in einer der drei Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Methode wie die Gruppenzugehörigkeit verdeckt wurde, wurde in der Publikation nicht beschrieben. Die Patienten und Behandler wurden als verblindet beschrieben. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung war nicht abschließend auszuschließen, da kein Studienbericht vorlag. Dennoch ergaben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

Die Publikation der ULTRA 2 Studie beschreibt eine multizentrisch, randomisierte doppelblinde placebokontrollierte 52-wöchige (Induktionsphase und Erhaltungsphase) Studie. Die Patienten wurden stratifiziert nach vorheriger Einnahme von Infliximab oder eines anderen Anti-TNF-Wirkstoffes in einer der zwei Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Methode wie die Gruppenzugehörigkeit verdeckt wurde, wurde in der Publikation nicht beschrieben. Die Patienten und Behandler wurden als verblindet beschrieben. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung war nicht abschließend zu auszuschließen, da kein Studienbericht vorlag. Es ergeben sich jedoch keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Studie.

Die Publikation zu der Studien M10-447 beschreibt eine multizentrisch, randomisierte doppelblinde placebokontrollierte 52-wöchige (Induktionsphase und Erhaltungsphase) Studie. Es wurden jedoch keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz, zur Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit und zur Verblindung gemacht, es wurde jedoch von einer randomisierten doppelblinden Studie berichtet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung war nicht abschließend auszuschließen, da kein Studienbericht vorlag. Es zeigten sich aber keine Aspekte, die auf eine hohe Verzerrung der Studie hindeuten würden, daher wurde von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Symptomatik	Klinische Remission	Klinisches Ansprechen	Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
ULTRA 1°	nein*	Ja	Ja	nein*	Ja
ULTRA 2	nein*	Ja	ja	nein*	nein
M10-447°	nein*	Ja	Ja	nein*	Ja
*Daten zu Symptomatik und zur Lebensqualität sind, falls vorhanden, anders operationalisiert und nicht mit der Studie C130006 vergleichbar und werden daher nicht im Dossier dargestellt					
°Diese Studien betrachteten ausschließlich TNF- α -naive Patienten					

4.3.2.1.3.1 Klinische Remission – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	VDZ	Placebo	ADA
Induktionsphase				
1	C13006	•	•	
3	ULTRA 1 ULTRA 2 M10-447		• • •	• • •
Erhaltungsphase				
1	C13006	•	•	
1	ULTRA 2		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

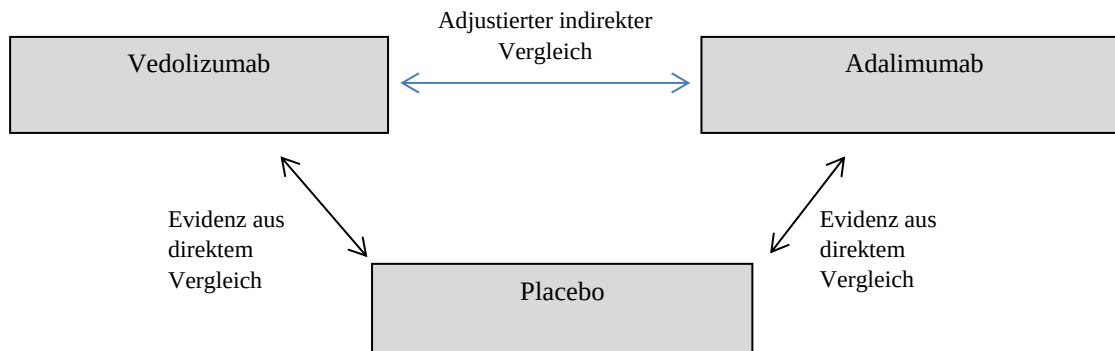


Abbildung 12: Netzwerkstruktur für indirekten Vergleich

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung der klinischen Remission

Studie	Operationalisierung
ULTRA 1	Anteil an Patienten mit einem Mayo-Gesamt-Score ≤ 2 nach 8 Wochen, wobei alle Subscores einen Wert ≤ 1 aufweisen.
ULTRA 2	Anteil an Patienten a) mit einem Mayo-Gesamt-Score ≤ 2 nach 8 Wochen, wobei alle Subscores einen Wert ≤ 1 aufweisen. b) mit einem Mayo-Gesamt-Score ≤ 2 nach 52 Wochen, wobei alle Subscores einen Wert ≤ 1 aufweisen. c) mit einer anhaltenden klinischen Remission (klinische Remission zu Woche 8 und 52) d) mit einer glukokortikoidfreien Remission nach Woche 52 e) mit Remission, die seit 90 Tagen ohne Glukokortikoidtherapie sind. (glukokortikoidfrei 90) Für die Erhaltungsphase wurden im Adalimumab-Arm, insofern verfügbar, nur Patienten ausgewertet, die in Woche 8 ein klinisches Ansprechen zeigten.
M10-447	Anteil an Patienten nach 8 Wochen mit einem Mayo-Gesamt-Score ≤ 2 , wobei alle Subscores einen Wert ≤ 1 aufweisen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die klinische Remission in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ULTRA 1	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig
ULTRA 2	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig
M10-447	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es fanden sich in den Publikation (ULTRA 1, ULTRA 2 und M10-447) keine Anhaltspunkte, die auf eine Verzerrung des Endpunktes hinweisen würden. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber jeweils verblindet. Die Analysen in der ULTRA 1 wurden anhand einer ITT-Population ausgewertet (Patienten, die mindestens eine verblindete Studienmedikation erhielten). In der ULTRA 2 fand die Auswertung ebenfalls anhand der ITT-Population statt. In Studie M10-447 wurde der Endpunkt anhand des Full Analysis Set ausgewertet (Population die mindestens eine verblindete Studienmedikation erhielten). Fehlende Werte wurden jeweils mit der Non-Responder-Imputations-Methode ersetzt. Dadurch dass für die Studie keine Studienberichte vorlagen, kann ergebnisabhängige Berichterstattung nicht vollständig überprüft werden.

In den Publikationen zur Studie ULTRA 2 wurden zudem für die Erhaltungsphase Ergebnisse für Patienten des Adalimumab-Arms berichtet, die ein Ansprechen zur Woche 8 gezeigt hatten. Diese Patienten sind vergleichbarer zum Vedolizumab-Arm Q8W der Studie C13006 als alle Patienten des Adalimumab-Arms, da auch die ITT-Population der Erhaltungsphase der Studie C13006 an Woche 6 ein klinisches Ansprechen gezeigt hatte. Da die Einschränkung auf Responder in den Publikationen zur Studie ULTRA 2 nicht auf die Placebo-Patienten ausgedehnt wurde, dies aber für die Studie C13006 der Fall ist, ist ein Vergleich auf dieser Basis als konservativ anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für die klinische Remission für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für die klinische Remission basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score aus RCT für indirekte Vergleiche

	Induktionsphase				Erhaltungsphase ^a		
Studien	Population	PCB n/N (%)	ADA n/N (%)	RR [95 %-KI]	PCB n/N (%)	ADA n/N (%)	RR [95 %- KI]
ULTRA 1	Anti-TNF- α-naiv	16/222* (7,2)	35/223* (15,7)	2,18 [1,24; 3,82]	nicht zutreffend (Induktionsstudie)	nicht zutreffend (Induktionsstudie)	nicht zutreffend (Induktionsstudie)-
ULTRA 2	Anti-TNF- α-naiv	16/145 (11,0)	32/150 (21,3)	1,93 [1,11; 3,37]	18/145 (12,4)	28/89 (31,5)	2,53 [1,49; 4,31]
	Anti-TNF- α-Versager	7/101 (6,9)	9/98 (9,2)	1,33 [0,51; 3,42]	3/101 (3,0)	8/36**(22,2)	7,48 [2,10; 26,67]
M10-447	Anti-TNF- α-naiv	11/96 (11,4)	9/90 (10)	0,87 [0,38; 2,01]	nicht berichtet ^b	nicht berichtet ^b	nicht berichtet ^b
Meta- Analyse	Anti-TNF- α-naiv			1,68 [1,04; 2,71] ^c			2,53 [1,49; 4,31] ^d
	Anti-TNF- α-Versager			1,33 [0,51; 3,42] ^d			7,48 [2,10; 26,67] ^d

^aFür die Erhaltungsphase Darstellung der Daten für Patienten mit klinischem Ansprechen an Woche 8, welches basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score beurteilt wurde

^bFür die Erhaltungsphase wurden in der Studie M10-447 keine Daten für Patienten mit klinischem Ansprechen an Woche 8 basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score berichtet

^cMeta-analysierte Daten aus den Studien ULTRA 1, ULTRA 2 und M10-447; I²=41 %; p=0,18 (Heterogenitätstest)

^dDaten aus der Studie ULTRA 2

*Gepoolte Daten aus dem Originalprotokoll und des Amendment 3 der ULTRA 1

**Responder

Anti-TNF- α -naive Patienten

In den Studien ULTRA 1 und ULTRA 2 zeigten sich für die klinische Remission nach dem Mayo-Gesamt-Score für die Population der Anti-TNF- α -Naiven in der Induktionsphase und in der Erhaltungsphase (ULTRA 2 Studie) bei Betrachtung des RR einen statistisch signifikanten Vorteil von Adalimumab gegenüber Placebo (Induktionsphase: ULTRA 1 RR 2,18 [1,24; 3,82] / ULTRA 2 RR 1,93 [1,11; 3,37] und Erhaltungsphase: RR 2,53 [1,49; 4,31]). In der Studie M10-447 zeigte sich für die Population der Anti-TNF- α -Naiven in der Induktionsphase kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Meta-Analyse für die klinische Remission nach dem Mayo-Gesamt-Score für die Population der Anti-TNF- α -Naiven in der Induktionsphase zeigte eine moderate Heterogenität ($I^2=41\%$, $p=0,18$). Da einerseits Subgruppendaten zur Untersuchung möglicher Ursachen für diese Heterogenität fehlen, es aber andererseits auch keine Hinweise aus den zur Verfügung stehenden Publikationen gibt, die dieses Ergebnis erklären können, wird von einem Zufallsbefund ausgegangen und die Meta-Analyse als valide betrachtet. Das Resultat bestätigte den statistisch signifikanten Vorteil von Adalimumab gegenüber Placebo (RR der Meta-Analyse: 1,68 [1,04; 2,71]).

Anti-TNF- α -Versager

Ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil ergibt sich unter Adalimumab für die klinische Remission nach dem Mayo-Gesamt-Score für die Population der Anti-TNF- α -Versager in der Erhaltungsphase der ULTRA 2 Studie (RR 7,48 [2,10; 26,67]). Für die Anti-TNF- α -Versager in der Induktionsphase zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der ULTRA 2 Studie.

In der ULTRA 2 wurde zusätzlich noch der Anteil der Patienten mit einer anhaltenden klinischen Remission, der Anteil der Patienten mit einer glukokortikoidfreien Remission und der Anteil der Patienten mit einer glukokortikoidfreien Remission für 90 Tage erhoben:

Tabelle 4-73: Ergebnisse für die klinische Remission RCT für indirekte Vergleiche

Studie ULTRA 2				
Population	Operationalisierung	PCB n/N (%)	ADA n/N (%)	ADA vs. PCB RR [95 %-KI]
Anti-TNF- α - naiv	anhaltend	9/145 (6,2)	16/150 (10,7)	1,72 [0,78; 3,76]
	glukokortikoidfrei	5/81 (6,2)	14/69* (20,3)	3,29 [1,25; 8,66]
	glukokortikoidfrei 90	5/81 (6,2)	15/110 (13,6)	2,21 [0,84; 5,83]
Anti-TNF- α - Versager	anhaltend	1/101 (1,0)	5/98 (5,1)	5,15 [0,61; 43,32]
	glukokortikoidfrei	3/59 (5,1)	4/21* (19,0)	3,75 [0,91; 15,37]
	glukokortikoidfrei 90	3/59 (5,1)	5/40 (10,0)	2,46 [0,62; 9,71]

*Responder

Anti-TNF- α -naive Patienten

Bezüglich der anhaltenden klinischen Remission zeigte sich sowohl für die Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten als auch für die Anti-TNF- α -Versager kein statistisch signifikanter Unterschied von Adalimumab gegenüber Placebo. Für die glukokortikoidfreie Remission an Woche 52 zeigte sich für die Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Adalimumab gegenüber Placebo (RR 3,29 [1,25; 8,66]).

Anti-TNF- α -Versager

Für die Population der Anti-TNF- α -Versager zeigte sich in der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Adalimumab und Placebo bezüglich der anhaltenden Remission. Auch bezüglich der glukokortikoidfreien Remission zeigte sich zwischen Adalimumab und Placebo kein statistisch signifikanter Unterschied.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In den ULTRA-Studien mit Adalimumab wurden als primärer Endpunkt die klinische Remission (definiert als Mayo Score ≤ 2 , wobei keiner der Subscores einen Wert >1 aufweisen darf) benutzt. Dies entspricht vollständig der Definition von klinischer Remission bei der Studie C13006 bei Therapie mit Vedolizumab.

In der deutschen Leitlinie zur Behandlung der Colitis ulcerosa (Dignass et al., 2011) wird erwähnt, dass klinische Aktivitätsindizes für die Colitis ulcerosa zwar verfügbar sind, aber in der täglichen Routine selten eingesetzt werden. Gegenwärtig werden Krankheitsaktivitätsindizes bei Colitis ulcerosa überwiegend im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt. Die Anwendung von Score-Systemen spielt hier im klinischen Alltag eher eine bestätigende Rolle und ist nicht zwingend geboten. Diese gleiche Leitlinie bestätigt aber, dass diese Scores auf möglichst klinisch objektiv zu erhebenden Parametern wie z. B. Stuhlfrequenz und Blut im Stuhl beruhen. Solche klinischen Parameter sind aber von großer Bedeutung im deutschen Versorgungskontext.

Im Folgenden wurde der indirekte Vergleich zwischen Vedolizumab und Adalimumab bezüglich der klinischen Remission berechnet und in Tabelle 4-74 und Tabelle 4-75 dargestellt.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für die klinische Remission basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score – Indirekter Vergleich

Popu- lation	Induktionsphase			Erhaltungsphase ^a		
	VDZ vs. PCB RR [95 %-KI]	ADA vs. PCB RR [95 %-KI]	Indirekter Vergleich VDZ vs ADA RR [95 %- KI]	VDZ vs. PCB RR [95 %-KI]	ADA vs. PCB RR [95 %-KI]	Indirekter Vergleich VDZ vs ADA RR [95 %- KI]
Anti- TNF- α - naiv	3,51 [1,42; 8,66]	1,68 [1,04; 2,71]	2,09 [0,75; 5,79]	2,41 [1,43; 4,06]	2,53 [1,49; 4,31]	0,95 [0,45; 2,00]
Anti- TNF- α - Versager	3,07 [0,68; 13,97]	1,33 [0,51; 3,42]	2,32 [0,39; 13,84]	7,07 [1,74; 28,78]	7,48 [2,10; 26,67]	0,94 [0,14; 6,28]
^a Für die Erhaltungsphase Darstellung der Daten für Patienten mit klinischem Ansprechen an Woche 8, welches basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score beurteilt wurde						

Anti-TNF- α -naive Patienten

Hinsichtlich der klinischen Remission basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score zeigte der indirekte Vergleich zwischen Vedolizumab und Adalimumab weder in der Induktionsphase noch in der Erhaltungsphase statistisch signifikante Unterschiede für die Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten.

Anti-TNF- α -Versager

Auch für die Population der Anti-TNF- α -Versager ergaben sich hinsichtlich der klinischen Remission weder in der Induktionsphase noch in der Erhaltungsphase statistisch signifikante Unterschiede zwischen Vedolizumab und Adalimumab.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die anhaltende klinische Remission / glukokortikoidfreie Remission –indirekter Vergleich

Population	Operationalisierung	VDZ vs. Placebo RR [95 %-KI]	ADA vs. Placebo RR [95 %-KI]	Indirekter Vergleich VDZ vs. ADA RR [95 %- KI]
Anti-TNF- α - naiv	Anhaltend	1,76 [0,85; 3,62]	1,72 [0,78; 3,76]	1,02 [0,35; 2,97]
	glukokortikoidfrei	1,93 [0,91; 4,10]	3,29 [1,25; 8,66]	0,59 [0,17; 2,00]
	glukokortikoidfrei 90	1,93 [0,91; 4,10]	2,21 [0,84; 5,83]	0,87 [0,26; 2,98]
Anti-TNF- α - Versager	Anhaltend	7,95 [1,06; 59,92]	5,15 [0,61; 43,32]	1,54 [0,08; 29,03]
	glukokortikoidfrei	5,31 [0,69; 40,87]	3,75 [0,91; 15,37]	0,94 [0,14; 6,28]
	glukokortikoidfrei 90	5,31 [0,69; 40,87]	2,46 [0,62; 9,71]	2,16 [0,18; 25,29]

Im indirekten Vergleich zwischen Vedolizumab und Adalimumab zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anteile der Patienten mit einer anhaltenden oder glukokortikoidfreien Remission. Dies gilt für die Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten und für die Population der Anti-TNF- α -Versager.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Klinisches Ansprechen – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	VDZ	Placebo	ADA
Induktionsphase				
1	C13006	•	•	
3	ULTRA 1 ULTRA 2 M10-447		• • •	• • •
Erhaltungsphase				
1	C13006	•	•	
1	ULTRA 2		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

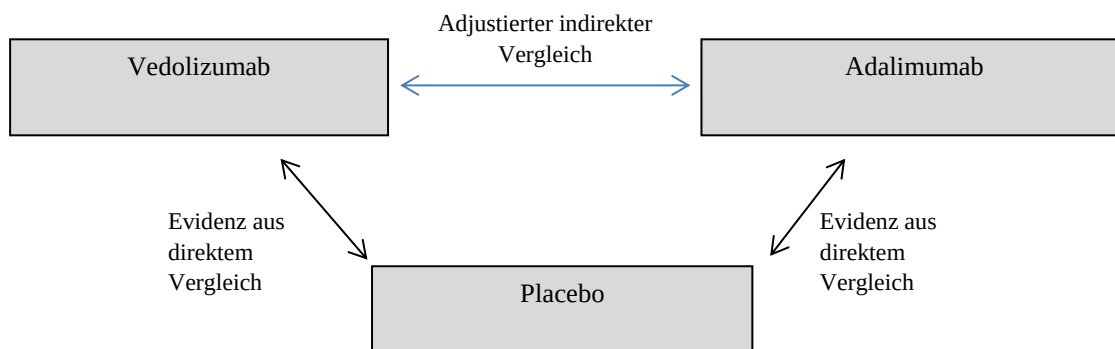


Abbildung 13: Netzwerkstruktur für indirekten Vergleich

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Operationalisierung des klinischen Ansprechens

Studie	Operationalisierung
ULTRA 1	Anteil an Patienten a) mit einer Verringerung des Mayo-Gesamt-Score um mindestens 3 und mindestens 30 % bezogen auf den Ausgangswert und einer Reduktion des Mayo Subscores Rektale Blutungen um mindestens 1 oder einen absoluten Wert in diesem Subscore von 0 oder 1 an Woche 8 b) mit einem Endoskopie-Subscore von ≤ 1 an Woche 8 (Mukosaheilung)
ULTRA 2	Anteil an Patienten a) mit einer Verringerung des Mayo-Gesamt-Score um mindestens 3 und mindestens 30 % bezogen auf den Ausgangswert und einer Reduktion des Mayo Subscores Rektale Blutungen um mindestens 1 oder einen absoluten Wert in diesem Subscore von 0 oder 1 an Woche 8 und an Woche 52 b) mit einem Endoskopie-Subscore von ≤ 1 an Woche 8 und an Woche 52 (Mukosaheilung) c) mit Ansprechen nach a) an Woche 8 und 52 (anhaltend). Für die Erhaltungsphase wurden im Adalimumab-Arm, wenn verfügbar, nur Patienten ausgewertet, die in Woche 8 ein klinisches Ansprechen zeigten.
M10-447	Anteil an Patienten a) mit einer Verringerung des Mayo-Gesamt-Score um mindestens 3 und mindestens 30 % bezogen auf den Ausgangswert und einer Reduktion des Mayo Subscores Rektale Blutungen um mindestens 1 oder einen absoluten Wert in diesem Subscore von 0 oder 1 an Woche 8 b) mit einem Endoskopie-Subscore von ≤ 1 an Woche 8 (Mukosaheilung)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das klinische Ansprechen in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ULTRA 1	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig
ULTRA 2	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig
M10-447	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es fanden sich in den Publikation (ULTRA 1, ULTRA 2 und M10-447) keine Anhaltspunkte, die auf eine Verzerrung des Endpunktes hinweisen würden. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber jeweils verblindet. Die Analysen in der ULTRA 1 wurden anhand einer ITT-Population ausgewertet (Patienten, die mindestens eine verblindete Studienmedikation erhielten). In der ULTRA 2 fand die Auswertung auch anhand der ITT-Population statt. In Studie M10-447 wurde der Endpunkt anhand des Full Analysis Set ausgewertet (Population die mindestens eine verblindete Studienmedikation erhielten). Fehlende Werte wurden jeweils mit der Non-Responder-Imputations-Methode ersetzt. Dadurch dass für die Studie keine Studienberichte vorlagen, kann ergebnisabhängige Berichterstattung nicht vollständig überprüft werden. Es liegt jedoch kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor.

Für das klinische Ansprechen waren in den Studien zum Teil auch Daten verfügbar, die auf dem partiellen Mayo Score basierten. Dieses war jedoch anders definiert, als es in der Studie C13006 der Fall war. Auf der Seite von Adalimumab musste sich der partielle Mayo Score eines Patienten unter anderem um mindestens 30 % verringern, damit von einem klinischen Ansprechen ausgegangen werden konnte, während es in der Studie C13006 nur 25 % waren. Ein Ansprechen war hier somit leichter erreichbar, was bei einem indirekten Vergleich zu einer Bevorzugung von Vedolizumab führen könnte. Aus diesem Grund wurde auf einen Vergleich des klinischen Ansprechens auf Basis des partiellen Mayo Scores verzichtet.

Auch für das klinische Ansprechen gab es in den Publikationen zur Studie ULTRA 2 für die Erhaltungsphase Ergebnisse für Patienten des Adalimumab-Arms, die ein Ansprechen zur Woche 8 gezeigt hatten. Wie schon im Abschnitt zur klinischen Remission erläutert, ist diese Subgruppe dem Q8W-Vedolizumab-Arm der Studie C13006 ähnlicher als der gesamte Arm und ein Vergleich mit diesen Patienten als konservativ anzusehen, weshalb diese Population für die Berechnung des indirekten Vergleichs herangezogen wurde.

Stellen Sie die Ergebnisse für das klinische Ansprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für das klinische Ansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche

		Induktionsphase			Erhaltungsphase ^a		
Klinisches Ansprechen:							
Studien	Population	PCB n/N (%)	ADA n/N (%)	ADA vs. PCB RR [95 %-KI]	PCB n/N (%)	ADA n/N (%)	ADA vs. PCB RR [95 %- KI]
ULTRA 1	Anti-TNF- α -naiv	95/222 (42,8)	116/223 (52,0)	1,22 [1,00; 1,48]	nicht zutreffend (Induktionsstudie)	nicht zutreffend (Induktionsstudie)-	nicht zutreffend (Induktionsstudie)-
ULTRA 2	Anti-TNF- α -naiv	56/145 (31,0)	89/150 (59,3)	1,54 [1,20; 1,96]	35/145 (24,1)	45/88 (51,1)**	2,12 [1,49; 3,02]
	Anti-TNF- α -Versager	29/101 (28,7)	36/98 (36,7)	1,28 [0,86; 1,91]	10/101 (9,9)	16/35 (45,7)**	4,62 [2,32; 9,21]
M10-447	Anti-TNF- α -naiv	34/96 (35,4)	45/90 (50,0)	1,41 [1,00; 1,98]	nicht berichtet ^b	nicht berichtet ^b	nicht berichtet ^b
Meta-Analyse	Anti-TNF- α -naiv			1,35 [1,16; 1,57] ^c			2,12 [1,49; 3,02] ^d
	1,28 [0,86; 1,91] ^d			4,62 [2,32; 9,21] ^d			
Mukosaheilung:							
ULTRA 1	Anti-TNF- α -naiv	79/222 (35,6)	99/223 (44,4)	1,25 [0,99; 1,57]	nicht zutreffend (Induktionsstudie)	nicht zutreffend (Induktionsstudie)-	nicht zutreffend (Induktionsstudie)-
ULTRA 2	Anti-TNF- α -naiv	51/145 (35,2)	74/150 (49,3)	1,40 [1,07; 1,84]	28/145 (19,3)	40/89 (44,9)	2,33 [1,55; 3,49]
	Anti-TNF- α -Versager	27/101 (26,7)	28/98 (28,6)	1,07 [0,68; 1,68]	10/101 (9,9)	11/36 (30,6)	3,09 [1,43; 6,65]
M10-447	Anti-TNF- α -naiv	29/96 (30,2)	40/90 (44,4)	1,47 [1,00; 2,16]	nicht berichtet ^b	nicht berichtet ^b	nicht berichtet ^b
Meta-Analyse	Anti-TNF- α -naiv			1,34 [1,14; 1,57] ^c			2,33 [1,55; 3,49] ^d

^aFür die Erhaltungsphase Darstellung der Daten für Patienten mit klinischem Ansprechen an Woche 8 basierend auf dem partiellen Mayo Score^bFür die Erhaltungsphase wurden in der Studie M10-447 keine Daten für Patienten mit klinischem Ansprechen an Woche 8 basierend auf dem partiellen Mayo Score berichtet^cMeta-analysierte Daten aus den Studien ULTRA 1, ULTRA 2 und M10-447; I²=10 %; p=0,33 bzw. I²=0 %, p=0,70 (Heterogenitätstest)^dDaten aus der Studie ULTRA 2

*Gepoolten Daten aus dem Originalprotokoll und des Amendment 3 der ULTRA 1

**Responder

Anti-TNF- α -naive Patienten

Für die Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten ergab sich in allen Studien ein höherer Anteil an Patienten mit einem klinischen Ansprechen unter Adalimumab gegenüber Placebo. Für die Induktionsphase in Studie ULTRA 1 und M10-447 war der Unterschied nicht signifikant, in Studie ULTRA 2 ergab sich ein statistisch signifikantes Ergebnis (RR 1,54 [1,20; 1,96]). Die Meta-Analyse der drei Studien für die Anti-TNF- α -naiven Patienten zeigte bei homogener Datenlage ($I^2=10\%$, $p=0,33$) einen signifikanten Vorteil von Adalimumab gegenüber Placebo (RR der Meta-Analyse: 1,35 [1,16; 1,57]). In der ULTRA 2 ergab sich auch in der Erhaltungsphase unter Adalimumab ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit klinischem Ansprechen als unter Placebo. (RR 2,12 [1,49; 3,02]). Ähnliches gilt für den Anteil der Patienten mit einer Mukosaheilung. Auch hier war der Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen unter Adalimumab höher als unter Placebo. In Studie ULTRA 2 war der Unterschied zwischen Adalimumab und Placebo sowohl in der Induktionsphase (RR 1,40 [1,07; 1,84]) als auch in der Erhaltungsphase (RR 2,33 [1,55; 3,49]) statistisch signifikant. Die Meta-Analyse bezüglich der Mukosaheilung der drei Studien zeigte bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,70$) einen statistisch signifikanten Vorteil von Adalimumab (RR der Meta-Analyse: 1,34 [1,14; 1,57]).

Anti-TNF- α -Versager

Für die Population der Anti-TNF- α -Versager ergab sich in der ULTRA 2 Studie in der Induktionsphase weder bezüglich des klinischen Ansprechens noch bezüglich der Mukosaheilung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Adalimumab und Placebo. In der Erhaltungsphase erreichten signifikant mehr Patienten unter Adalimumab eine klinische Remission (RR 4,62 [2,32; 9,21]) bzw. eine Mukosaheilung (RR 3,09 [1,43; 6,65]).

Zusätzlich wurden in der ULTRA 2 Studie der Anteil der Patienten mit einem anhaltenden klinischen Ansprechen erhoben:

Tabelle 4-80: Ergebnisse für das anhaltende klinische Ansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche

Studien	Population	PCB n/N (%)	ADA n/N (%)	ADA vs. PCB RR [95 %-KI]
ULTRA 2	Anti-TNF- α -naiv	24/145 (16,6)	44/150 (29,3)	1,77 [1,14; 2,76]
	Anti-TNF- α -Versager	6/101(5,9)	15/98 (15,3)	2,58 [1,04; 6,37]

Bezüglich des anhaltenden klinischen Ansprechens ergab sich sowohl für die Population der Anti-TNF- α -Naiven als auch für die Anti-TNF- α -Versager bei Betrachtung des RR ein statistisch signifikanter Vorteil von Adalimumab gegenüber Placebo (Anti-TNF- α -naiv: RR 1,77 [1,14; 2,76] und Anti-TNF- α -Versager: RR 2,58 [1,04; 6,37]).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Definition von klinischem Ansprechen in den ULTRA-Studien mit Adalimumab entspricht vollständig der Definition in der Studie C13006 mit Vedolizumab (klinische Reaktion pro Mayo Score (Reduktion des Mayo-Gesamt-Scores ≥ 3 Punkte und ≥ 30 % vom Ausgangswert plus eine Reduktion des Subscores Rektale Blutung um ≥ 1 oder einem absoluten Wert des Subscores Rektale Blutung von 0 oder 1).

In der deutschen Leitlinie zur Behandlung der Colitis ulcerosa (Dignass et al., 2011) wird erwähnt, dass klinische Aktivitätsindizes für die Colitis ulcerosa zwar verfügbar sind, aber in der täglichen Routine selten eingesetzt werden. Gegenwärtig werden Krankheitsaktivitätsindizes bei Colitis ulcerosa überwiegend im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt. Die Anwendung von Score-Systemen spielt hier im klinischen Alltag eher eine bestätigende Rolle und ist nicht zwingend geboten. Diese gleiche Leitlinie bestätigt aber, dass diese Scores auf möglichst klinisch objektiv zu erhebenden Parametern wie z. B. Stuhlfrequenz und Blut im Stuhl beruhen. Solche klinischen Parameter sind aber von großer Bedeutung im deutschen Versorgungskontext.

Der indirekte Vergleich zwischen Vedolizumab und Adalimumab bezüglich des klinischen Ansprechens ist in Tabelle 4-81 und Tabelle 4-82 dargestellt.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für das klinische Ansprechen –indirekter Vergleich

	Induktionsphase			Erhaltungsphase ^a		
Popu- lation	VDZ vs. PCB RR [95 %-KI]	ADA vs. PCB RR [95 %-KI]	Indirekter Vergleich VDZ vs. ADA RR [95 %- KI]	VDZ vs. PCB RR [95 %-KI]	ADA vs. PCB RR [95 %-KI]	Indirekter Vergleich VDZ vs. ADA RR [95 %- KI]
Klinisches Ansprechen						
Anti-TNF- α -naiv	2,02 [1,34; 3,04]	1,35 [1,16; 1,57]	1,49 [0,97; 2,31]	2,56 [1,72; 3,82]	2,12 [1,49; 3,02]	1,21 [0,71; 2,06]
Anti-TNF- α -Versager	1,89 [1,09; 3,29]	1,28 [0,86; 1,91]	1,48 [0,74; 2,93]	3,09 [1,40; 6,85]	4,62 [2,32; 9,21]	0,67 [0,23; 1,92]
Mukosaheilung						
Anti-TNF- α -naiv	1,97 [1,29; 3,02]	1,34 [1,14; 1,57]	1,47 [0,93; 2,32]	2,48 [1,61; 3,84]	2,33 [1,55; 3,49]	1,07 [0,59; 1,93]
Anti-TNF- α -Versager	1,48 [0,82; 2,65]	1,07 [0,68; 1,68]	1,38 [0,66; 2,89]	5,30 [1,69; 16,61]	3,09 [1,43; 6,65]	1,72 [0,43; 6,80]
^a Für die Erhaltungsphase Darstellung der Daten für Patienten mit klinischem Ansprechen an Woche 8, welches basierend auf dem partiellen Mayo Score beurteilt wurde						

Bezüglich des klinischen Ansprechens konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen sowohl für die Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten als auch der Anti-TNF- α -Versager in der Induktionsphase und in der Erhaltungsphase gezeigt werden.

Bezüglich der Mukosaheilung zeigte der indirekte Vergleich ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vedolizumab und Adalimumab, weder in der Induktionsphase noch in der Erhaltungsphase.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für das anhaltende klinische Ansprechen –indirekter Vergleich

Population	VDZ vs. Placebo RR [95 %-KI]	ADA vs. Placebo RR [95 %-KI]	Indirekter Vergleich VDZ vs. ADA RR [95 %- KI]
Anti-TNF- α -naiv	2,46 [1,64; 3,68]	1,77 [1,14; 2,76]	1,39 [0,76; 2,52]
Anti-TNF- α -Versager	2,95 [1,32; 6,56]	2,58 [1,04; 6,37]	1,14 [0,34; 3,83]

Hinsichtlich des anhaltenden klinischen Ansprechens zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen sowohl für die Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten als auch der Anti-TNF- α -Versager.

4.3.2.1.3.3 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	VDZ	Placebo	ADA
Induktionsphase				
1	C13006	•	•	
2	ULTRA 1 M10-447		• •	• •
Erhaltungsphase				
1	C13006	•	•	
1	M10-447		•	•

Die Studie ULTRA 2 war die einzige der drei Adalimumab-Studien, die auch Anti-TNF- α -Versager einschloss. In den zur Verfügung stehenden Publikationen wurden Ergebnisse von Sicherheitsendpunkten jedoch nicht getrennt berichtet, so dass keine Daten zu Adalimumab für Anti-TNF- α -Versager für indirekte Vergleiche vorliegen.

Die im Folgenden dargestellten indirekten Vergleiche zu Sicherheitsendpunkten konnten demnach nur für die Population der Anti-TNF- α -Naiven berechnet werden.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

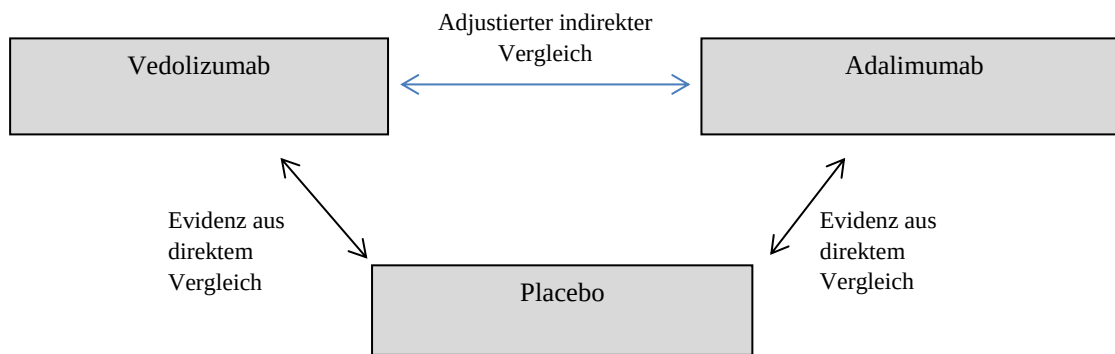


Abbildung 14: Netzwerkstruktur für indirekten Vergleich

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ULTRA 1	Anteil an Patienten a) an Woche 8 mit mindestens einem UE (Gesamtrate). b) an Woche 8 mit mindestens einem schweren UE c) an Woche 8 mit mindestens einem schwerwiegenden UE d) an Woche 8 mit einem UE, das zum Therapieabbruch führt.
M10-447	Anteil an Patienten a) an Woche 8 bzw. 52 mit mindestens einem UE (Gesamtrate). b) an Woche 8 bzw. 52 mit mindestens einem schwerwiegenden UE c) an Woche 8 bzw. 52 mit einem UE, das zum Therapieabbruch führt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ULTRA 1	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig
M10-447	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In die Analyse gingen in beiden eingeschlossenen Studien jeweils alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der ULTRA 1 gingen sowohl die Patienten aus dem Originalprotokoll als auch Patienten aus Amendment 3 ein. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber verblindet. Dadurch, dass für die Studie keine Studienberichte vorlagen, kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung nicht vollständig überprüft werden. Es ergaben sich aber keine Anhaltspunkte, die auf eine erhöhte Verzerrung hindeuten würden.

Für die Studie M10-447 gab es teilweise geringe Unterschiede in den Daten, wie sie in der Vollpublikation (Suzuki et al., 2014) bzw. dem Registereintrag zu finden waren. Da in der Publikation selbst auch Inkonsistenzen vorhanden waren, werden hier, wenn verfügbar, die Daten aus dem Registereintrag verwendet. Dennoch wird nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche

		Induktionsphase			gesamte Studienphase		
Studie	Population	PCB n/N (%)	ADA n/N (%)	ADA vs. PCB RR [95 %-KI]	PCB n/N (%)	ADA n/N (%)	ADA vs. PCB RR [95 %- KI]
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse							
ULTRA 1	Anti-TNF- α -naiv	108/223 (48,4)	112/223 (50,2)	1,04 [0,86; 1,25]	nicht zutreffend (Induktionsstudie)	nicht zutreffend (Induktionsstudie)	nicht zutreffend (Induktionsstudie)
M10-447	Anti-TNF- α -naiv	45/96 (46,9)	40/90 (44,4)	0,95 [0,69; 1,30]	67/96 (69,8)	75/90 (83,3)	1,19 [1,02; 1,40]
Meta-Analyse	Anti-TNF- α -naiv			1,01 [0,86; 1,19] ^a			1,19 [1,02; 1,40] ^b
Gesamtrate schwerer unerwünschte Ereignisse							
ULTRA 1	Anti-TNF- α -naiv	17/223 (7,6)	19/223 (8,5)	1,12 [0,60; 2,09]	nicht zutreffend (Induktionsstudie)	nicht zutreffend (Induktionsstudie)	nicht zutreffend (Induktionsstudie)
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschte Ereignisse							
ULTRA 1	Anti-TNF- α -naiv	17/223 (7,6)	9/223 (4,0)	0,53 [0,24; 1,16]	nicht zutreffend (Induktionsstudie)	nicht zutreffend (Induktionsstudie)	nicht zutreffend (Induktionsstudie)
M10-447	Anti-TNF- α -naiv	7/96 (7,3)	4/90 (4,4)	0,61 [0,18; 2,01]	12/96 (12,5)	10/90 (11,1)	0,89 [0,40; 1,96]
Meta-Analyse	Anti-TNF- α -naiv			0,55 [0,29; 1,07] ^a			0,89 [0,40; 1,96] ^b
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse							
ULTRA 1	Anti-TNF- α -naiv	12/223 (5,4)	12/223 (5,4)	1,00 [0,46; 2,18]	nicht zutreffend (Induktionsstudie)	nicht zutreffend (Induktionsstudie)	nicht zutreffend (Induktionsstudie)
M10-447	Anti-TNF- α -naiv	4/96 (4,2)	6/90 (6,7)	1,60 [0,47; 5,49]	5/96 (5,2)	12/90 (13,3)	2,56 [0,94; 6,98]

		Induktionsphase			gesamte Studienphase		
Studie	Population	PCB n/N (%)	ADA n/N (%)	ADA vs. PCB RR [95 %-KI]	PCB n/N (%)	ADA n/N (%)	ADA vs. PCB RR [95 %- KI]
Meta-Analyse	Anti-TNF- α -naiv			1,15 [0,60; 2,21] ^a			2,56 [0,94; 6,98] ^b
Infektionen							
ULTRA 1	Anti-TNF- α -naiv	35 / 223 (15,7)	32 / 223 (14,3)	0,91 [0,59, 1,42]	nicht zutreffend (Induktionsstudie)	nicht zutreffend (Induktionsstudie)	nicht zutreffend (Induktionsstudie)
M10-447	Anti-TNF- α -naiv	15/96 (15,6)	17 /90 (18,9)	1,21 [0,64, 2,27]	Nicht berichtet	Nicht berichtet	
Meta-Analyse	Anti-TNF- α -naiv			1,00 [0,70; 1,44] ^a			

^aMeta-analytisierte Daten aus den Studien ULTRA 1 und M10-447: Heterogenitätstests: $I^2=0\%$, $p=0,63$ (Gesamtrate UE), $I^2=0\%$, $p=0,85$ (Gesamtrate SUE); $I^2=0\%$; $p=0,53$ (Therapieabbruch aufgrund UE) $I^2=0\%$; $p=0,48$ (Infektion)

^bDaten aus der Studie M10-447

Anti-TNF- α -Naive

Für die Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten ergaben sich in der Induktionsphase weder in der ULTRA 1 noch in der M10-447 Studie bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), der Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse, der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), bezüglich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und bezüglich der Infektionen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Adalimumab und Placebo. Auch die Meta-Analysen zeigten jeweils bei homogener Datenlage keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen. In der Erhaltungsphase zeigte sich in Studie M10-447 für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse bei Betrachtung des RR einen statistisch signifikanten Vorteil von Adalimumab gegenüber Placebo (RR 1,19 [1,02; 1,40]). Für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und für die Therapieabbrüche ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Adalimumab und Placebo.

Anti-TNF- α -Versager

Für die Population der Anti-TNF- α -Versager wurden keine Daten für den Vergleich Adalimumab versus Placebo berichtet. Ein indirekter Vergleich mit Vedolizumab war demnach nicht möglich.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Bestimmte unerwünschte Ereignisse sind wegen der systemischen Immunsuppression der bei den meisten bei Colitis ulcerosa eingesetzten Medikamenten oft im Fokus der ärztlichen Beobachtung. So wird bezüglich Infliximab in der deutschen Leitlinie zur Behandlung der Colitis ulcerosa (Dignass et al., 2011) darauf hingewiesen, dass ein besonderes Risiko für Infektionserkrankungen und demyelinisierende Erkrankungen besteht und die bekannten Kontraindikationen streng einzuhalten sind. In der gleichen Leitlinie wird zu den Thiopurinen vermerkt, dass unter AZA-Einnahme bei 3-6 % der Patienten eine Leberwerterhöhung und bei weiteren etwa 3 % eine Pankreatitis auftritt. Beides führt zu einem sofortigen Therapiewechsel oder -abbruch. AZA wird über die Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) abgebaut. Bei einer verminderten Aktivität der TPMT (homozygot bei ca. 0,3 % der Bevölkerung) tritt unter Therapie mit AZA häufig im Verlauf eine schwere Leukopenie auf.

Diese Vermerke in der deutschen Leitlinie zeigen, dass (schwere) unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen UE/SUE von hoher klinischer Relevanz für den deutschen Versorgungskontext sind.

Die indirekten Vergleiche zwischen Vedolizumab und Adalimumab bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, der Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse, der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sind in Tabelle 4-87 dargestellt.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse – indirekter Vergleich

	Induktionsphase			Gesamte Studienphase		
Population	VDZ vs. PCB RR [95 %-KI]	ADA vs. PCB RR [95 %-KI]	Indirekter Vergleich VDZ vs. ADA RR [95 %-KI]	VDZ vs. PCB RR [95 %-KI]	ADA vs. PCB RR [95 %-KI]	Indirekter Vergleich VDZ vs. ADA RR [95 %- KI]
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse						
Anti-TNF- α -naiv	1,01 [0,74; 1,38]	1,01 [0,86; 1,19]	0,99 [0,70; 1,41]	0,95 [0,85; 1,05]	1,19 [1,02; 1,40]	0,79 [0,65; 0,96]
Gesamtrate schwererer unerwünschter Ereignisse						
Anti-TNF- α -naiv	0,65 [0,18; 2,32]	1,12 [0,60; 2,09]	0,58 [0,14; 2,40]	Nicht berechenbar		
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse						
Anti-TNF- α -naiv	0,27 [0,11; 0,65]	0,55 [0,29; 1,07]	0,49 [0,16; 1,46]	0,54 [0,33; 0,89]	0,89 [0,40; 1,96]	0,61 [0,24; 1,55]
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse						
Anti-TNF- α -naiv	0,33 [0,08; 1,34]	1,15 [0,60; 2,21]	0,28 [0,04;1,86]	0,38 [0,21; 0,71]	2,56 [0,94; 6,98]	0,15 [0,05; 0,49]
Infektionen						
Anti-TNF- α -naiv	1,05 [0,52; 2,15],	1,00 [0,70, 1,44]	1,05 [0,47;2,33]	Nicht berechenbar		

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Bezüglich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse zeigte der indirekte Vergleich in der Induktionsphase keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen VDZ und ADA. Für die gesamte Studienphase ergab sich hingegen ein signifikanter Vorteil für Vedolizumab im Sinne einer signifikanten Reduktion unerwünschter Ereignisse gegenüber Adalimumab um 21 % (RR des indirekten Vergleiches: 0,79 [0,65; 0,96]).

Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse

Hinsichtlich der Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse zeigte der indirekte Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Hinsichtlich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wies der indirekte Vergleich unter Vedolizumab eine um 51 % (Induktion, RR 0,49 [0,16; 1,46]) bzw. 39 % (Erhaltung, RR 0,61 [0,24; 1,55]) verringerte SUE-Rate gegenüber Adalimumab aus, die jedoch jeweils nicht statistisch signifikant war.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Der indirekte Vergleich zeigte für Vedolizumab eine gegenüber Adalimumab um 72 % verringerte Therapieabbruchrate aufgrund UE in der Induktionsphase, die jedoch nicht statistisch signifikant war (RR des indirekten Vergleichs 0,28 [0,04;1,86]). In der gesamten Studienphase ergab sich ein signifikanter Vorteil von Vedolizumab gegenüber Adalimumab: Die Therapieabbruchrate aufgrund eines UE war unter Vedolizumab gegenüber Adalimumab um 85 % signifikant reduziert (Erhaltung, RR des indirekten Vergleichs 0,15 [0,05; 0,49]).

4.3.2.1.3.4 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 begründet, werden keine Subgruppenresultate präsentiert.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

In diesem Abschnitt werden Studien dargestellt, die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2.1 ausgeschlossen wurden, da es sich nicht um RCT handelt und sie daher für die Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der zVT nicht herangezogen werden können. Insbesondere sollen hier Studien dargestellt werden, die Daten zur Langzeittherapie mit Vedolizumab liefern.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-91: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
C13004	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 78 Wochen Beobachtungsphase: 90 Tage Post-Study Follow-up: 2 Jahre	Vedolizumab 2,0 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 6,0 mg/kg Körpergewicht Vedolizumab 10,0 mg/kg Körpergewicht
C13008	ja	ja	laufend	bis zu 46 Monate	Vedolizumab 300 mg alle 4 Wochen

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-91 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-91 ist auf dem Stand vom 21.05.2014.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-91 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-92: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
C13004	Dosierung nicht entsprechend der Zulassung (mg/kg Körpergewicht)

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die bibliografische Literaturrecherche nach Vedolizumab vom 19.05.2014 ergab insgesamt 480 Treffer. Nach Ausschluss von 55 Duplikaten wurden die verbliebenen 425 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, wobei für diesen Abschnitt nach Nicht-RCT gesucht wurde, die zusätzliche Informationen zur Therapie mit Vedolizumab liefern, z. B. im Bereich der Langzeittherapie. Anhand von Titel und Abstract konnten alle 425 Publikationen ausgeschlossen werden.

Es ergab sich somit aus der bibliografischen Literaturrecherche keine weitere Studie.

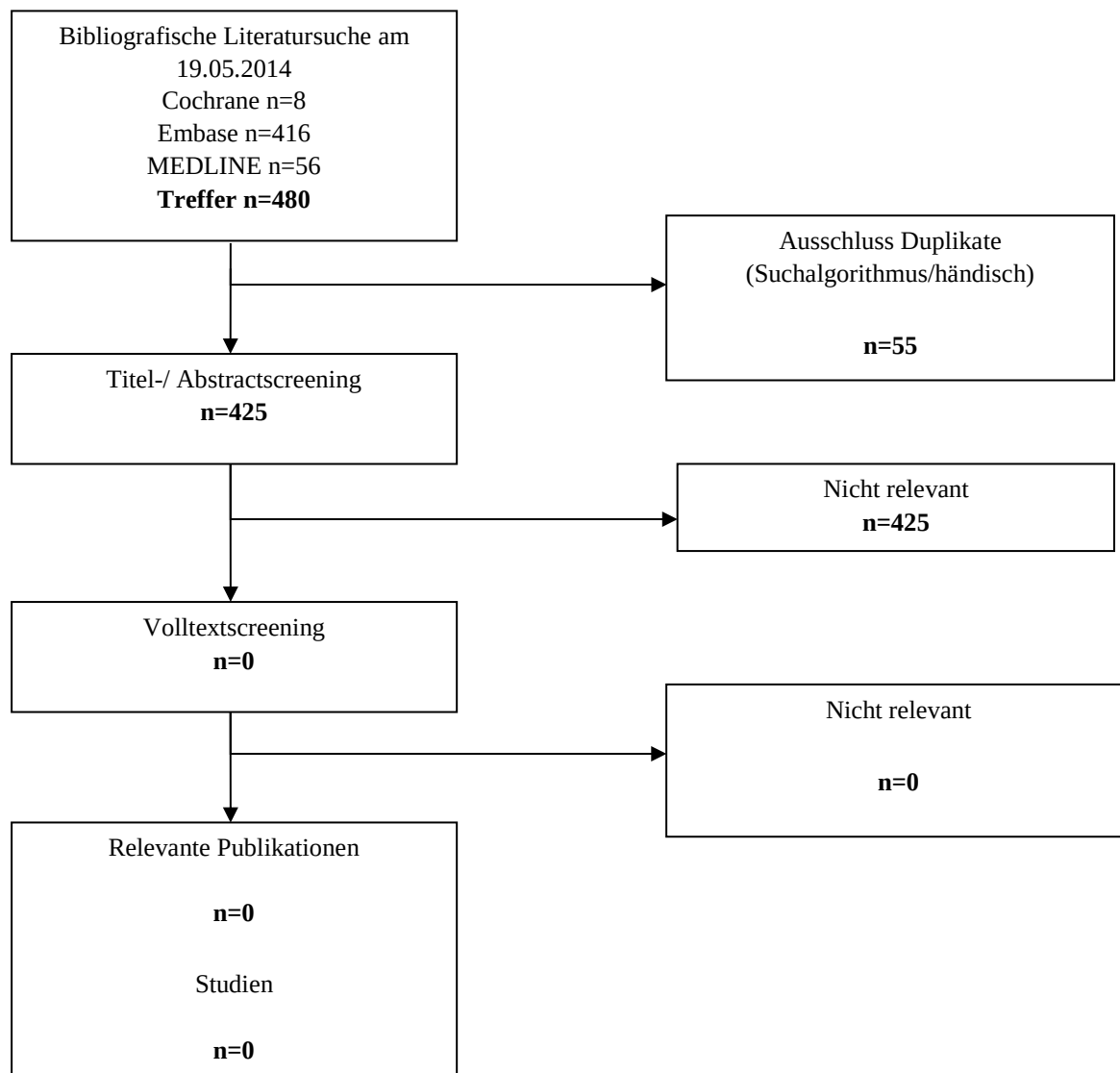


Abbildung 15: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für weitere Untersuchungen

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-93: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
C13008	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov, 2013a), ICTRP (ICTRP, 2014d), EU-CTR (EU-CTR, 2014b), PharmNet.Bund (PharmNet.Bund, 2014b)	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-93 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle hat den Stand vom 20./21.05.2014.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-94: Studienpool – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
C13008	ja	ja	nein	ja (Interimreport) (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012a)	ja (clinicaltrials.gov, 2013a; EU-CTR, 2014b; ICTRP, 2014d; PharmNet.Bund, 2014b)	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-95: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
C13008	Offen, einarmig, Phase-III, multizentrisch, multinational	Erwachsene Patienten zwischen 18 und 80 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa; vorbehandelte Patienten die aus einer vorherigen Studie zu CU bzw. MC kommen oder nicht- vorbehandelte Patienten	Colitis ulcerosa: VDZ: 300mg i.v. alle 4 Wochen (n=704)	Behandlung bis zu 7 Jahre oder bis Vedolizumab kommerziell erwerbbar ist	International 05/2009-08/2016 (geplantes Studienende) Interimsreport: 05/2009-07/2012	Primärer Endpunkt: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Vitalzeichen, Standard Laborwerte und Elektrokardiogramm Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Zeit bis CED- bezogene Ereignisse (Hospitalisierung, Operationen oder Prozeduren), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ, SF-36, EQ- 5D), partieller Mayo Score

CU=Colitis ulcerosa, MC=Morbus Crohn, CED= Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Bei der Studie C13008 handelt es sich um eine offene Phase-III-Langzeitstudie, in der Patienten, die schon in einer vorhergehenden Studie zu Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn (Studien C13004, C13006, C13007 oder C13011) mit Vedolizumab behandelt wurden (Rollover-Patienten), und Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, die bisher nicht mit Vedolizumab behandelt wurden (de novo-Patienten), aufgenommen wurden. Die Studie wird international in 292 Zentren durchgeführt und untersucht die Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit einer Behandlung mit 300 mg i.v. Vedolizumab alle vier Wochen bei Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn. Die Studie startete im Mai 2009 und die Patienten werden bis März 2016 oder bis Vedolizumab kommerziell erhältlich ist behandelt.

Folgende Patienten können in Studie C13008 eingeschlossen werden (siehe Abbildung 16):

- Patienten aus Studie C13004 (Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn).
- Patienten, die die Studien C13006 (Colitis ulcerosa) oder C13007 (Morbus Crohn) aufgrund andauerndem Nichtansprechen oder Krankheitsverschlechterung abbrechen oder der Notwendigkeit einer Rescue-Therapie in Anspruch nehmen mussten, aber zumindest die Induktion vollständig abgeschlossen haben.
- Patienten, die die Studie C13006 oder die Studie C13007 vollständig abgeschlossen haben.
- Patienten, die die 10-wöchige Induktionsphase der Studie C13011 (Morbus Crohn) abgeschlossen haben.
- Nicht-vorbehandelte Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn.

Für mit Vedolizumab vorbehandelte Patienten durfte die erste Studienbehandlung nicht später als neun Wochen nach der letzten Behandlung aus der vorhergehenden Studie gegeben werden. Weibliche Patienten mussten seit mindestens einem Jahr postmenopausal oder chirurgisch sterilisiert sein oder ggfs. geeignete Vorkehrungen treffen, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. Männliche Patienten waren ebenso dazu angehalten angemessene Verhütungsmethoden zu verwenden. Patienten mit ausgedehnter Colitis oder Pankolitis seit über acht Jahren oder in der Ausdehnung begrenzter Colitis seit über zwölf Jahren mussten nachweisbar innerhalb von zwölf Monaten vor der Studie eine Überwachungskoloskopie durchgeführt haben. Patienten mit entsprechender familiärer Vorgeschichte, persönlicher Vorgeschichte eines erhöhten kolorektalen Krebsrisikos, einem Alter über 50 Jahre oder anderen bekannten Risikofaktoren mussten das Darmkrebsrisiko überwachen.

Für nicht mit Vedolizumab vorbehandelte Patienten mit Colitis ulcerosa galten ähnliche Einschlusskriterien hinsichtlich Kontrazeption und Krankheitsgeschichte. Außerdem musste

die Diagnose der Colitis ulcerosa mindestens drei Monate vor dem Studieneinschluss durch klinische und endoskopische Evidenz gestellt worden sein. Der partielle Mayo Score musste sieben Tage vor der ersten Studienmedikation zwischen 3-9 liegen, und die Patienten mussten innerhalb der vergangenen fünf Jahren ein nicht adäquates Ansprechen, ein Verlust des Ansprechens oder eine Intoleranz zu Glukokortikoiden, Immunsuppressiva oder TNF- α -Inhibitoren aufweisen.

Für bisher nicht mit Vedolizumab vorbehandelte Patienten mit Morbus Crohn bestanden ähnliche Einschlusskriterien hinsichtlich Kontrazeption und Krankheitsgeschichte. Es musste eine moderate bis stark aktive Morbus-Crohn-Erkrankung, definiert durch einen HBI zwischen 8-18 innerhalb sieben Tage vor der ersten Studienbehandlung und eines der folgenden zusätzlichen Kriterien:

- C-reaktives Protein >2,87 mg/L
- Ileokoloskopie mit bildgebendem Nachweis von mindestens drei nicht-anastomotischen Ulzerationen
- Fäkales Calprotectin >250 μ g/g Stuhl während des Screenings

Außerdem musste die Morbus-Crohn-Erkrankung mindestens das Ileum und/oder das Kolon betreffen. Die weiteren Einschlusskriterien sind ähnlich zu denen für bisher nicht mit Vedolizumab vorbehandelte Colitis ulcerosa-Patienten.

Wichtige Ausschlusskriterien für Rollover-Patienten waren u.a. dass die vorherige Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen wurde oder während der vorherigen Studie eine neue, un stabile oder unkontrollierte Erkrankung auftrat.

Generelle Ausschlusskriterien für de novo-Patienten waren u.a. eine Vorbehandlung mit Vedolizumab oder das Vorliegen spezifischer Erkrankungen, die die Studienresultate beeinflussen könnten. Außerdem durften u.a. keine abdominalen Abszesse vorliegen und es sollte keine umfangreiche Kolon-Resektion, subtotale oder totale Kolektomie durchgeführt worden sein. Eine Vortherapie mit Natalizumab, Efalizumab oder Rituximab war ebenfalls verboten. Des Weiteren durfte keine Hepatitis B oder C Infektion oder Tuberkulose vorliegen.

Es wurden 704 Patienten mit Colitis ulcerosa und 1.118 Patienten mit Morbus Crohn eingeschlossen und mit Vedolizumab behandelt. Dabei werden Rollover-Patienten und de-novo-Patienten separat betrachtet. Für diese Nutzenbewertung werden ausschließlich Patienten mit Colitis ulcerosa betrachtet.

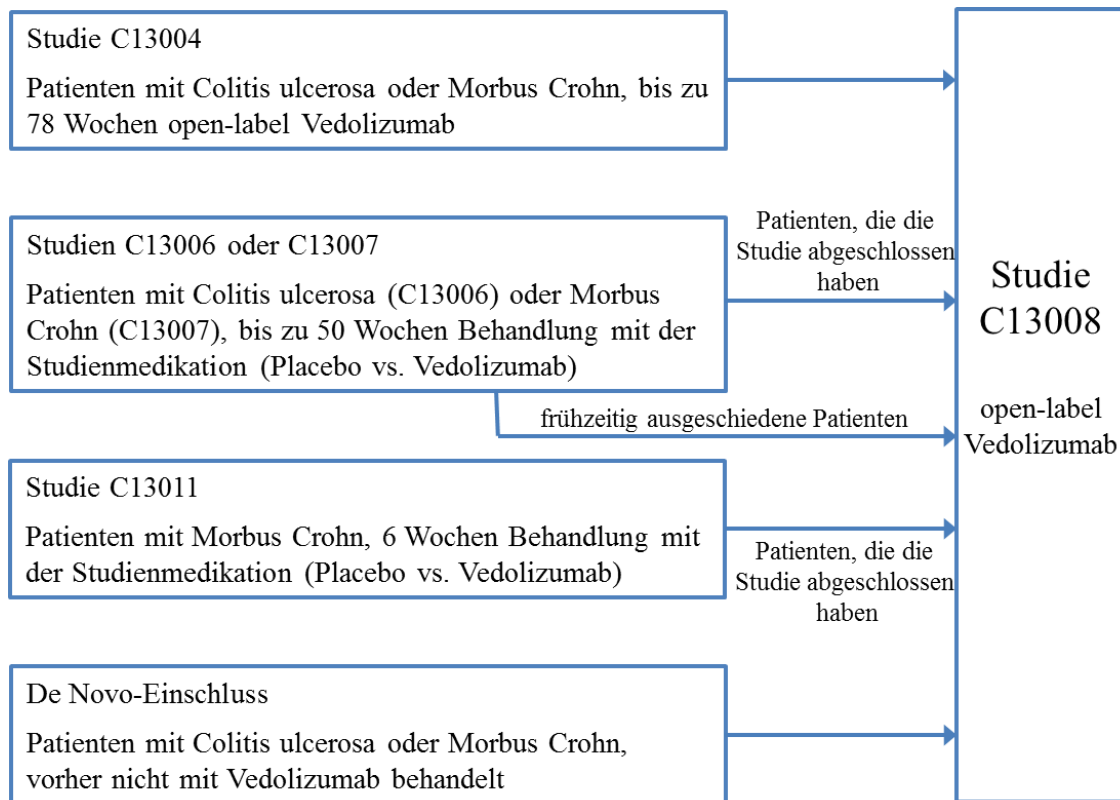


Abbildung 16: Zusammensetzung der Patientenpopulation der Studie C13008

Tabelle 4-96: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		
Charakteristika	Anti-TNF- α -Versager (N=264)	Anti-TNF- α -Naive (N=411)
Kategorie		
C13008		
Alter [Jahr]: MW (SD)	41,8 (13,27)	40,8 (13,28)
<35 Jahre n (%)	87 (33,0)	156 (38,0)
$\geq$ 35 Jahre n (%)	177 (67,0)	255 (62,0)
Geschlecht w/m (%)	40,9/59,1	41,8/58,2
Ethnie, n (%)		
kaukasisch	245 (92,8)	312 (75,9)
schwarz	3 (1,1)	7 (1,7)
Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner	2 (0,8)	0
Asiatisch	11 (4,2)	87 (21,2)
Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,4)	1 (0,2)
Andere	2 (0,8)	4 (1,0)
Nicht berichtet	0	0
Körpergewicht [kg]: MW (SD)	76,01 (17,753)	72,87 (17,964)
BMI [kg/m ²] MW (SD)	25,71 (5,341)	25,18 (5,419)
Raucherstatus, n (%)		
Raucher	13 (4,9)	25 (6,1)
Nichtraucher	251 (95,1)	386 (93,9)
Geografische Region, n (%)		
Nordamerika	132 (50,0)	110 (26,8)
West- / Nordeuropa	94 (35,6)	20 (4,9)
Zentraleuropa	19 (7,2)	85 (20,7)
Osteuropa	4 (1,5)	64 (15,6)
Asien/Australien/Afrika	15 (5,7)	132 (32,1)
Therapieabbrecher, n (%)	129 (48,9)	123 (29,9)
Dauer der Erkrankung [Jahre]: MW (SD)	8,69 (7,186)	7,36 (6,146)
Partieller Mayo Score zu Studienbeginn, MW (SD)	6,0 (1,70)	6,1 (1,48)

Die Patienten wurden unterteilt in Anti-TNF- α -Versager und Anti-TNF- α -Naive. Der Großteil der Patienten war über 35 Jahre alt mit einem durchschnittlichen Alter von 41,8 bzw. 40,8 Jahren. Es wurden etwas mehr Männer eingeschlossen als Frauen. Der Großteil der Patienten war kaukasischer Abstammung. Bei den Anti-TNF- α -Versagern kam der größte Anteil aus Nordamerika (50,0 %) und West-/Nordeuropa (35,6 %), dagegen kam bei den Anti-TNF- α -Naiven der größte Anteil aus Asien/Australien/Afrika (32,1 %) gefolgt von Nordamerika (26,8 %) und Zentraleuropa (20,7 %). Das mittlere Gewicht bzw. der mittlere BMI der

Patienten lag bei 72,87 bis 76,01 kg bzw. 25,18 bis 25,71 kg/m². 4,9 % bzw. 6,1 % der eingeschlossenen Patienten mit UC waren Raucher und im Mittel bereits seit über sieben Jahren (7,36 – 8,69) an UC erkrankt. Der partielle Mayo Score zu Studienbeginn betrug bei den Anti-TNF- α -Versager im Durchschnitt 6,0 und bei Anti-TNF- α -Naiven 6,1.

Tabelle 4-97: Begleittherapien der Colitis ulcerosa-Patienten in der Studie C13008

Begleittherapie	Induktionsphase [n (%)] N=704
mindestens eine Begleittherapie	595 (85)
Aminosalizylate	524 (74)
Glukokortikoide	269 (38)
Nicht-Biologische Immunsuppressiva	171 (24)
Azathioprin (AZA)	153 (22)
6-Mercaptopurin (6-MP)	14 (2)
Methotrexat (MTX)	5 (<1)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

An dieser Stelle wird auf die Diskussion der Übertragbarkeit der Colitis ulcerosa-Studie C13006 auf den deutschen Versorgungskontext in Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie C13008 handelt es sich um eine offene einarmige Studie zur Untersuchung der Langzeit-Sicherheit und –Wirksamkeit von Vedolizumab. Aus diesem Grund wird die Studie als potenziell hoch verzerrt bewertet.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Klinische Remission und klinisches Ansprechen– weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-98: Operationalisierung des Partiellen Mayo Score – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
C13008	Verlauf des mittleren partiellen Mayo Scores über die Zeit Anzahl der Patienten mit niedriger (≤ 2), mittlerer (≥ 3 to ≤ 5) oder hoher (≥ 6) Krankheitsaktivität, gemessen anhand des partiellen Mayo Scores

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie C13008 handelt es sich um eine einarmige Studie, so dass von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Abbildung 17 zeigt die Entwicklung des partiellen Mayo Score zwischen dem Studienbeginn der C13006 und dem Cut-off-Datum der vorliegenden Zwischenauswertung der Langzeitstudie C13008.

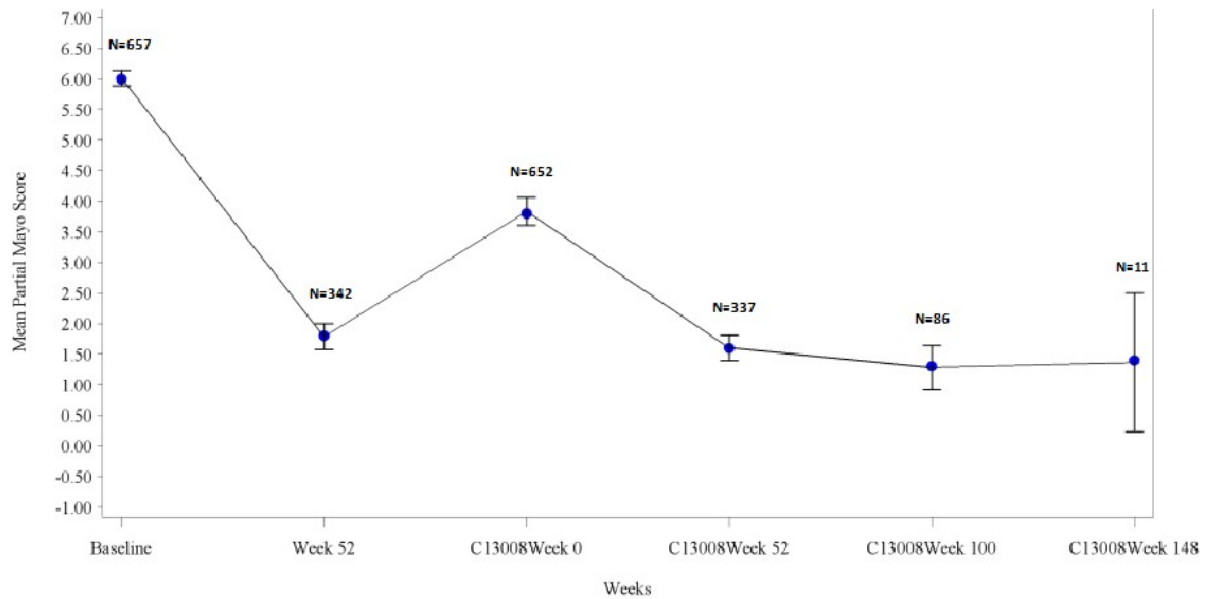


Abbildung 17: Abbildung des mittleren partiellen Mayo Scores über die Zeit (Studie C13006 und C13008)

Anhand der Grafik zeigt sich, dass sich der mittlere partielle Mayo Score unter einer Vedolizumab-Behandlung in den ersten 52 Wochen im Verlauf der Studie C13006 verringert wird und dann mit fortgesetzter Behandlung im Verlauf der Studie C13008 auf niedrigem Niveau stabil bleibt.

In folgender Tabelle 4-99 werden zu bestimmten Zeitpunkten die Patienten mit einer inaktiven Erkrankung (partieller Mayo Score ≤ 2), leichter Krankheitsaktivität (Partieller Mayo Score 3-5) und aktiver Erkrankung (partieller Mayo Score ≥ 6) dargestellt, um die Krankheitsaktivität der Patienten unter Fortsetzung der Vedolizumab-Therapie über die Studie C13006 hinaus darzustellen.

Tabelle 4-99: Veränderung der Krankheitsaktivität bewertet anhand des partiellen Mayo Scores – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Studie	Woche	N*	Krankheitsaktivität (partieller Mayo Score)		
			Inaktiv ≤ 2 n (%)	leichte Aktivität ≥ 3 to ≤ 5 n (%)	aktive Erkrankung ≥ 6 n (%)
C13006	Baseline	344	7 (2)	128 (37)	209 (61)
	6	342	148 (43)	124 (36)	70 (20)
	26	335	235 (70)	87 (26)	13 (4)
	52	342	243 (71)	79 (23)	20 (6)
C13008	0	343	249 (73)	71 (21)	23 (7)
	28	294	252 (86)	32 (11)	10 (3)
	52	180	156 (87)	19 (11)	5 (3)

*Efficacy Population of Completers (Patienten, die die 52-wöchige Behandlung der Studie C13006 beendet haben)

Der Anteil der Patienten mit inaktiver Erkrankung steigt unter Langzeitbehandlung mit Vedolizumab auf bis zu 87 % zu Woche 52 der Langzeitsicherheitsstudie 13008, was einer bis zu zweijährigen Vedolizumab-Exposition entspricht. Das verdeutlicht die nachhaltige klinische Wirksamkeit der Vedolizumab-Behandlung. Die Anteile der Patienten mit aktiver bzw. leichter Erkrankung nahmen kontinuierlich ab bis auf 3 % bzw. 11 % nach bis zu zweijähriger Vedolizumab-Exposition.

4.3.2.3.2 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-100: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
C13008	Anteil Patienten mit a) mindestens einem UE b) mindestens einem Therapie-assoziierten UE (nach Einschätzung des Prüfarztes) c) einem Therapieabbruch aufgrund eines UE d) mindestens einem schwerwiegenden UE e) einer schwerwiegenden Infektion f) mindestens einem Therapie-assoziierten schwerwiegenden UE g) einem Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender UE h) einem tödlichen UE i) Anteil Patienten und Inzidenzrate für UE, die bei mindestens 4 % der Patienten der Studienpopulation auftraten

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie C13008 handelt es sich um eine einarmige Studie, so dass von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-101 fasst die unerwünschten Ereignisse der Patienten mit Colitis ulcerosa stratifiziert nach Anti-TNF- α -Versager (ja/nein) zusammen, die an der Langzeitstudie teilgenommen haben.

Tabelle 4-101: Unerwünschte Ereignisse in der Studie C13008

Operationalisierung	Anti-TNF- α -Versager	
	Ja [n (%)] (N=264)	Nein [n (%)] (N=411)
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	248 (94)	343 (83)
Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse	142 (54)	109 (27)
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	31 (12)	28 (7)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	64 (24)	59 (14)
Schwerwiegende Infektionen	17 (6)	13 (3)
Therapie-assoziierte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	10 (4)	5 (1)
Therapieabbrüche aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	11 (4)	10 (2)
Todesfälle	0	2 (<1)

Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse sowie der Therapie-assoziierten unerwünschten Ereignisse oder auch die Gesamtrate der SUE und die Therapieabbrüche aufgrund UE waren in der Population der Anti-TNF- α -Versager etwas höher als in der Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten.

Es traten bis zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung in der Studie C13008 insgesamt sechs Todesfälle auf, wobei drei Patienten mit Colitis ulcerosa und drei Patienten mit Morbus Crohn betroffen waren. Für keinen der sechs Todesfälle wurde vom jeweiligen Prüfarzt ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet. Die drei betroffenen Colitis ulcerosa-Patienten verstarben an Ateminsuffizienz, Schlaganfall und Lungenembolie. Für einen der betroffenen Patienten war der Anti-TNF- α -Versager-Status nicht bekannt.

Tabelle 4-102: Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 4 % der Patienten mit Colitis ulcerosa auftraten.

Unerwünschtes Ereignis	Patienten mit Ereignis [n (%)] N=704	Beobachtungszeit-adjustierte Inzidenzrate/1000 Personenjahre
Patienten mit mindestens einem UE	613 (87)	1403,503
Nasopharyngitis	153 (22)	126,956
Kopfschmerzen	119 (17)	95,914
Arthralgie	99 (14)	76,301
Bauchschmerzen	59 (8)	43,467
Übelkeit	64 (9)	47,419
Infektion der oberen Atemwege	96 (14)	73,804
Fieber	54 (8)	39,597
Müdigkeit	60 (9)	44,317
Colitis ulcerosa	154 (22)	116,398
Husten	71 (10)	53,371
Erbrechen	28 (4)	20,184
Durchfall	37 (5)	26,843
Rückenschmerzen	47 (7)	34,325
Sinusitis	39 (6)	28,318
Anämie	64 (9)	47,436
Gastroenteritis	42 (6)	30,557
Bronchitis	41 (6)	29,748
Harnwegsinfektion	34 (5)	24,528
Grippe	47 (7)	34,267
Schwindel	30 (4)	21,688
Grippeähnliche Symptome	30 (4)	21,907
Hautausschlag	35 (5)	25,152
Oropharyngeale Schmerzen	41 (6)	29,866
Muskelschmerzen	25 (4)	17,926
Oberbauchschmerzen	26 (4)	18,695
Schmerzen der Extremitäten	25 (4)	17,992

Wie aus der Tabelle 4-102 zu entnehmen ist, führt auch eine langfristige, bis zu zwei Jahre andauernde Exposition mit Vedolizumab nicht zu erhöhten Raten an gravierenden unerwünschten Ereignissen. Insbesondere sind keine Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) beobachtet worden. Auch Infektionen, die bei Gabe von TNF- α -

Inhibitoren wegen der systemischen Wirkung oft vermehrt auftreten, sind unter Langzeitbehandlung mit Vedolizumab nicht vermehrt zu verzeichnen gewesen. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in der Langzeitbetrachtung der Vedolizumab-Behandlung waren Nasopharyngitis und Kopfschmerzen. Dabei ist das gehäufte Auftreten einer Nasopharyngitis konsistent mit der Hemmung der Lymphozytenmigration in die Darmmukosa durch Vedolizumab, was den Nasopharynx mit einschließt, da der Nasen-Rachen-Schleimhaut die gleiche embryonale Abstammung wie der Darmmukosa zugrunde liegt (Soukup et al., 2013).

Ein Vergleich der Inzidenzdichte mit den Daten aus der Studie C13006 (Tabelle 4-56) zeigt auch, dass die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse im Laufe der Behandlungszeit abnimmt. So waren zum Beispiel in der Studie C13006 etwa 246 Ereignisse pro 1000 Patientenjahre in der Kategorie Nasopharyngitis zu verzeichnen gewesen, in der Studie C13008 betrug dieser Wert nur noch 127 Ereignisse.

Die Studie C13008 hat überzeugend gezeigt, dass Vedolizumab eine langanhaltende Wirkung hat. 87 % der Patienten hatten nach zwei Jahren einen inaktiven Krankheitsstatus, gemessen am partiellen Mayo Score. Gleichzeitig gab es keine Anhaltspunkte für eine Zunahme von unerwünschten Ereignissen bei langfristiger Gabe von Vedolizumab. Beide Tatsachen belegen die überzeugende dauerhafte Wirksamkeit und Sicherheit dieses Medikamentes.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.***

Nicht zutreffend

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Vedolizumab wurde ein indirekter Vergleich herangezogen, da keine Head-to-Head Studien zwischen Vedolizumab und der zVT vorlagen. Der indirekte Vergleich zwischen Vedolizumab und Adalimumab mit Placebo als Brückenkompator beruht auf der Vedolizumab-Studie C13006 und den Adalimumab-Studien ULTRA 1, ULTRA 2 und M10-447. Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens wurden separat für Anti-TNF- α -naive Patienten und Anti-TNF- α -Versager betrachtet und im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für Vedolizumab und Adalimumab gegenübergestellt. Für dichotome Endpunkte wurde der indirekte Vergleich mit dem RR als Effektmaß durchgeführt. Die geringen Patientenzahlen, die sich aus der Unterteilung hinsichtlich früherer Exposition mit TNF- α -Inhibitoren ergeben, machen die Identifizierung relevanter Unterschiede schwierig. Es ist davon auszugehen, dass bei entsprechenden vielen Studienteilnehmern auf beiden Seiten des Vergleichs die Tendenzen, die sich in den Vergleichen gezeigt haben, durch signifikante Ergebnisse hätten untermauert werden können. Ziel war jedoch eine saubere Unterteilung, gemäß der G-BA-Beratung, und eine möglichst saubere Nachweisführung zur Darstellung des Zusatznutzens von Vedolizumab gegenüber Adalimumab im Rahmen des indirekten Vergleichs.

Anti-TNF- α -naive Patienten

Für die Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten konnten für den Vergleich Adalimumab versus Placebo hinsichtlich der klinischen Remission und des klinischen Ansprechens in der Induktionsphase Meta-Analysen der Studien ULTRA 1, ULTRA 2 und M10-447 durchgeführt werden. Für die Erhaltungsphase gab es für den Vergleich Adalimumab und Placebo nur Ergebnisse in einer Studie (ULTRA 2). Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse konnte eine Meta-Analyse der ULTRA 1 und M10-447 für die Induktionsphase durchgeführt werden. Für die Erhaltungsphase lagen nur Ergebnisse aus der M10-447-Studie vor. Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse aller indirekten Vergleiche zwischen Vedolizumab und Adalimumab für Anti-TNF- α -naive Patienten zusammen.

Tabelle 4-103: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Anti-TNF- α -naive Patienten

Endpunkt	Phase	VDZ vs. PCB RR [95 %KI]	ADA vs. PCB RR [95 %KI]	Indirekter Vergleich VDZ vs ADA RR [95 %KI]
Klinische Remission	Induktionsphase	3,51 [1,42; 8,66]	1,68 [1,04; 2,71]	2,09 [0,75; 5,79]
	Erhaltungsphase	2,41 [1,43; 4,06]	2,53 [1,49; 4,31]	0,95 [0,45; 2,00]
Anhaltende Remission		1,76 [0,85; 3,62]	1,72 [0,78; 3,76]	1,02 [0,35; 2,97]
glukokortikoidfrei	Erhaltungsphase	1,93 [0,91; 4,10]	3,29 [1,25; 8,66]	0,59 [0,17; 2,00]
glukokortikoidfrei 90	Erhaltungsphase	1,93 [0,91; 4,10]	2,21 [0,84; 5,83]	0,87 [0,26; 2,98]
Klinisches Ansprechen	Induktionsphase	2,02 [1,34; 3,04]	1,35 [1,16; 1,57]	1,49 [0,97; 2,31]
	Erhaltungsphase	2,56 [1,72; 3,82]	2,12 [1,49; 3,02]	1,21 [0,71; 2,06]
Mukosaheilung	Induktionsphase	1,97 [1,29; 3,02]	1,34 [1,14; 1,57]	1,47 [0,93; 2,32]
	Erhaltungsphase	2,48 [1,61; 3,84]	2,33 [1,55; 3,49]	1,07 [0,59; 1,93]
Anhaltendes Klinisches Ansprechen		2,46 [1,64; 3,68]	1,77 [1,14; 2,76]	1,39 [0,76; 2,52]
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Induktionsphase	1,01 [0,74; 1,38]	1,01 [0,86; 1,19]	0,99 [0,70; 1,41]
	Gesamte Studienphase	0,95 [0,85; 1,05]	1,19 [1,02; 1,40]	0,79 [0,65; 0,96]
Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse	Induktionsphase	0,65 [0,18; 2,32]	1,12 [0,60; 2,09]	0,58 [0,14; 2,40]
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Induktionsphase	0,27 [0,11; 0,65]	0,55 [0,29; 1,07]	0,49 [0,16; 1,46]
	Gesamte Studienphase	0,54 [0,33; 0,89]	0,89 [0,40; 1,96]	0,61 [0,24; 1,55]
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Induktionsphase	0,33 [0,08; 1,34]	1,15 [0,60; 2,21]	0,28 [0,04; 1,86]
	Gesamte Studienphase	0,38 [0,21; 0,71]	2,56 [0,94; 6,98]	0,15 [0,05; 0,49]
Infektionen	Induktionsphase	1,05 [0,52; 2,15]	1,00 [0,70; 1,44]	1,05 [0,47; 2,33]

Klinische Remission*Klinische Remission basierend auf dem Mayo Score*

Der indirekte Vergleich zwischen Vedolizumab und Adalimumab ergab bezüglich der klinischen Remission weder in der Induktionsphase noch in der Erhaltungsphase statistisch signifikante Unterschiede.

Anhaltende klinische Remission und glukokortikoidfreie klinische Remission

Auch bezüglich der anhaltenden und der glukokortikoidfreien klinischen und der für 90 Tage glukokortikoidfreien klinischen Remission zeigte der indirekte Vergleich zwischen Vedolizumab und Adalimumab jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Klinisches Ansprechen*Klinisches Ansprechen basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score*

Der indirekte Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT zeigte hinsichtlich des klinischen Ansprechens kein statistisch signifikantes Ergebnis. Das galt sowohl für die Induktionsphase als auch für die Erhaltungsphase.

Mukosaheilung

Hinsichtlich der Mukosaheilung zeigte der indirekte Vergleich weder für die Induktionsphase noch für die Erhaltungsphase ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Anhaltendes klinisches Ansprechen

Hinsichtlich des anhaltenden klinischen Ansprechens zeigte der indirekte Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Unerwünschte Ereignisse*Gesamtrate unerwünschter Ereignisse*

Bezüglich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse zeigte der indirekte Vergleich in der Induktionsphase kein statistisch signifikantes Ergebnis. Für die gesamte Studienphase ergab sich ein signifikanter Vorteil von Vedolizumab im Sinne einer signifikanten Reduktion unerwünschter Ereignisse gegenüber Adalimumab um 21 % (RR des indirekten Vergleiches: 0,79 [0,65; 0,96]).

Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse

Hinsichtlich der Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse zeigte der indirekte Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Hinsichtlich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wies der indirekte Vergleich unter Vedolizumab eine um 51 % (Induktion, RR 0,49 [0,16; 1,46]) bzw. 39 % (Erhaltung, RR 0,61 [0,24; 1,55]) verringerte SUE-Rate gegenüber Adalimumab aus, die jedoch jeweils nicht statistisch signifikant war.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Der indirekte Vergleich zeigte für Vedolizumab bei einer gegenüber Adalimumab um 72 % verringerten Therapieabbruchrate aufgrund UE in der Induktionsphase kein statistisch signifikantes Ergebnis (RR des indirekten Vergleichs 0,28 [0,04;1,86]). In der gesamten Studienphase ergab sich ein signifikanter Vorteil von Vedolizumab gegenüber Adalimumab:

Die Therapieabbruchrate aufgrund eines UE war unter Vedolizumab gegenüber Adalimumab um 85 % (Erhaltung, RR des indirekten Vergleichs 0,15 [0,05; 0,49]) signifikant reduziert.

Anti-TNF- α -Versager

Für die Population der Anti-TNF- α -Versager standen für den Vergleich Adalimumab versus Placebo hinsichtlich der klinischen Remission und des klinischen Ansprechens sowohl für die Induktionsstudie als auch für die Erhaltungsstudie Daten nur einer Studie (ULTRA 2) zur Verfügung. Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse konnte für die Anti-TNF- α -Versager keine Studie identifiziert werden, die für diese Patientenpopulation separat Daten veröffentlichte. Somit kann für diese Patientengruppe kein indirekter Vergleich zwischen Vedolizumab und Adalimumab bzgl. der Sicherheitsendpunkte berechnet werden. Eine Zusammenfassung aller indirekten Vergleiche für Anti-TNF- α -Versager findet sich in folgender Tabelle.

Tabelle 4-104: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Anti-TNF- α -Versager

Endpunkt	Phase	VDZ vs. PCB RR [95 %KI]	ADA vs. PCB RR [95 %KI]	Indirekter Vergleich VDZ vs ADA RR [95 %KI]
Klinische Remission	Induktionsphase	3,07 [0,68; 13,97]	1,33 [0,51; 3,42]	2,32 [0,39; 13,84]
	Erhaltungsphase	7,07 [1,74; 28,78]	7,48 [2,10; 26,67]	0,94 [0,14; 6,28]
Anhaltende Remission		7,95 [1,06; 59,92]	5,15 [0,61; 43,32]	1,54 [0,08; 29,03]
glukokortikoidfrei	Erhaltungsphase	5,31 [0,69; 40,87]	3,75 [0,91; 15,37]	0,94 [0,14; 6,28]
glukokortikoidfrei 90	Erhaltungsphase	5,31 [0,69; 40,87]	2,46 [0,62; 9,71]	2,16 [0,18; 25,29]
Klinisches Ansprechen	Induktionsphase	1,89 [1,09; 3,29]	1,28 [0,86; 1,91]	1,48 [0,74; 2,93]
	Erhaltungsphase	3,09 [1,40; 6,85]	4,62 [2,32; 9,21]	0,67 [0,23; 1,92]
Mukosaheilung	Induktionsphase	1,48 [0,82; 2,65]	1,07 [0,68; 1,68]	1,38 [0,66; 2,89]
	Erhaltungsphase	5,30 [1,69; 16,61]	3,09 [1,43; 6,65]	1,72 [0,43; 6,80]
Anhaltendes Klinisches Ansprechen		2,95 [1,32; 6,56]	2,58 [1,04; 6,37]	1,14 [0,34; 3,83]

Klinische Remission

Klinische Remission basierend auf dem Mayo Score

Der indirekte Vergleich zwischen Vedolizumab und Adalimumab ergab bezüglich der klinischen Remission weder in der Induktionsphase noch in der Erhaltungsphase statistisch signifikante Unterschiede.

Anhaltende klinische Remission und glukokortikoidfreie klinische Remission

Auch bezüglich der anhaltenden und der glukokortikoidfreien klinischen Remission und der für 90 Tage glukokortikoidfreien klinischen Remission zeigte der indirekte Vergleich zwischen Vedolizumab und Adalimumab keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Klinisches Ansprechen*Klinisches Ansprechen basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score*

Der indirekte Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT zeigte hinsichtlich des klinischen Ansprechens kein statistisch signifikantes Ergebnis. Das gilt sowohl für die Induktionsphase als auch für die Erhaltungsphase.

Mukosaheilung

Hinsichtlich der Mukosaheilung zeigte der indirekte Vergleich weder für die Induktionsphase noch für die Erhaltungsphase ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Anhaltendes klinisches Ansprechen

Hinsichtlich des anhaltenden klinischen Ansprechens zeigte der indirekte Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Der indirekte Vergleich zwischen Vedolizumab und Adalimumab zeigte für die Gruppe der Anti-TNF- α -naiven Patienten signifikante Vorteile für Vedolizumab im Sinne eines geringeren Schadens: Unter Betrachtung der gesamten Studienphase traten unter Vedolizumab 21 % weniger unerwünschte Ereignisse auf und auch Therapieabbrüche aufgrund UE waren gegenüber Adalimumab um 85 % reduziert. Diese Ergebnisse bestätigen das vor dem Hintergrund des darmselektiven Wirkmechanismus zu erwartende verbesserte Sicherheitsprofil von Vedolizumab. Diesbezügliche Vergleiche bei Anti-TNF- α -Versagern waren wegen fehlender Daten auf der Seite von Adalimumab nicht möglich. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Vorteile auch in dieser Population manifestiert hätten. Die Vergleiche zu den Wirksamkeitsendpunkten waren in beiden Populationen durchweg nicht signifikant, was die Vermutung nahelegt, dass Vedolizumab der zVT Adalimumab in Bezug auf die klinische Wirksamkeit mindestens ebenbürtig ist.

Die in den weiteren Untersuchungen (4.3.2.3) vorgestellten Ergebnisse der Langzeitstudie C13008 untermauern diese positive Einschätzung. Es zeigte sich nicht nur, dass die Wirksamkeit von Vedolizumab auch über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren anhält und den Patienten in fast 90 % der Fälle nach dieser Zeit einen inaktiven Krankheitsstatus beschert, sondern auch, dass über diese lange Zeit hinweg kein erhöhtes Risiko für klinisch bedeutsame unerwünschte Ereignisse besteht. Weder konnten bei den Infektionen hohe Raten festgestellt werden, noch traten überhaupt Fälle von PML auf, beides Probleme, die anderen biologischen Immunsuppressiva beobachten wurden. Zusammengenommen beweist dies die hohe Eignung von Vedolizumab für die kontinuierliche und erfolgreiche Behandlung von Patienten mit Colitis ulcerosa.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.8 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Sowohl für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -naiven Patienten als auch der Anti-TNF- α -Versager liegen der Nutzenbewertung von Vedolizumab mit der Studie C13006 eine RCT zugrunde, deren Verzerrungspotenzial als niedrig einzustufen ist. Damit handelt es sich um Nachweise der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfo des G-BA vorgenommene Klassifizierung der Evidenzstufen). Ebenso sind die Studien ULTRA 1, ULTRA 2 und M10-447 zur zVT RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet, so dass deren Ergebnisse ebenfalls der Evidenzstufe Ib zuzurechnen sind. Für einige Endpunkte waren auf der Seite der zVT Daten aus mehr als einer RCT verfügbar, so dass diese Ergebnisse meta-analysiert und somit sogar der Evidenzstufe Ia entsprachen.

Aufgrund des notwendigen indirekten Vergleichs lässt sich diese Evidenzstufe allerdings nicht auf die Aussagen zum Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber Adalimumab übertragen. Unter Berücksichtigung der Zahl der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien, deren hoher qualitativer Ergebnissicherheit, der Angemessenheit des gewählten Verfahrens für den indirekten Vergleich sowie der in Abschnitt 4.3.2.1.2 diskutierten Aspekte bezüglich der Ähnlichkeit der Studien können anhand der Ergebnisse des indirekten Vergleichs, der grundsätzlich gegenüber direkten Head-to-Head-Vergleichen eine geringeren Ergebnissicherheit aufweist, Aussagen getroffen werden, die als Anhaltspunkt gewertet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.8 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Der Großteil der Colitis ulcerosa-Patienten zeigt einen milden Krankheitsverlauf (ca. 94 %) und ist gut mit den zur Verfügung stehenden Standardtherapien behandelbar. Ein relevanter Anteil an Patienten (6 %) jedoch präsentiert einen komplexen Krankheitsverlauf, der durch eine chronische Krankheitsaktivität mit akuten Krankheitsschüben und nur kurzen Phasen der Remission gekennzeichnet ist. Für diese Patienten stellt die Colitis ulcerosa eine schwere Beeinträchtigung aller Lebensbereiche dar. Vedolizumab ist in dieser Indikation zugelassen für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Erkrankung, 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).

Aus der Zulassung von Vedolizumab leiten sich im Anwendungsgebiet A zwei relevante Teilpopulationen ab, die unter Angabe der jeweiligen zVT in Tabelle 4-105 dargestellt sind. Der Zusatznutzen wird getrennt für die beiden Teilpopulationen abgeleitet.

Tabelle 4-105: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Vedolizumab

Indikation: Colitis ulcerosa	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie des pU
Teilpopulation 1: Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder die eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Anti-TNF- α -naive Patienten	Ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab)	Adalimumab
Teilpopulation 2: Bei Patienten, die auf einen TNF- α -Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder die eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Anti-TNF- α -Versager	Ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab)	Adalimumab

Vedolizumab ist eine neuartige Therapieoption, die sich von den bisher zugelassenen Biologika in der Indikation Colitis ulcerosa durch einen nicht-systemischen Wirkmechanismus unterscheidet. Vedolizumab wirkt selektiv auf Immunzellen, die in den Darm einwandern. Andere Immunzellen sind nur sehr begrenzt betroffen, wodurch gezielt die Entzündungsreaktion im Darm bekämpft wird (Soler et al., 2009). In der Konsequenz kann eine Vedolizumab-basierte Therapie der Colitis ulcerosa für die Patienten weniger belastend sein als eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren, da eine systemische Immunsuppression mit den bekannten Risiken nicht gegeben ist. Das wurde eindrucksvoll am Beispiel von Impfstudien an Probanden unter Gabe von Vedolizumab veranschaulicht. Während nach Gabe einer oralen Impfung (Cholera-Vakzine, deren Wirksamkeit auf die Darmimmunität angewiesen ist) ein geringerer Impftiter als bei Probanden ohne Gabe von Vedolizumab erreicht werden konnte, wurde bei einer Hepatitisimpfung (die auf systemische Immunität angewiesen ist) ein identischer Impfspiegel wie ohne Gabe von Vedolizumab erreicht (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012d; EMA, 2013).

Methodik der Darstellung des Zusatznutzens für Vedolizumab gegenüber der zVT

Der Zusatznutzen von Vedolizumab wurde in diesem Dossier gegenüber der zVT Adalimumab ermittelt. Da keine direkt mit der zVT vergleichende Studie vorlag, wurde der Zusatznutzen gegenüber Adalimumab anhand von indirekten Vergleichen dargestellt. Der G-BA hat für die Indikation Colitis ulcerosa die folgenden Endpunkte als patientenrelevant eingestuft (G-BA, 2014b):

- Mortalität
- Morbidität
 - Schmerzen
 - Blut im Stuhl
 - Schubfrequenz
 - Klinische Remission, insbesondere glukokortikoidfreie Remission und Reduktion der Glukokortikoiddosis
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

Da nicht alle diese vom G-BA als patientenrelevant eingestuften Endpunkte auch für Adalimumab berichtet wurden und somit nicht für den indirekten Vergleich zur Verfügung standen, sind die Ergebnisse aus der placebokontrollierten Studie C13006 im Abschnitt 4.3.1 für diese Endpunkte ausführlich dargestellt. Des Weiteren sind die statistisch signifikanten Ergebnisse für die Teilpopulation 1 in Tabelle 4-57 und für die Teilpopulation 2 in Tabelle 4-58 zusammengefasst.

Wirksamkeit von Vedolizumab basierend auf der placebokontrollierten pivotalen Zulassungsstudie C13006

In der **Teilpopulation 1** (Tabelle 4-106) waren in der Studie C13006 nach 52 Wochen Vedolizumab-Behandlung 46 % der Anti-TNF- α -naiven Patienten, gemessen am Mayo Score, und 61 % der Patienten gemessen am partiellen Mayo Score in klinischer Remission. Von den Patienten, die zu Studienbeginn Glukokortikoide eingenommen haben, waren nach 52 Wochen 36 % der Patienten bereits für 180 Tage glukokortikoidfrei. Eine Reduktion der Glukokortikoide um mindestens 25 % und auf maximal 7,5 mg/Tag zeigten 54 % der Patienten, die zu Beginn der Studie auf Glukokortikoide angewiesen waren.

Tabelle 4-106: Ergebnisse zur klinischen Remission, zur glukokortikoidfreien Remission und zur Reduktion der Glukokortikoiddosis in der Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten

Endpunkt	PCB n/N (%)	VDZ Q8W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q8W vs. PCB RR [95 %- KI], p-Wert
klinische Remission basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score (Erhaltungsphase)	15/79 (19,0)	33/72 (45,8)	2,41 [1,43; 4,06], 0,0009
klinische Remission basierend auf dem partiellen Mayo Score (Erhaltungsphase)	21/79 (26,6)	44/72 (61,1)	2,30 [1,53; 3,46], <0,0001
glukokortikoidfreie Remission (zu Woche 52)	8/43 (18,6)	14/39 (35,9)	1,93 [0,91; 4,10], 0,0871
glukokortikoidfrei für 90 Tage (zu Woche 52)	8/43 (18,6)	14/39 (35,9)	1,93 [0,91; 4,10], 0,0871
glukokortikoidfrei für 180 Tage (zu Woche 52)	7/43 (16,3)	14/39 (35,9)	2,21 [0,99; 4,89], 0,0518
Reduktion der Glukokortikoide auf $\leq 7,5$ mg/Tag und um mindestens 25 % (zu Woche 52)	13/43 (30,2)	21/39 (53,8)	1,78 [1,04; 3,05], 0,0358

In der Studie C13006 zeigte sich für keinen der sicherheitsrelevanten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo. Es gab hingegen sogar signifikante Vorteile für Vedolizumab bei den schweren unerwünschten Ereignissen sowohl in der Induktionsphase als auch in der gesamten Studienphase und bei den Therapieabbrüchen über die gesamte Studienphase hinweg, was das sehr gute Sicherheitsprofil von Vedolizumab in dieser Patientenpopulation unterstreicht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.6).

Auch die Patienten der **Teilpopulation 2**, die bereits auf eine Therapie mit einem TNF- α -Inhibitor versagt haben, oder die aufgrund von Unverträglichkeiten die Therapie absetzen mussten, profitierten von einer Behandlung mit Vedolizumab (Tabelle 4-107).

Von den Anti-TNF- α -Versagern waren gemessen am Mayo-Gesamt-Score 37 % und gemessen am partiellen Mayo Score 44 % nach 52 Wochen Vedolizumab-Behandlung in klinischer Remission, 23 % der Patienten waren nach 52 Wochen für 90 Tage glukokortikoidfrei, 19 % bereits für 180 Tage. Eine Reduktion der Glukokortikoide um mindestens 25 % auf maximal 7,5 mg/Tag zeigten 54 % der Patienten, die zu Beginn der Studie noch auf Glukokortikoide angewiesen waren.

Tabelle 4-107: Ergebnisse zur klinischen Remission, zur glukokortikoidfreien Remission und zur Reduktion der Glukokortikoiddosis in der Population der Anti-TNF- α -Versager

Endpunkt	PCB n/N (%)	VDZ Q8W n/N (%)	Behandlungseffekt VDZ Q8W vs. PCB RR [95 %- KI], p-Wert
klinische Remission basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score (Erhaltungsphase)	2/38 (5,3)	16/43 (37,2)	7,07 [1,74; 28,78], 0,0063
klinische Remission basierend auf dem partiellen Mayo Score (Erhaltungsphase)	4/38 (10,5)	19/43 (44,2)	4,20 [1,57; 11,25], 0,0043
glukokortikoidfreie Remission (zu Woche 52)	1/23 (4,3)	6/26 (23,1)	5,31 [0,69; 40,87], 0,1090
glukokortikoidfrei für 90 Tage (zu Woche 52)	1/23 (4,3)	6/26 (23,1)	5,31 [0,69; 40,87], 0,1090
glukokortikoidfrei für 180 Tage (zu Woche 52)	0/23 (0,0)	5/26 (19,2)	9,75 [0,57; 167,18], 0,1161
Reduktion der Glukokortikoide auf $\leq 7,5$ mg/Tag und um mindestens 25 % (zu Woche 52)	9/23 (39,1)	14/26 (53,8)	1,38 [0,74; 2,56], 0,3142

In der Studie C13006 zeigte sich für die Anti-TNF- α -Versager unter Vedolizumab für die Gesamtraten UE, schwerer UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE kein statistisch signifikanter Unterschied. Lediglich für die Ereignisse Oropharyngeale Schmerzen, Grippe, Asthenie und Verschwommenes Sehen wurde in Bezug auf die Risikodifferenz ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Placebo ermittelt, wobei diese Ereignisse nicht-schwerwiegend verliefen und nicht zum Therapieabbruch führten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.6).

Die Ergebnisse veranschaulichen, dass Vedolizumab eine sichere Behandlungsoption (mit einem Nebenwirkungsprofil vergleichbar mit Placebo) mit langanhaltender Wirksamkeit für Patienten mit Colitis ulcerosa darstellt, die zu einer Reduktion oder sogar zum Absetzen der mit starken Nebenwirkungen assoziierten Glukokortikoidtherapie führt.

Auch Patienten, die nach Woche 6 auf Vedolizumab ansprachen, konnten langfristig eine Remission zu Woche 52 erreichen.

In der open-label Langzeitstudie C13008 bestätigte sich die langanhaltende Wirksamkeit von Vedolizumab: Nach bis zu zweijähriger Vedolizumab-Therapie wiesen 87 % der vorherigen C13006-Patienten noch eine inaktive Erkrankung auf (partieller Mayo Score ≤ 2). Eine Zunahme klinisch bedeutsamer UE wurde auch bei langfristiger Therapie nicht identifiziert.

3.326 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Vedolizumab als Teil des klinischen Entwicklungsprogramms, wobei 906 Patienten länger als zwei Jahre Vedolizumab erhalten hatten (davon 428 Patienten mit Colitis ulcerosa).

Zusatznutzen für Vedolizumab basierend auf indirekten Vergleichen

Um Studien mit Adalimumab zu identifizieren, die für einen indirekten Vergleich mit der Studie C13006 herangezogen werden konnten, wurde eine Literaturrecherche und eine Studienregistersuche nach Studien mit Adalimumab durchgeführt, (siehe Abschnitte 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3). Die Suche ergab drei relevante Studien:

- ULTRA 1
- ULTRA 2
- M10-447

Um den Zusatznutzen getrennt für die beiden Teilpopulationen abzuleiten und separat für die Induktions- und Erhaltungsphase darzustellen, wurden die Ergebnisse aus den Adalimumab-Studien entsprechend separat extrahiert und mit den Daten aus der Studie C13006 verglichen. Die Charakteristika sind in Tabelle 4-108 kurz zusammengefasst.

Tabelle 4-108: Charakteristika der Adalimumab-Studien

Studie	Induktionsphase	Erhaltungsphase	Anti-TNF- α -Naive	Anti-TNF- α -Versager
ULTRA 1	ja	nein	ja	nein
ULTRA 2	ja	ja	ja	ja
M10-447	ja	ja	ja	nein

Für die Induktionsphase konnte ein Vergleich der Anti-TNF- α -naiven Patienten aus der Studie C13006 mit allen drei Adalimumab-Studien erfolgen, sofern die jeweiligen Endpunkte in allen Studien berichtet wurden. Für diese Endpunkte wurden auf der Adalimumab-Seite des indirekten Vergleichs Meta-Analysen durchgeführt.

Für die Erhaltungsphase erfolgte die Meta-Analyse für die Anti-TNF- α -naiven Patienten über Daten aus den Studien ULTRA 2 und M10-447 sofern die Endpunkte in beiden Studien für die Anti-TNF- α -naiven Patienten berichtet wurden.

Anti-TNF- α -Versager wurden nur in die Studie ULTRA 2 eingeschlossen, ein Vergleich mit den Anti-TNF- α -Versagern aus der Studie C13006 konnte daher nur gegen diese Studie durchgeführt werden, und erfolgte für alle Endpunkte, die getrennt für die Anti-TNF- α -naiven Patienten und die -Versager in den verfügbaren Dokumenten berichtet wurden. Indirekt verglichen wurden die in Tabelle 4-109 aufgeführten Endpunkte.

Tabelle 4-109: Übersicht der Endpunkte, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Endpunkt	Anti-TNF- α -Naive		Anti-TNF- α -Versager	
	Induktionsphase	Erhaltungsphase	Induktionsphase	Erhaltungsphase
Remission				
klinische Remission basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score	+	+	+	+
anhaltende klinische Remission	nicht zutreffend	+	nicht zutreffend	+
glukokortikoidfreie Remission	-	+	-	+
glukokortikoidfreie Remission für mindestens 90 Tage	-	+	-	+
Klinisches Ansprechen				
klinisches Ansprechen basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score	+	+	+	+
anhaltendes klinisches Ansprechen	nicht zutreffend	+	nicht zutreffend	+
Mukosaheilung	+	+	+	+
Unerwünschte Ereignisse	Induktionsphase	Gesamte Studienphase	Induktionsphase	Gesamte Studienphase
Gesamtrate	+	+	-	-
schwere unerwünschte Ereignisse	+	-	-	-
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	+	+	-	-
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	+	+	-	-
Infektionen	+	-	-	-

Teilpopulation 1: Anti-TNF- α -naive Patienten

Für die Gruppe der Anti-TNF- α -naiven Patienten wurden für die Induktionsphase indirekte Vergleiche für die Wirksamkeitsendpunkte klinische Remission und klinisches Ansprechen (basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score) sowie für die Mukosaheilung durchgeführt. Für die Erhaltungsphase wurden als zusätzliche Wirksamkeitsendpunkte die anhaltende klinische Remission, die glukokortikoidfreie Remission sowie das anhaltende klinische Ansprechen indirekt verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-110 aufgeführt.

Tabelle 4-110: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für die Anti-TNF- α -naiven Patienten

Endpunkt	Phase	VDZ vs. PCB RR [95 %KI]	ADA vs. PCB RR [95 %KI]	Indirekter Vergleich VDZ vs ADA RR [95 %KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Klinische Remission	Induktionsphase	3,51 [1,42; 8,66]	1,68 [1,04; 2,71]	2,09 [0,75; 5,79]	Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
	Erhaltungsphase	2,41 [1,43; 4,06]	2,53 [1,49; 4,31]	0,95 [0,45; 2,00]	
Anhaltende Remission		1,76 [0,85; 3,62]	1,72 [0,78; 3,76]	1,02 [0,35; 2,97]	
glukokortikoidfrei	Erhaltungsphase	1,93 [0,91; 4,10]	3,29 [1,25; 8,66]	0,59 [0,17; 2,00]	
glukokortikoidfrei 90	Erhaltungsphase	1,93 [0,91; 4,10]	2,21 [0,84; 5,83]	0,87 [0,26; 2,98]	
Klinisches Ansprechen	Induktionsphase	2,02 [1,34; 3,04]	1,35 [1,16; 1,57]	1,49 [0,97; 2,31]	
	Erhaltungsphase	2,56 [1,72; 3,82]	2,12 [1,49; 3,02]	1,21 [0,71; 2,06]	
Mukosaheilung	Induktionsphase	1,97 [1,29; 3,02]	1,34 [1,14; 1,57]	1,47 [0,93; 2,32]	
	Erhaltungsphase	2,48 [1,61; 3,84]	2,33 [1,55; 3,49]	1,07 [0,59; 1,93]	
Anhaltendes Klinisches Ansprechen		2,46 [1,64; 3,68]	1,77 [1,14; 2,76]	1,39 [0,76; 2,52]	
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Induktionsphase	1,01 [0,74; 1,38]	1,01 [0,86; 1,19]	0,99 [0,70; 1,41]	Geringer Zusatznutzen
	Gesamte Studienphase	0,95 [0,85; 1,05]	1,19 [1,02; 1,40]	0,79 [0,65; 0,96]	
Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse	Induktionsphase	0,65 [0,18; 2,32]	1,12 [0,60; 2,09]	0,58 [0,14; 2,40]	Kein größerer oder geringerer Schaden
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Induktionsphase	0,27 [0,11; 0,65]	0,55 [0,29; 1,07]	0,49 [0,16; 1,46]	
	Gesamte Studienphase	0,54 [0,33; 0,89]	0,89 [0,40; 1,96]	0,61 [0,24; 1,55]	
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Induktionsphase	0,33 [0,08; 1,34]	1,15 [0,60; 2,21]	0,28 [0,04; 1,86]	Beträchtlicher Zusatznutzen
	Gesamte Studienphase	0,38 [0,21; 0,71]	2,56 [0,94; 6,98]	0,15 [0,05; 0,49]	
Infektionen	Induktionsphase	1,05 [0,52; 2,15]	1,00 [0,70; 1,44]	1,05 [0,47; 2,33]	Kein größerer oder geringerer Schaden

Die Ergebnisse zu Wirksamkeitsendpunkten sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase deuten auf eine vergleichbare Wirksamkeit der beiden Behandlungsoptionen hin (kein Beleg für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen).

Für die Induktionsphase wurden die sicherheitsrelevanten Endpunkte Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und Infektionen indirekt verglichen, für die gesamte Studienphase die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.

Für die sicherheitsrelevanten Endpunkte zeigte sich insgesamt ein Trend für eine bessere Verträglichkeit von Vedolizumab gegenüber Adalimumab. Hinsichtlich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wies der indirekte Vergleich unter Vedolizumab eine um 51 % (Induktion, RR 0,49 [0,16; 1,46]) bzw. 39 % (Erhaltung, RR 0,61 [0,24; 1,55]) verringerte SUE-Rate gegenüber Adalimumab aus, die jedoch jeweils nicht statistisch signifikant war. Jedoch waren signifikante Unterschiede in Bezug auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund UE zu verzeichnen: Unter Betrachtung der gesamten Studienphase traten unter Vedolizumab 21 % weniger unerwünschte Ereignisse auf (Gesamtrate: RR 0,79 [0,65; 0,96]) und die Therapieabbruchrate aufgrund UE war gegenüber Adalimumab um 85 % signifikant reduziert (Gesamtrate: RR 0,15 [0,05; 0,49]). Beide Ergebnisse basieren auf einem indirekten Vergleich zwischen den Daten aus der Studie C13006 und der Studie M10-447.

Gemäß der IQWiG-Kriterien für die Bewertung des Zusatznutzens (IQWiG, 2013b) lässt sich anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls bei der **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** zunächst kein Zusatznutzen für Vedolizumab ableiten, obwohl der indirekte Vergleich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Vedolizumab zeigte. Diese Kriterien des IQWiG basieren allerdings auf direkten Vergleichen und berücksichtigen nicht die durch einen indirekten Vergleich entstehenden Unsicherheiten. Die im indirekten Vergleich zwischen Vedolizumab und Adalimumab beobachteten großen Konfidenzintervalle sind einerseits auf den indirekten Vergleich zurückzuführen, andererseits auf die vom G-BA geforderte Trennung der Gesamtstudienpopulation in die beiden Teilpopulationen, die in den einzelnen Gruppen geringe Patientenzahlen zur Folge hatte. Takeda geht deshalb für diesen Endpunkt von einem **geringen Zusatznutzen** für Vedolizumab aufgrund des statistisch signifikanten Effekts aus.

Für **Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** liegt gemäß der IQWiG-Kriterien für Vedolizumab ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Vedolizumab gegenüber der zVT Adalimumab vor.

Laut VerfO des G-BA liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn eine gegenüber der zVT eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung

der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.

Die in der gesamten Studienphase ermittelte signifikante Reduktion unerwünschter Ereignisse um 21 % und die hochsignifikante Reduktion von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse um 85 % gegenüber Adalimumab zeigt für Vedolizumab eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen auf. Unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 ausgeführten Unsicherheiten lässt sich insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** (geringeren Schaden) für Vedolizumab in der Teilpopulation der Anti-TNF- α -Naiven ableiten.

Teilpopulation 2: Anti-TNF- α -Versager

Für die Patienten, die bereits auf TNF- α -Inhibitoren versagt haben, wurden in der Induktionsphase die Wirksamkeitsendpunkte klinische Remission und klinisches Ansprechen (basierend auf dem Mayo-Gesamt-Score) sowie die Mukosaheilung indirekt verglichen. In der Erhaltungsphase konnte zusätzlich ein indirekter Vergleich auf Basis der anhaltenden klinischen Remission, der glukokortikoidfreien Remission und des anhaltenden klinischen Ansprechens erfolgen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-111 zusammengefasst.

Tabelle 4-111: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für die Anti-TNF- α -Versager

Endpunkt	Phase	VDZ vs. PCB RR [95 %KI]	ADA vs. PCB RR [95 %KI]	Indirekter Vergleich VDZ vs ADA RR [95 %KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Klinische Remission	Induktionsphase	3,07 [0,68; 13,97]	1,33 [0,51; 3,42]	2,32 [0,39; 13,84]	Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
	Erhaltungsphase	7,07 [1,74; 28,78]	7,48 [2,10; 26,67]	0,94 [0,14; 6,28]	
Anhaltende Remission		7,95 [1,06; 59,92]	5,15 [0,61; 43,32]	1,54 [0,08; 29,03]	
glukokortikoidfrei	Erhaltungsphase	5,31 [0,69; 40,87]	3,75 [0,91; 15,37]	0,94 [0,14; 6,28]	
glukokortikoidfrei 90	Erhaltungsphase	5,31 [0,69; 40,87]	2,46 [0,62; 9,71]	2,16 [0,18; 25,29]	
Klinisches Ansprechen	Induktionsphase	1,89 [1,09; 3,29]	1,28 [0,86; 1,91]	1,48 [0,74; 2,93]	
	Erhaltungsphase	3,09 [1,40; 6,85]	4,62 [2,32; 9,21]	0,67 [0,23; 1,92]	
Anhaltendes Klinisches Ansprechen		2,95 [1,32; 6,56]	2,58 [1,04; 6,37]	1,14 [0,34; 3,83]	

Endpunkt	Phase	VDZ vs. PCB RR [95 %KI]	ADA vs. PCB RR [95 %KI]	Indirekter Vergleich VDZ vs ADA RR [95 %KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Mukosaheilung	Induktionsphase	1,48 [0,82; 2,65]	1,07 [0,68; 1,68]	1,38 [0,66; 2,89]	
	Erhaltungsphase	5,30 [1,69; 16,61]	3,09 [1,43; 6,65]	1,72 [0,43; 6,80]	

Auch für die Teilpopulation 2 deuten die Ergebnisse der indirekten Vergleiche zu Wirksamkeitsendpunkten sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase auf eine vergleichbare Wirksamkeit der beiden Behandlungsoptionen hin (kein Beleg für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen).

Hierbei ist zu beachten, dass die Patientenpopulation der mit TNF- α -Inhibitoren vorbehandelten Patienten der Studie C13006 neben Patienten mit sekundärem Therapieversagen und Intoleranz gegenüber TNF- α -Inhibitoren auch Patienten mit primärem Therapieversagen gegenüber TNF- α -Inhibitoren einschloss.

Primäres Therapieversagen beschreibt eine fehlende Verbesserung der klinischen Symptome unter Induktionstherapie (Yanai und Hanauer, 2011), und war in der Studie C13006 definiert als Anzeichen und Symptome einer anhaltenden aktiven Erkrankung trotz einer 4-wöchigen Induktionsbehandlung mit Infliximab (5 mg/kg intravenös, zwei Dosen im Abstand von mindestens zwei Wochen). Die Patienten mit primärem Therapieversagen machten 48 % der Anti-TNF- α -Versager in der Studie C13006 aus.

Als sekundäres Therapieversagen (Verlust des Ansprechens) wird das Versagen auf Anti-TNF- α -Therapie nach vorherigem Ansprechen in der Induktionsphase bezeichnet (Yanai und Hanauer, 2011). Dieses war in der Studie C13006 definiert als erneutes Auftreten von Symptomen während der Erhaltungsphase nach vorherigem klinischem Ansprechen in der Induktionsphase.

In die Studie ULTRA 2 wurden nur Patienten mit sekundärem Therapieversagen und Patienten mit Intoleranz eingeschlossen, Patienten mit primärem Therapieversagen auf TNF- α -Inhibitoren wurden aus der Studie ausgeschlossen. Es gibt derzeit keine Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa, die nach Primärversagen einer TNF- α -Inhibitor-Therapie eine Dosisescalation oder einen anderen TNF- α -Inhibitor erhalten haben (Yanai und Hanauer, 2011). Insbesondere für diese Patienten, die auch üblicherweise aus den klinischen Studien mit TNF- α -Inhibitoren ausgeschlossen werden, gibt es kaum weitere Therapiealternativen und es besteht ein eindeutiger therapeutischer Bedarf an neuen Behandlungsoptionen für diese Patienten.

In der Studie C13006 war knapp die Hälfte der Anti-TNF- α -Versager Primärversager, und auch diese Patienten profitierten von der Behandlung mit Vedolizumab. In dieser Patientenpopulation wurde bei 50 % der Q8W-Patienten (8/16; PCB 5 %, 1/19) ein

anhaltendes klinischen Ansprechen ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012b) Table 14.3.1.10GM), bei 38 % eine klinische Remission zu Woche 52 (6/16, PCB 0 %, 0/19) ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012b) Table 14.3.1.10FM) und bei 44 % eine Mukosaheilung (7/16; PCB 0%, 0/19) ((Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012b) Table 14.3.1.10HM) erreicht. Es liegen keine Studien mit Adalimumab vor, in der Patienten mit primärem Therapieversagen eingeschlossen wurden.

Für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager konnte ein indirekter Vergleich der sicherheitsrelevanten Endpunkte nicht erfolgen, da in der Studie ULTRA 2 die Daten zur Sicherheit nicht getrennt für die Anti-TNF- α -Versager und die Anti-TNF- α -naiven Patienten berichtet wurden. Für diese Teilpopulation wurde jedoch ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil von Vedolizumab bestätigt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.6).

Unter Vedolizumab wird auch in dieser stark vorbehandelten Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager mit hohem therapeutischem Bedarf eine gute klinische Wirksamkeit bei gutem Sicherheitsprofil erreicht. Somit bietet Vedolizumab als neue Therapieoption einen Zusatznutzen für diese Teilpopulation von Patienten, für die derzeit keine effektiven Behandlungsoptionen verbleiben bzw. die nie systematisch untersucht worden sind.

Gemäß der Verfo des G-BA ist ein vorliegender Zusatznutzen, dessen Ausmaß nicht auf einer wissenschaftlichen Datengrundlage bestimmt werden kann, als nicht quantifizierbar einzustufen.

Insgesamt ergibt sich aus Sicht von Takeda für die Teilpopulation der Anti-TNF- α -Versager ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber der zVT Adalimumab.

Zusammenfassung

Im Anwendungsgebiet A stellt aus Sicht von Takeda die Bereitstellung von Vedolizumab **einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die Patienten in der Teilpopulation der Anti-TNF- α -naiven Patienten und einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für die Anti-TNF- α -Versager dar. Das Vorliegen eines Zusatznutzens gegenüber der zVT begründet sich aus Sicht von Takeda folgendermaßen:

- Durch den darmselektiven Wirkmechanismus (Blockierung des $\alpha_4\beta_7$ -Integrins, welches das Einwandern von Lymphozyten in die Darmmukosa vermittelt) wirkt Vedolizumab zielgerichtet am Ort der Entzündung und kann wegen der fehlenden systemischen Immunsuppression mit den bekannten Risiken unerwünschte Wirkungen außerhalb des Zielgewebes minimieren.
- Vedolizumab zeigte in beiden Teilpopulationen ein Nebenwirkungsprofil vergleichbar mit Placebo.
- Durch die geringe Therapieabbruchrate wird eine nachhaltige Therapie mit langer Therapiedauer für die Patienten erreicht. Die Studie C13008 hat überzeugend gezeigt, dass unter Therapie mit Vedolizumab bei 87 % der Patienten auch nach zwei Jahren noch ein inaktiver Krankheitsstatus gefunden wurde, gemessen am partiellen Mayo Score.
- Vedolizumab eröffnet Patienten die Möglichkeit, die zu unerwünschten physiologischen Wirkungen neigenden Langzeit-Glukokortikoide, auf welche die Patienten bisher angewiesen waren, unter eine kritische Dosis zu verringern oder ganz abzusetzen.
- Die Population der Anti-TNF- α -naiven Patienten erfährt unter Vedolizumab-Therapie im Sicherheitsprofil signifikante Vorteile gegenüber dem TNF- α -Inhibitor Adalimumab, bei mindestens gleichwertiger Wirksamkeit. Anhand von indirekten Vergleichen konnte gezeigt werden, dass:
 - Vedolizumab eine gegenüber Adalimumab um 21 % verringerte Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen zeigte, und
 - Vedolizumab gegenüber Adalimumab zu einer um 85 % verringerten Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte.
- Die Patienten in der Gruppe der Anti-TNF- α -Versager sind dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Behandlung mit einem TNF- α -Inhibitor nicht oder unzureichend wirksam war. In der Studie C13006 bestand die Gruppe der Anti-TNF- α -Versager in etwa zur Hälfte aus Patienten, die nicht auf eine Induktionstherapie mit TNF- α -Inhibitoren angesprochen hatten (Primärversager). Die Population der Anti-TNF- α -Versager hat einen hohen therapeutischen Bedarf, da nach dem Versagen auf einen TNF- α -Inhibitor weitere Therapien nur noch eingeschränkt wirksam sind. Vedolizumab stellt eine neue, sichere und klinisch bedeutsame Therapieoption für die Teilpopulation von Patienten dar, die bisher keine effektive Behandlungsoption hatten (Anti-TNF- α -Versager) bzw. nie systematisch untersucht worden sind (Primärversager).

von TNF- α -Inhibitoren). Trotz des hohen Anteils an diesen schwer therapierbaren Patienten mit dem höchsten therapeutischen Bedarf in Studie C13006 in der Indikation Colitis ulcerosa zeigte VDZ mit seinem alternativen Wirkmechanismus eine mit ADA vergleichbare Wirksamkeit.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.8 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-112: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
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	beträchtlicher Zusatznutzen
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 quantifizierbarer Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine direkt vergleichende Evidenz für die Zusatznutzenbewertung von Vedolizumab gegenüber Adalimumab vorlag, musste für die vergleichende Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Aus der Informationsbeschaffung für indirekte Vergleiche wurden in der Indikation Colitis ulcerosa drei Studien identifiziert, in welchen Adalimumab in der zugelassenen Dosierung mit Placebo verglichen wurde, wodurch sie sich grundsätzlich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen.

Zwei dieser Studien (ULTRA 2 und M10-447) enthalten eine Induktionsphase von Woche 0 bis Woche 8 sowie eine Erhaltungsphase von Woche 8 bis Woche 52. Eine weitere Studie enthält lediglich eine Induktionsphase von Woche 0 bis 8 (Studie ULTRA 1).

In die Studie C13006 wurden Patienten mit primärem und sekundärem Therapieversagen und Patienten, die intolerant gegenüber einem TNF- α -Inhibitor waren, eingeschlossen. Die Patienten mit primärem Therapieversagen und Intoleranz machten zusammen 48 % der Anti-TNF- α -Versager in der Studie C13006 aus. In die Studie ULTRA 2 wurden hingegen nur Patienten mit sekundärem Therapieversagen oder einer Intoleranz eingeschlossen. Es liegen keine Studien mit Adalimumab vor, in der vergleichbar refraktäre Patienten wie in Studie C13006 eingeschlossen wurden –häufig ist ein Primärversagen sogar ein Ausschlusskriterium bei den Studien. Dies könnte implizieren, dass bei Patienten mit primärem Therapieversagen auf einen TNF- α -Inhibitor Adalimumab keine wirksame oder verträgliche Behandlungsoption darstellt, Daten hierzu fehlen jedoch zur Zeit (Yanai und Hanauer, 2011). Es wird daher angenommen, dass der Vergleich von klinischen Daten zu Vedolizumab, die aus einer stark vorbehandelten Patientenpopulation gewonnen wurden, mit Daten zu Adalimumab, die bei Patienten erhoben wurden, die auf die Initialtherapie angesprochen und erst im weiteren Verlauf der Therapie versagt haben, zu einer Unterschätzung des Behandlungseffekts von Vedolizumab führen könnte.

Da die Induktionsphasen in den Vedolizumab- und Adalimumab-Studien ein äquivalentes Design haben, ist hier ein indirekter Vergleich der Wirksamkeit über den Brückenkompator Placebo möglich und aussagekräftig. Auf Seite des zu bewertenden Arzneimittels werden Patienten, die ab Woche 0 bis Woche 6 mit Vedolizumab oder Placebo verblindet behandelt wurden, verglichen. Auf Seite der Adalimumab-Studien findet ein äquivalenter Vergleich zwischen Adalimumab und Placebo ab Woche 0 bis Woche 8 statt. Durch diesen Unterschied

von zwei Wochen sind die indirekten Vergleiche zu Wirksamkeitsendpunkten in der Induktion als konservativ anzusehen.

Für Sicherheitsendpunkte wurde in Studie C13006 in der Induktionsphase die Kohorte 2 zusätzlich berücksichtigt. In Kohorte 2 wurden Patienten offen mit Vedolizumab behandelt. Die offene Behandlung könnte dazu führen, dass unerwünschte Ereignisse alleine durch die gesteigerte Erwartungshaltung der Patienten gegenüber der Behandlung schneller eintreten bzw. berichtet werden. Dies stellt somit ein konservatives Vorgehen der Erfassung unerwünschter Ereignisse zuungunsten von Vedolizumab dar.

In die Erhaltungsphase der Studie C13006 wurden lediglich Patienten, die in der Induktionsphase mit Vedolizumab behandelt wurden, randomisiert. Demnach wurden auch Patienten, die in der Erhaltungsphase auf Placebo randomisiert wurden, in der Induktion mit Vedolizumab behandelt. In Studie ULTRA 2 und M10-447 erhielten die im Placebo-Arm analysierten Patienten ab Beginn der Studie Placebo.

Die Wirksamkeitsanalysen in der Erhaltungsphase wurden auf Basis der Patienten, die nach der Induktionsphase klinisches Ansprechen zeigten, durchgeführt. Dies gilt sowohl für die Vedolizumab- als auch die Placebo-Patienten. In Studie ULTRA 2 liegen vergleichbare Daten nur für den Adalimumab-Arm vor. Es können somit für einige Endpunkte Vergleiche der Woche 8-Responder im Adalimumab-Arm mit dem kompletten Placebo-Arm durchgeführt werden. Da die Berücksichtigung von Patienten, die in der Induktion Vedolizumab erhalten haben, als Placebo-Patienten bei der Wirksamkeit einem konservativen Vorgehen zuungunsten von Vedolizumab entspricht, können hier adjustierte indirekte Vergleiche durchgeführt werden. Es ist zu erwarten, dass die Ergebnisse des indirekten Vergleichs den positiven Effekt von Vedolizumab eher unterschätzen.

Indirekte Vergleiche wurden für die Endpunkte klinische Remission, anhaltende klinische Remission, klinisches Ansprechen, anhaltendes klinisches Ansprechen, Mukosaheilung, glukokortikoidfreie Remission sowie glukokortikoidfreie Remission für mindestens 90 Tage durchgeführt. Diese Daten lagen zudem getrennt für Anti-TNF- α -naive Patienten als auch für Anti-TNF- α -Versager vor.

Da aus Studie M10-447 keine Daten basierend auf klinischem Ansprechen zu Woche 8 vorlagen, wurde diese Studie nicht für den indirekten Vergleich der Wirksamkeitsendpunkte in der Erhaltungsphase berücksichtigt.

Für die Sicherheitsanalysen wurde aus Studie C13006 die komplette Safety-Population verwendet. Das bedeutet, dass im Placebo-Arm sowohl Patienten, die von Beginn an Placebo erhalten haben, als auch Patienten, die nur in der Erhaltungsphase Placebo erhalten haben, enthalten sind. Im Vedolizumab-Arm wurden alle Patienten, die zwischen Woche 0 und 52 Vedolizumab erhalten haben, berücksichtigt. Die Placebo-Patienten der Safety-Population der relevanten Adalimumab-Studie (M10-447) erhielten während der gesamten Studiendauer keinen aktiven Wirkstoff. Falls unerwünschte Ereignisse erst spät (erst in der Erhaltungsphase) nach Gabe von Vedolizumab in der Induktionsphase auftreten, könnte dies

zu einer möglichen Überschätzung der Rate von unerwünschten Ereignissen im ITT-Placebo-Arm der Erhaltungsphase führen. Dies sollte auf den Endpunkt Neutralisierende Antikörper (positiver HAHA-Befund) zutreffen, da diese neutralisierenden Antikörper erst mit größerer zeitlicher Verzögerung und dann auch über einen langen Zeitraum nachweisbar sind. Dies wurde auch im Abschnitt 4.3.1.3.6 bereits diskutiert. Für alle anderen sicherheitsrelevanten Endpunkte besteht aus Sicht von Takeda ein enger zeitlicher Zusammenhang mit der Gabe von Vedolizumab, weshalb keine Verzerrung der Ergebnisse vorliegen sollte. Diese Problematik trifft jedoch nicht auf die Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zu, da ein Therapieabbruch unter Vedolizumab in der Induktionsphase dazu führte, dass der entsprechende Patient für die Erhaltungsphase im offenen Vedolizumab-Arm subsummiert wurde. Die unterschiedliche Behandlung in der Induktion wird in der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Generell musste bei den indirekten Vergleichen berücksichtigt werden, dass separate Daten je nach Behandlungsstatus nur eingeschränkt verfügbar waren. So können bei der Wirksamkeit separate Daten für Anti-TNF- α -Naive und -Versager aus allen drei Adalimumab-Studien extrahiert werden. Bei der Sicherheit lagen in der Induktions- und Erhaltungsphase separate Daten nur für Anti-TNF- α -naive Patienten vor.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Im Abschnitt 4.3.2.3 wurden die Zwischenergebnisse der derzeit laufenden Langzeitstudie C13008 dargestellt. In die Studie C13008 wurden Patienten eingeschlossen, die die Studie C13006 entweder im Laufe der Erhaltungsphase aus einer Auswahl zulässiger Gründe abgebrochen haben oder diese Studie erfolgreich abgeschlossen haben. Alle Patienten erhalten Vedolizumab 300 mg in vierwöchentlicher Dosierung, einen Kontrollarm gibt es nicht. Die Patienten werden bis zu vier Jahre mit Vedolizumab behandelt und die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Vedolizumab evaluiert. Die Zwischenergebnisse der Studie C13008 wurden in der Nutzenbewertung unterstützend präsentiert, um das positive Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Vedolizumab auch in der Langzeitanwendung darzustellen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Es wurden keine Surrogatendpunkte für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Titel	Datenquelle
C13006	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.	Studienbericht (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012b), Zusatzanalysen (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2014), Publikation (Feagan et al., 2013), Registereinträge (clinicaltrials.gov, 2013b; EU-CTR, 2014d; ICTRP, 2014f; ICTRP, 2014g; ICTRP, 2014a; PharmNet.Bund, 2014c)
ULTRA 1	Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial	Publikationen (Reinisch et al., 2011; Feagan et al., 2014), Dokumente der Behörden (Abbott, 2012; EMA, 2012; FDA, 2012b; FDA, 2012a) Registereinträge (clinicaltrials.gov, 2014b; EU-CTR, 2014a; ICTRP, 2014e; PharmNet.Bund, 2014d)
ULTRA 2	Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis	Publikationen (Sandborn et al., 2012; Sandborn et al., 2013; Feagan et al., 2014) Dokumente der Behörden (Abbott, 2012; EMA, 2012; FDA, 2012b; FDA, 2012a) Registereinträge (clinicaltrials.gov, 2014a; EU-CTR, 2014c; ICTRP, 2014b; PharmNet.Bund, 2014a)
M10-447	A Study of Adalimumab in Japanese Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Publikation (Suzuki et al., 2014) Registereinträge (clinicaltrials.gov, 2014c; ICTRP, 2014c)
C13008	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.	Studienbericht (Interimreport) (Millennium Pharmaceuticals Inc., 2012a) Registereinträge (clinicaltrials.gov, 2013a; EU-CTR, 2014b; ICTRP, 2014d; PharmNet.Bund, 2014b)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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] Abbott. 2012. Abbott slides for the August 28, 2012 Meeting of the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee. Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/GastrointestinalDrugsAdvisoryCommittee/UCM318078.pdf> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [2] Abbvie. 2013. Fachinformation Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: September 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [3] Abera, F. N., Lewis, J. D., Hass, D., et al. 2003. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*, 125, 320-7.
- [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] Ben-Horin, S., Kopylov, U. & Chowers, Y. 2014. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity reviews*, 13, 24-30.
- [6] Brazier, J., Jones, N. & Kind, P. 1993. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 2, 169-80.
- [7] Brozek, J. L., Guyatt, G. H. & Schunemann, H. J. 2006. How a well-grounded minimal important difference can enhance transparency of labelling claims and improve interpretation of a patient reported outcome measure. *Health and quality of life outcomes*, 4, 69.
- [8] 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.
- [9] Bundesministerium der Justiz. 1988. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist. Verfügbar: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [10] Bundesministerium der Justiz. 2010. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist. Verfügbar: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [11] Cacheux, W., Seksik, P., Lemann, M., et al. 2008. Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*, 103, 637-42.

- [12] Carbonnel, F., Lavergne, A., Lemann, M., et al. 1994. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Digestive diseases and sciences*, 39, 1550-7.
- [13] Carbonnel, F., Gargouri, D., Lemann, M., et al. 2000. Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 14, 273-9.
- [14] 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.
- [15] 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].
- [16] Cleynen, I. & Vermeire, S. 2012. Paradoxical inflammation induced by anti-TNF agents in patients with IBD. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 9, 496-503.
- [17] clinicaltrials.gov. 2013a. NCT00790933 - C13008 - Titel: *An Open-label Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease* [Online]. clinicaltrials.gov. Adresse: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790933> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [18] clinicaltrials.gov. 2013b. NCT00783718 - C13006 - Titel: *Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis* [Online]. clinicaltrials.gov. Adresse: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783718> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [19] clinicaltrials.gov. 2014a. NCT00408629 - ULTRA 2 - Titel: *Efficacy and Safety of Adalimumab in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis* [Online]. clinicaltrials.gov. Adresse: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00408629> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [20] clinicaltrials.gov. 2014b. NCT00385736 - ULTRA 1 - Titel: *Efficacy and Safety of Adalimumab in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis* [Online]. clinicaltrials.gov. Adresse: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00385736> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [21] clinicaltrials.gov. 2014c. NCT00853099 - M10-447- Titel: *A Study of Adalimumab in Japanese Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis* [Online]. clinicaltrials.gov. Adresse: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00853099> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Cunliffe, R. N. & Scott, B. B. 2002. Review article: monitoring for drug side-effects in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 16, 647-62.
- [25] 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.
- [26] 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].
- [27] Da Silva, J. A., Jacobs, J. W., Kirwan, J. R., et al. 2006. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Annals of the rheumatic diseases*, 65, 285-93.
- [28] Danese, S. & Fiocchi, C. 2011. Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*, 365, 1713-25.
- [29] Dave, M. & Loftus, E. V., Jr. 2012. Mucosal healing in inflammatory bowel disease-a true paradigm of success? *Gastroenterology & hepatology*, 8, 29-38.
- [30] de Boer, A. G., van Lanschot, J. J., Stalmeier, P. F., et al. 2004. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 13, 311-20.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Dr. Falk Pharma GmbH. 2012. Fachinformation Azafalk 75 mg Filmtabletten, Azafalk 100 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2012. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [34] Ellert, U. & Kurth, B. M. 2004. Methodological views on the SF-36 summary scores based on the adult German population. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 47, 1027-32.
- [35] EMA. 2012. Assessment Report Humira (adalimumab). Procedure No.: EMEA/H/C/000481/II/0082. Variation assessment report as adopted by the CHMP with all information of a commercially confidential nature deleted. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000481/WC500126007.pdf [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [36] EMA 2013. Rapporteur day 80 critical assessment report - Clinical aspects. Vedolizumab Takeda - Vedolizumab. EMEA/H/C/2792. Applicant: Takeda Pharma A/S.
- [37] EU-CTR. 2014a. 2006-002781-20 - ULTRA 1 - Titel: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab for the Induction of Clinical Remission in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis [Online]. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002781-20 [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [38] EU-CTR. 2014b. 2008-002784-14 - C13008 - Titel: 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 [Online]. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002784-14 [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [39] EU-CTR. 2014c. 2006-002782-40 - ULTRA 2 - Titel: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody

- Adalimumab for the Induction and Maintenance of Clinical Remission in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis* [Online]. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002782-40 [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [40] EU-CTR. 2014d. 2008-002782-32 - C13006 - Titel: *A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by MLN0002 in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis* [Online]. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002782-32 [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [41] 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.
- [42] FDA. 2012a. GIDAC Briefing Document Humira (adalimumab). BLA: 125057/232. Gastroenterology Drugs Advisory Committee Meeting August 28, 2012. Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/GastrointestinalDrugsAdvisoryCommittee/UCM316786.pdf> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [43] FDA. 2012b. Advisory Committee Briefing Document HUMIRA® (adalimumab) for Ulcerative Colitis - Gastrointestinal Drugs Advisory Committee Meeting on 28 August 2012. Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/GastrointestinalDrugsAdvisoryCommittee/UCM316788.pdf> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [44] Feagan, B. G., Rutgeerts, P., Sands, B. E., et al. 2013. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*, 369, 699-710.
- [45] Feagan, B. G., Sandborn, W. J., Lazar, A., et al. 2014. Adalimumab therapy is associated with reduced risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 146, 110-118.e3.
- [46] Fedyk, E. R., Wyant, T., Yang, L. L., et al. 2012. Exclusive antagonism of the alpha4 beta7 integrin by vedolizumab confirms the gut-selectivity of this pathway in primates. *Inflammatory bowel diseases*, 18, 2107-19.
- [47] 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.
- [48] Froslie, 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.
- [49] G-BA. 2013. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis vom 19. September 2013. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1817/2013-09-19_AM-RL-VI_OLU-Mycophenolat_BAnz.pdf [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [50] G-BA. 2014a. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. März 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 07.05.2014 B1 in Kraft getreten am 8. Mai 2014. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf [Aufgerufen am 11.06.2014].

- [51] G-BA 2014b. 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.
- [52] 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.
- [53] Guyatt, G., Mitchell, A., Irvine, E. J., et al. 1989. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 96, 804-10.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] Hoivik, M. L., Moum, B., Solberg, I. C., et al. 2012. Health-related quality of life in patients with ulcerative colitis after a 10-year disease course: results from the IBSEN study. *Inflammatory bowel diseases*, 18, 1540-9.
- [57] 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.
- [58] ICTRP. 2014a. CTRI/2009/091/000128 - C13006 - Titel: Study of MLN0002 in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis [Online]. ICTRP. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000128> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [59] ICTRP. 2014b. NCT00408629 - ULTRA 2 - Titel: Efficacy and Safety of Adalimumab in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis [Online]. ICTRP. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00408629> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [60] ICTRP. 2014c. NCT00853099 - M10-447 - Titel: A Study of Adalimumab in Japanese Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis [Online]. ICTRP. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00853099> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [61] ICTRP. 2014d. EUCTR2008-002784-14-EE - C13008 - Titel: An Open-label Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease [Online]. ICTRP. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-002784-14-EE> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [62] ICTRP. 2014e. NCT00385736 - ULTRA 1 - Titel: Efficacy and Safety of Adalimumab in Subjects With Moderately to Severely Acute Ulcerative Colitis [Online]. ICTRP. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00385736> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [63] ICTRP. 2014f. NCT00783718 - C13006 - Titel: Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis [Online]. ICTRP. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00783718> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [64] ICTRP. 2014g. EUCTR2008-002782-32-ES - C13006 - Titel: A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by MLN0002 in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis [Online]. ICTRP. Adresse:

- <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-002782-32-ES>
[Aufgerufen am 03.06.2014].
- [65] IQWiG. 2013a. Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis. Abschlussbericht. Auftrag 10-01, Version 1.0, Stand: 28.06.2013. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A10-01_Abschlussbericht_Biologika-Zweitlinientherapie-bei-rheumatoider-Arthritis.pdf [Aufgerufen am 11.06.2014].
- [66] IQWiG. 2013b. Allgemeine Methoden Version 4.1 vom 28.11.2013. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf [Aufgerufen am 23.04.2014].
- [67] Irvine, E. J. 1993. Quality of Life-measurement in inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement*, 199, 36-9.
- [68] Irvine, E. J., Feagan, B. G. & Wong, C. J. 1996a. Does self-administration of a quality of life index for inflammatory bowel disease change the results? *J Clin Epidemiol*, 49, 1177-85.
- [69] Irvine, E. J., Zhou, Q. & Thompson, A. K. 1996b. The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. CCRPT Investigators. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial. *The American journal of gastroenterology*, 91, 1571-8.
- [70] Irvine, E. J. 2008. Quality of life of patients with ulcerative colitis: past, present, and future. *Inflammatory bowel diseases*, 14, 554-65.
- [71] 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.
- [72] Kane, S., Lu, F., Kornbluth, A., et al. 2009. Controversies in mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*, 15, 796-800.
- [73] Karmiris, K., Paintaud, G., Noman, M., et al. 2009. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 137, 1628-40.
- [74] König, H. H., Ulshofer, A., Gregor, M., et al. 2002. Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 14, 1205-15.
- [75] 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.
- [76] Lichtenstein, G. R. & Rutgeerts, P. 2010. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*, 16, 338-46.
- [77] Maser, E. A., Vilella, R., Silverberg, M. S., et al. 2006. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 4, 1248-54.
- [78] McHorney, C. A., Ware, J. E., Jr. & Raczek, A. E. 1993. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical care*, 31, 247-63.
- [79] McHorney, C. A., Ware, J. E., Jr., Lu, J. F., et al. 1994. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Medical care*, 32, 40-66.

- [80] Millennium Pharmaceuticals Inc. 2012a. 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.
- [81] Millennium Pharmaceuticals Inc. 2012b. 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.
- [82] Millennium Pharmaceuticals Inc. 2012c. Report on Deviations From CHMP Guideline on the Development of New Medicinal Products for the Treatment of Ulcerative Colitis (Effective August 2008) in Study C13006.
- [83] Millennium Pharmaceuticals Inc. 2012d. FINAL CLINICAL STUDY REPORT C13013 - A Phase 1, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Single Dose Study in Healthy Subjects to Determine the Immune Response to Systemic and Mucosal Antigenic Challenge in the Presence of Vedolizumab.
- [84] Millennium Pharmaceuticals Inc. 2014. Zusatzanalysen zur Studie 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.
- [85] Mitchell, A., Guyatt, G., Singer, J., et al. 1988. Quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of clinical gastroenterology*, 10, 306-10.
- [86] Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., et al. 2010. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Bmj*, 340, c869.
- [87] MSD. 2013. 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].
- [88] Naber, A. H. & de Jong, D. J. 2003. Assessment of disease activity in inflammatory bowel disease; relevance for clinical trials. *The Netherlands journal of medicine*, 61, 105-10.
- [89] Neurath, M. F. & Travis, S. P. 2012. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut*, 61, 1619-35.
- [90] onkopedia. 2010. onkopedia leitlinien - Primäre Myelofibrose (PMF). Leitlinie. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/primaere-myelofibrose-pmf/prima-re-myelofibrose-pmf.pdf> [Aufgerufen am 25.04.2014].
- [91] Ordas, I., Mould, D. R., Feagan, B. G., et al. 2012. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 91, 635-46.
- [92] Pallis, A. G., Mouzas, I. A. & Vlachonikolis, I. G. 2004. The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies. *Inflammatory bowel diseases*, 10, 261-9.
- [93] 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.
- [94] 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.

- [95] PharmNet.Bund. 2014a. 2006-002782-40 - 42401 - ULTRA 2 - Titel: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab for the Induction and Maintenance of Clinical Remission in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis [Online]. PharmNet.Bund. Adresse: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [96] PharmNet.Bund. 2014b. 2008-002784-14 - 87301 C13008, NCT00790933 - Titel: 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 [Online]. PharmNet.Bund. Adresse: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [97] PharmNet.Bund. 2014c. 2008-002782-32 - 85401 C13006 - Titel: 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 [Online]. PharmNet.Bund. Adresse: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [98] PharmNet.Bund. 2014d. 2006-002781-20 - 41601 - ULTRA 1 - Titel: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab for the Induction of Clinical Remission in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis [Online]. PharmNet.Bund. Adresse: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [99] 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.
- [100] Present, D. H. 2000. How to do without steroids in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 6, 48-57; discussion 58.
- [101] Rabin, R. & de Charro, F. 2001. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine*, 33, 337-43.
- [102] 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.
- [103] 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.
- [104] Revicki, D. A., Cella, D., Hays, R. D., et al. 2006. Responsiveness and minimal important differences for patient reported outcomes. *Health and quality of life outcomes*, 4, 70.
- [105] Rhen, T. & Cidlowski, J. A. 2005. Antiinflammatory action of glucocorticoids-new mechanisms for old drugs. *The New England journal of medicine*, 353, 1711-23.
- [106] 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.
- [107] 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.

- [108] 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.
- [109] 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.
- [110] 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.
- [111] Sandborn, W. J., Colombel, J. F., D'Haens, G., et al. 2013. One-year maintenance outcomes among patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis who responded to induction therapy with adalimumab: Subgroup analyses from ULTRA 2. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 37, 204-13.
- [112] Schoepfer, A. M., Beglinger, C., Straumann, A., et al. 2009. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflammatory bowel diseases*, 15, 1851-8.
- [113] 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.
- [114] Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D., et al. 2010. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Bmj*, 340, c332.
- [115] 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.
- [116] Soler, D., Chapman, T., Yang, L. L., et al. 2009. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 330, 864-75.
- [117] Soukup, V., Horacek, I. & Cerny, R. 2013. Development and evolution of the vertebrate primary mouth. *Journal of anatomy*, 222, 79-99.
- [118] 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/Publicationen/Gesundheitswesen-aktuell-2012/13-Stallmach-Marschall-2012.property=Data.pdf> [Aufgerufen am 30.05.2014].
- [119] 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.
- [120] Stark, R. G., Reitmeir, P., Leidl, R., et al. 2010. Validity, reliability, and responsiveness of the EQ-5D in inflammatory bowel disease in Germany. *Inflammatory bowel diseases*, 16, 42-51.

- [121] 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.
- [122] Takeda 2013. Vedolizumab - Responses to CHMP Day 120 List of Questions: Clinical Aspects.
- [123] Takeda 2014. Fachinformation ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2014.
- [124] Takeda Pharma A/S 2013. Centralised Marketing Authorisation Application (MAA) - Section 2.5 Clinical Overview.
- [125] Teva. 2008. Fachinformation Azathioprin Teva 50 mg Tabletten. Stand: Juni 2008. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.06.2014].
- [126] Townsend, H. B. & Saag, K. G. 2004. Glucocorticoid use in rheumatoid arthritis: benefits, mechanisms, and risks. *Clinical and experimental rheumatology*, 22, 77-82.
- [127] Turner, D., Griffiths, A. M., Mack, D., et al. 2010. Assessing disease activity in ulcerative colitis: patients or their physicians? *Inflammatory bowel diseases*, 16, 651-6.
- [128] 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.
- [129] van Schouwenburg, P. A., Rispens, T. & Wolbink, G. J. 2013. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nature reviews. Rheumatology*, 9, 164-72.
- [130] Van Staa, T. P., Leufkens, H. G., Abenhaim, L., et al. 2000. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 15, 993-1000.
- [131] Walsh, L. J., Wong, C. A., Osborne, J., et al. 2001. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax*, 56, 279-84.
- [132] Ware, J. E., Jr. & Sherbourne, C. D. 1992. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*, 30, 473-83.
- [133] Wei, L., MacDonald, T. M. & Walker, B. R. 2004. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Annals of internal medicine*, 141, 764-70.
- [134] Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*, 94, 451-5.
- [135] 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.
- [136] Yamamoto, T., Allan, R. N. & Keighley, M. R. 2000. Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Diseases of the colon and rectum*, 43, 1141-5.
- [137] 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.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-113: Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2014

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.05.2014
Zeitsegment	April 2014
Suchfilter	Es wurden keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	vedolizumab.mp.	5
2	MLN0002.mp.	1
3	MLN-0002.mp.	0
4	LDP-02.mp.	0
5	LDP02.mp.	0
6	MLN02.mp.	1
7	MLN-02.mp.	1
8	MLN002.mp.	0
9	MLN-002.mp.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	8

Tabelle 4-114: Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2014 May 16

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.05.2014
Zeitsegment	1947 bis 16.05.2014
Suchfilter	Es wurden keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp vedolizumab/	254
2	vedolizumab.mp.	258
3	MLN0002*.mp.	25
4	MLN-0002*.mp.	32
5	LDP-02*.mp.	87
6	LDP02*.mp.	1
7	MLN02*.mp.	34
8	MLN-02*.mp.	196
9	MLN-002*.mp.	7
10	MLN002*.mp.	0
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	434
12	limit 11 to human	416

Tabelle 4-115: Suchstrategie Ovid MEDLINE[®] without Revisions 1946 to May Week 1 2014

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.05.2014
Zeitsegment	1946 bis Mai 2014, Woche 1
Suchfilter	Es wurden keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	vedolizumab.mp.	33
2	MLN0002.mp.	3
3	MLN-0002.mp.	1
4	LDP-02.mp.	7
5	LDP02.mp.	0
6	MLN02.mp.	12
7	MLN-02.mp.	10
8	MLN002.mp.	0
9	MLN-002.mp.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	56

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-116: Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2014

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	20.05.2014
Zeitsegment	April 2014
Suchfilter	Es wurden keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Colitis, Ulcerative/	762
2	colitis ulcerosa*.mp.	38
3	colitis ulcerativ*.mp.	782
4	ulcerative coloproctitis*.mp.	0
5	ulcerative proctocolitis*.mp.	2
6	ulcerative procto-colitis*.mp.	0
7	ulcerous colitis*.mp.	2
8	ulcerative colitis*.mp.	1186
9	colitis gravis*.mp.	1
10	idiopathic proctocolitis*.mp.	2
11	idiopathic procto-colitis*.mp.	0
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	1275
13	Humira*.mp.	6
14	Trudexa*.mp.	0
15	adalimumab*.mp.	303
16	D2E7*.mp.	9

17	13 or 14 or 15 or 16	308
18	12 and 17	9

Tabelle 4-117: Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2014 May 19

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	20.05.2014
Zeitsegment	1947 bis 19.05.2014
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp ulcerative colitis/	51545
2	colitis ulcerosa*.mp.	1954
3	colitis ulcerativ*.mp.	1567
4	ulcerative coloproctitis*.mp.	3
5	ulcerative proctocolitis*.mp.	69
6	ulcerative procto-colitis*.mp.	3
7	ulcerous colitis*.mp.	281
8	ulcerative colitis*.mp.	56076
9	idiopathic proctocolitis*.mp.	47
10	idiopathic procto-colitis*.mp.	2
11	colitis gravis*.mp.	10
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	56279
13	exp adalimumab/	15124
14	Humira*.mp.	2224
15	Trudexa*.mp.	28
16	adalimumab*.mp.	15361

17	D2E7*.mp.	47
18	13 or 14 or 15 or 16 or 17	15386
19	12 and 18	1893
20	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1109267
21	19 and 20	532
22	limit 21 to human	521

Tabelle 4-118: Suchstrategie Ovid MEDLINE® without Revisions 1946 to May Week 1 2014

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	20.05.2014
Zeitsegment	1946 bis Mai 2014, Woche 1
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Colitis, Ulcerative/	26744
2	colitis ulcerosa*.mp.	1336
3	colitis ulcerativ*.mp.	26768
4	ulcerative coloproctitis*.mp.	1
5	ulcerative proctocolitis*.mp.	51
6	ulcerative procto-colitis*.mp.	1
7	ulcerous colitis*.mp.	143
8	ulcerative colitis*.mp.	24725
9	colitis gravis*.mp.	7
10	idiopathic proctocolitis*.mp.	32
11	idiopathic procto-colitis*.mp.	2
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	32609
13	Humira*.mp.	106
14	Trudexa*.mp.	0
15	adalimumab*.mp.	3192
16	D2E7*.mp.	23
17	13 or 14 or 15 or 16	3214

18	12 and 17	200
19	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	570377
20	18 and 19	29
21	limit 20 to humans	29

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-119: Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2014

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.05.2014
Zeitsegment	April 2014
Suchfilter	Es wurden keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	vedolizumab.mp.	5
2	MLN0002.mp.	1
3	MLN-0002.mp.	0
4	LDP-02.mp.	0
5	LDP02.mp.	0
6	MLN02.mp.	1
7	MLN-02.mp.	1
8	MLN002.mp.	0
9	MLN-002.mp.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	8

Tabelle 4-120: Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2014 May 16

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.05.2014
Zeitsegment	1947 bis 16.05.2014
Suchfilter	Es wurden keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp vedolizumab/	254
2	vedolizumab.mp.	258
3	MLN0002*.mp.	25
4	MLN-0002*.mp.	32
5	LDP-02*.mp.	87
6	LDP02*.mp.	1
7	MLN02*.mp.	34
8	MLN-02*.mp.	196
9	MLN-002*.mp.	7
10	MLN002*.mp.	0
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	434
12	limit 11 to human	416

Tabelle 4-121: Suchstrategie Ovid MEDLINE[®] without Revisions 1946 to May Week 1 2014

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.05.2014
Zeitsegment	1946 bis Mai 2014, Woche 1
Suchfilter	Es wurden keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	vedolizumab.mp.	33
2	MLN0002.mp.	3
3	MLN-0002.mp.	1
4	LDP-02.mp.	7
5	LDP02.mp.	0
6	MLN02.mp.	12
7	MLN-02.mp.	10
8	MLN002.mp.	0
9	MLN-002.mp.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	56

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister clinicaltrials.gov
Internetadresse <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>
Datum der Suche 20.05.2014
Suchstrategie Vedolizumab OR MLN0002 OR MLN02 OR LDP02 [Intervention]
Treffer 10

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 20.05.2014
Suchstrategie Vedolizumab OR MLN0002 OR LDP-02 OR MLN02
[Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Treffer 13

Studienregister EU Clinical Trials Register
Internetadresse <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
Datum der Suche 21.05.2014
Suchstrategie Vedolizumab OR MLN0002 OR LDP-02 [Intervention]
Treffer 4

Studienregister PharmNet.Bund
Internetadresse <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
Datum der Suche 20.05.2014
Suchstrategie ?Vedolizumab? ODER ?MLN0002? ODER ?LDP-02? [Active substance]
Treffer 4

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister clinicaltrials.gov
Internetadresse <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>
Datum der Suche 20.05.2014
Suchstrategie (Colitis Ulcerative OR colitis ulcerosa OR ulcerative coloproctitis OR ulcerative proctocolitis OR ulcerative procto-colitis OR ulcerative colitis OR colitis gravis OR idiopathic proctocolitis OR idiopathic procto-colitis) [Condition] AND (Humira OR Trudexa OR Adalimumab OR D2E7) [Intervention] [Phase 1, 2, 3, 4]
Treffer 12

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 20.05.2014
Suchstrategie (Colitis, Ulcerative OR colitis ulcerosa OR colitis ulcerativ* OR ulcerative colitis) [Condition] AND (Humira OR adalimumab) [Intervention]
Treffer 16

Studienregister EU Clinical Trials Register
Internetadresse <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
Datum der Suche 21.05.2014
Suchstrategie ((Colitis Ulcerative) OR (colitis ulcerosa) OR (ulcerative proctocolitis) OR (colitis gravis) OR (idiopathic proctocolitis)) AND (Humira OR adalimumab OR D2E7)
Treffer 19

Studienregister PharmNet.Bund
Internetadresse <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
Datum der Suche 20.05.2014
Suchstrategie "Ulcerative Colitis" [Medical Condition] AND ?adalimumab? [Active Substance]
Treffer 4

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	20.05.2014
Suchstrategie	Vedolizumab OR MLN0002 OR MLN02 OR LDP02 [Intervention]
Treffer	10
Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	20.05.2014
Suchstrategie	Vedolizumab OR MLN0002 OR LDP-02 OR MLN02 [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Treffer	13
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	21.05.2014
Suchstrategie	Vedolizumab OR MLN0002 OR LDP-02 [Intervention]
Treffer	4
Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	20.05.2014
Suchstrategie	?Vedolizumab? ODER ?MLN0002? ODER ?LDP-02? [Active substance]
Treffer	4

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Volltext	Ausschlussgrund
[1]	Anonymous 2014. Induction and maintenance therapy with vedolizumab, a novel biologic therapy for ulcerative colitis. Gastroenterology and Hepatology, 10, 64-66.	keine RCT, kurze Zusammenfassung der Studie GEMINI I, keine neuen Daten berichtet

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

#	Volltext	Ausschlussgrund
[1]	Yapali, S. & Hamzaoglu, H. O. 2007. Anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. Annals of Gastroenterology, 20, 48-53.	keine RCT

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurden keine Publikationen im Volltext ausgeschlossen.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
[1]	NCT00619489	Long Term Safety of MLN0002 in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619489	andere Dosierung (mg/kg Körpergewicht)
[2]	NCT02039505	Phase III Study of MLN0002 (300 mg) in the Treatment of Ulcerative Colitis. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039505	noch keine Ergebnisse verfügbar
[3]	NCT02038920	Phase III Study of MLN0002 (300 mg) in Treatment of Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02038920	andere Patientenpopulation (Patienten mit Morbus Crohn)
[4]	NCT01981616	Immune Response to Systemic and Mucosal Antigenic Challenge in the Presence of Vedolizumab. clinicaltrials.gov. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981616	andere Patientenpopulation (gesunde Erwachsene)
[5]	NCT00783692	Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783692	andere Patientenpopulation (Patienten mit Morbus Crohn)
[6]	NCT00790933	An Open-label Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790933	andere Patientenpopulation (Patienten mit Morbus Crohn), keine RCT
[7]	NCT01224171	Study of Vedolizumab in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224171	andere Patientenpopulation (Patienten mit Morbus Crohn)
[8]	NCT01177228	Study of MLN0002 Following Multiple Intravenous Doses in Patients With Ulcerative Colitis. clinicaltrials.gov. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177228	andere Dosierung (mg/kg Körpergewicht)
[9]	NCT00655135	Phase 2 Study of the Safety and Efficacy of LDP-02 in Mildly to Moderately Active Crohn's Patients. clinicaltrials.gov. 2008. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655135	andere Patientenpopulation (Patienten mit Morbus Crohn)
WHO ICTRP			
[10]	NCT02038920	Phase III Study of MLN0002 (300 mg) in Treatment of Crohn's Disease. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02038920	noch keine Ergebnisse verfügbar

#	Identifikations-nummer	Titel	Ausschlussgrund
[11]	NCT01981616	Immune Response to Systemic and Mucosal Antigenic Challenge in the Presence of Vedolizumab. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01981616	andere Patientenpopulation (gesunde Erwachsene)
[12]	NCT01224171	Study of Vedolizumab in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01224171	andere Patientenpopulation (Morbus Crohn)
[13]	NCT01177228	Study of MLN0002 Following Multiple Intravenous Doses in Patients With Ulcerative Colitis. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01177228	andere Dosierung (mg/kg Körpergewicht)
[14]	EUCTR2008-002784-14-EE	„An Open-label Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease“. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-002784-14-EE	keine RCT
[15]	EUCTR2008-002783-33-ES	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by MLN0002 in Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-002783-33-ES	andere Patientenpopulation (Morbus Crohn)
[16]	NCT00619489	Long Term Safety of MLN0002 in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00619489	andere Dosierung (mg/kg Körpergewicht)
[17]	NCT00655135	Phase 2 Study of the Safety and Efficacy of LDP-02 in Mildly to Moderately Active Crohn's Patients. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00655135	andere Dosierung (mg/kg Körpergewicht, nur zwei Dosen insgesamt)
[18]	NCT01577758	Phase 1 Study of MLN0264 in Adult Patients With Advanced Gastrointestinal Malignancies Expressing Guanylyl Cyclase C. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01577758	andere Intervention
[19]	EUCTR2009-016488-12-NL	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction of Clinical Response and Remission by Vedolizumab in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016488-12-NL	andere Patientenpopulation (Morbus Crohn)

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
EU-CTR			
[20]	2008-002784-14	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. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002784-14	keine RCT
[21]	2008-002783-33	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 Crohn's Disease. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002783-33	andere Patientenpopulation (Morbus Crohn)
[22]	2009-016488-12	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction of Clinical Response and Remission by Vedolizumab in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016488-12	andere Patientenpopulation (Morbus Crohn)
PharmNet.Bund			
[23]	2009-016488-12 - 122701 C13011, NCT01224171	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction of Clinical Response and Remission by Vedolizumab in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. PharmNet.Bund. 2014. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	andere Patientenpopulation (Morbus Crohn)
[24]	2008-002784-14 - 87301 C13008, NCT00790933	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. PharmNet.Bund. 2014. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	keine RCT
[25]	2008-002783-33 - 85301 C13007	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 Crohn's Disease. PharmNet.Bund. 2014. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	andere Patientenpopulation (Morbus Crohn)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

#	ID	Titel	Ausschluss
clinicaltrials.gov			
[1]	NCT01716039	Pharmacokinetics of Adalimumab With Methotrexate for Treatment of Patients With Ulcerative Colitis (UC). clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716039	andere Intervention (Adalimumab+Methotrexat vs. Adalimumab+Placebo)
[2]	NCT01494857	Efficacy and Safety of Adalimumab for the Induction of Clinical Response in Ulcerative Colitis. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01494857	keine RCT
[3]	NCT00573794	Long-term Open-label Safety and Efficacy Study of Adalimumab in Subjects With Ulcerative Colitis. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00573794	anderer Komparator (in beiden Armen Adalimumab)
[4]	NCT01550965	A Multicenter Study to Evaluate the Impact of Adalimumab on Quality of Life, Health Care Utilization and Costs of Ulcerative Colitis Subjects in the Usual Clinical Practice Setting. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01550965	keine RCT
[5]	NCT02065557	Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Subjects With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02065557	andere Patientenpopulation (pädiatrisch)
[6]	NCT00421642	Open-Label Adalimumab for Ulcerative Colitis Patients. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00421642	keine RCT
[7]	NCT02065622	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Drug Regimens in Subjects With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02065622	anderer Komparator (in beiden Armen Adalimumab), Studie läuft noch
[8]	NCT01670240	Adalimumab in the Treatment of Chronic Pouchitis. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01670240	andere Patientenpopulation (Patienten mit Pouchitis)
[9]	NCT01960426	Evaluation of Health Costs and Resource Utilization. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01960426	anderer Komparator (Intensivierung der bestehenden Therapie vs. Wechsel auf anderen TNF- α -Inhibitor)
WHO ICTRP			
[10]	NCT01960426	Evaluation of Health Costs and Resource	anderer Komparator

#	ID	Titel	Ausschluss
		Utilization. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01960426	(Intensivierung der bestehenden Therapie vs. Wechsel auf anderen TNF- α -Inhibitor)
[11]	NCT01716039	Pharmacokinetics of Adalimumab With Methotrexate for Treatment of Patients With Ulcerative Colitis (UC). ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01716039	andere Intervention (Adalimumab+Methotrexat vs. Adalimumab+Placebo)
[12]	EUCTR2011-006084-22-GB	Usefulness of the measurement of blood levels of infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease patients in predicting response to treatment. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-006084-22-GB	keine RCT
[13]	NCT01494857	Efficacy and Safety of Adalimumab for the Induction of Clinical Response in Ulcerative Colitis. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01494857	keine RCT
[14]	EUCTR2011-004268-31-DK	Adalimumab (Humira) in the treatment of chronic pouchitis. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004268-31-DK	andere Patientenpopulation (Patienten mit Pouchitis)
[15]	EUCTR2011-002411-29-SE	A Multicenter Study to Evaluate the Effects of Adalimumab on Quality of Life, Health Care Treatments and Health Care Costs in Subjects with Ulcerative Colitis. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-002411-29-SE	keine RCT
[16]	NCT00573794	Long-term Open-label Safety and Efficacy Study of Adalimumab in Subjects With Ulcerative Colitis. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00573794	anderer Komparator (in beiden Armen Adalimumab)
[17]	NCT00514982	Medical Treatment of Colitis in Patients With Hermansky-Pudlak Syndrome. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00514982	keine RCT
[18]	NCT00421642	Open-Label Adalimumab for Ulcerative Colitis Patients. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00421642	keine RCT
[19]	NCT02065622	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Drug Regimens in Subjects With	noch keine Ergebnisse verfügbar (rekrutierend)

#	ID	Titel	Ausschluss
		Moderate to Severe Ulcerative Colitis. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02065622	
[20]	NCT02065557	Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Subjects With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02065557	noch keine Ergebnisse verfügbar (noch nicht rekrutierend)
[21]	NCT02073526	Anti-TNF-alpha Trough Level Measurements in Inflammatory Bowel Disease. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02073526	keine RCT (Observational Studie)
[22]	EUCTR2013-005013-13-LT	A Study Comparing SB5 to Humira® in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-005013-13-LT	andere Patientenpopulation (Patienten mit Rheumatoider Arthritis)
EU-CTR			
[23]	2007-004157-28	A Multicenter, Open-Label Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab to Evaluate the Long Term Safety and Tolerability of Repeated Administration of Adalimumab in Subjects With Ulcerative Colitis. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004157-28	anderer Komparator (in beiden Armen Adalimumab)
[24]	2008-008285-12	PROSPECTIVE STUDY "IBDISC": Regeneration and Immunity in patients affected by IBD undergoing immunomodulatory treatment and adjuvant role of G-CSF and/or plasmapheresis (Inflammatory Bowel Diseases Immunity and Stem Cells). EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008285-12	andere Intervention (Lenograstim)
[25]	2011-006084-22	Utilising drug levels and anti-drug antibodies to predict response to treatment in patients with Inflammatory Bowel Disease. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006084-22	keine RCT
[26]	2011-002061-38	A randomised prospective trough level monitoring study with real-time therapeutic	andere Intervention

#	ID	Titel	Ausschluss
		adaptations: Trough level Adapted infliximab Treatment scheme (TAXIT). EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002061-38	(Infliximab)
[27]	2011-004578-27	A MULTICENTRE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF ORAL CP-690,550 AS AN INDUCTION THERAPY IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004578-27	andere Intervention (CP-690,550)
[28]	2011-004579-35	A MULTICENTRE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF ORAL CP-690,550 AS AN INDUCTION THERAPY IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004579-35	andere Intervention (CP-690,550)
[29]	2010-022766-27	A PHASE 2 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF MULTISTEM (PF-05285401) IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022766-27	andere Intervention (PF-05285401)
[30]	2011-004268-31	Adalimumab (Humira) in the treatment of chronic pouchitis. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004268-31	andere Patientenpopulation (Patienten mit Pouchitis)
[31]	2009-014567-39	A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Peripheral Spondyloarthritis. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014567-39	andere Patientenpopulation (Periphere Spondyloarthritis)
[32]	2011-002411-29	An Open-Label Multicenter Study to Evaluate the Impact of Adalimumab on Quality of Life,	keine RCT

#	ID	Titel	Ausschluss
		Health Care Utilization and Costs of Ulcerative Colitis Subjects in the Usual Clinical Practice Setting. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002411-29	
[33]	2011-003966-34	The ADACAL Study: Calprotectin and hsCRP as markers of a new Diagnostic-therapeutic strategy that assesses mucosal Activity to individualize treatment and improve the prognosis of patients with Crohn's disease treated with immunosuppressants. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003966-34	andere Patientenpopulation (Morbus Crohn)
[34]	2010-020003-73	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020003-73	andere Patientenpopulation (Plaque Psoriasis)
[35]	2010-023947-14	Prospective, Randomized and Comparative Study to evaluate the efficacy of two vaccines against Hepatitis B virus in inflammatory bowel disease patients. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023947-14	andere Intervention (Impfstoffe gegen Hepatitis B)
[36]	2008-002783-33	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 Crohn's Disease. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002783-33	andere Intervention (Vedolizumab), andere Patientenpopulation (Morbus Crohn)
[37]	2009-010643-14	A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Axial Spondyloarthritis. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010643-14	andere Patientenpopulation (Axiale Spondyloarthritis)

#	ID	Titel	Ausschluss
[38]	2013-005013-13	A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB5 Compared to Humira® in Subjects wit... EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005013-13	andere Patientenpopulation (Rheumatoide Arthritis)
[39]	2013-003032-77	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Pediatric Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003032-77	andere Patientenpopulation (pädiatrisch)
PharmNet.Bund			
[40]	2011-002411-29 - 149201	An Open-Label Multicenter Study to Evaluate the Impact of Adalimumab on Quality of Life, Health Care Utilization and Costs of Ulcerative Colitis Subjects in the Usual Clinical Practice Setting. PharmNet.Bund. 2014. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	keine RCT
[41]	2007-004157-28 - 62801	A Multicenter, Open-Label Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab to Evaluate the Long Term Safety and Tolerability of Repeated Administration of Adalimumab in Subjects With Ulcerative Colitis. PharmNet.Bund. 2014. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	keine RCT

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
[1]	NCT00619489	Long Term Safety of MLN0002 in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619489	andere Dosierung (mg/kg Körpergewicht)
[2]	NCT02039505	Phase III Study of MLN0002 (300 mg) in the Treatment of Ulcerative Colitis. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039505	noch keine Ergebnisse verfügbar
[3]	NCT02038920	Phase III Study of MLN0002 (300 mg) in Treatment of Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02038920	andere Patientenpopulation (Patienten mit Morbus Crohn)
[4]	NCT01981616	Immune Response to Systemic and Mucosal Antigenic Challenge in the Presence of Vedolizumab. clinicaltrials.gov. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981616	andere Patientenpopulation (gesunde Erwachsene)
[5]	NCT00783692	Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783692	andere Patientenpopulation (Patienten mit Morbus Crohn)
[6]	NCT01224171	Study of Vedolizumab in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224171	andere Patientenpopulation (Patienten mit Morbus Crohn)
[7]	NCT01177228	Study of MLN0002 Following Multiple Intravenous Doses in Patients With Ulcerative Colitis. clinicaltrials.gov. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177228	andere Dosierung (mg/kg Körpergewicht)
[8]	NCT00655135	Phase 2 Study of the Safety and Efficacy of LDP-02 in Mildly to Moderately Active Crohn's Patients. clinicaltrials.gov. 2008. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655135	andere Patientenpopulation (Patienten mit Morbus Crohn)
[9]	NCT00783718	Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783718	RCT (C13006), wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 berücksichtigt.
WHO ICTRP			
[10]	NCT02038920	Phase III Study of MLN0002 (300 mg) in Treatment of Crohn's Disease. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=	noch keine Ergebnisse verfügbar

#	Identifikations-nummer	Titel	Ausschlussgrund
		<u>NCT02038920</u>	
[11]	NCT01981616	Immune Response to Systemic and Mucosal Antigenic Challenge in the Presence of Vedolizumab. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01981616	andere Patientenpopulation (gesunde Erwachsene)
[12]	NCT01224171	Study of Vedolizumab in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01224171	andere Patientenpopulation (Morbus Crohn)
[13]	NCT01177228	Study of MLN0002 Following Multiple Intravenous Doses in Patients With Ulcerative Colitis. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01177228	andere Dosierung (mg/kg Körpergewicht)
[14]	EUCTR2008-002783-33-ES	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by MLN0002 in Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-002783-33-ES	andere Patientenpopulation (Morbus Crohn)
[15]	NCT00619489	Long Term Safety of MLN0002 in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00619489	andere Dosierung (mg/kg Körpergewicht)
[16]	NCT00655135	Phase 2 Study of the Safety and Efficacy of LDP-02 in Mildly to Moderately Active Crohn's Patients. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00655135	andere Dosierung (mg/kg Körpergewicht, nur zwei Dosen insgesamt)
[17]	NCT01577758	Phase 1 Study of MLN0264 in Adult Patients With Advanced Gastrointestinal Malignancies Expressing Guanylyl Cyclase C. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01577758	andere Intervention
[18]	EUCTR2009-016488-12-NL	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction of Clinical Response and Remission by Vedolizumab in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016488-12-NL	andere Patientenpopulation (Morbus Crohn)
[19]	CTRI/2009/091/00	Study of MLN0002 in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. ICTRP. 2014. Verfügbar	RCT (C13006), wurde bereits in Abschnitt 4.3.1

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
	0128	unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000128	berücksichtigt.
[20]	EUCTR2008-002782-32-ES	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by MLN0002 in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis Estudio multicéntrico, ciego, controlado con placebo, aleatorizado, de fase 3, sobre la inducción y el mantenimiento de la respuesta clínica y la remisión con MLN0002, en pacientes con colitis ulcerosa moderada o grave. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-002782-32-ES	RCT (C13006), wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 berücksichtigt.
[21]	NCT00783718	Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. ICTRP. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00783718	RCT (C13006), wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 berücksichtigt.
EU-CTR			
[22]	2008-002783-33	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 Crohn's Disease. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002783-33	andere Patientenpopulation (Morbus Crohn)
[23]	2009-016488-12	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction of Clinical Response and Remission by Vedolizumab in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016488-12	andere Patientenpopulation (Morbus Crohn)
[24]	2008-002782-32	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by MLN0002 in Patients with Moderate to Severe Ulcerative C... EU-CTR. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002782-32	RCT (C13006), wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 berücksichtigt.

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
PharmNet.Bund			
[25]	2009-016488-12 - 122701 C13011, NCT01224171	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction of Clinical Response and Remission by Vedolizumab in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. PharmNet.Bund. 2014. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	andere Patientenpopulation (Morbus Crohn)
[26]	2008-002783-33 - 85301 C13007	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 Crohn's Disease. PharmNet.Bund. 2014. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	andere Patientenpopulation (Morbus Crohn)
[27]	2008-002782-32 - 85401	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. PharmNet.Bund. 2014. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=4&docId=4&changebranch=true	RCT (C13006), wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 berücksichtigt.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-122 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-122 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C13006

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab zur Induktion (Induktionsphase) und Erhaltung (Erhaltungsphase) eines klinischen Ansprechens und einer klinischen Remission in Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, parallele, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 3:2 (Induktionsphase) bzw. 1:1:1 (Erhaltungsphase).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1:</u> Bestimmung einer individuellen bedarfsgerechten Auswaschphase für Biologika basierend auf der mittleren Dauer der klinisch beobachteten therapeutischen Aktivität. Für Infliximab und andere Biologika wird die Auswaschphase von 90 auf 60 Tage angepasst. Klarstellung, dass die Empfehlungen zur Schwangerschaft, ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung gelten Erweiterung der krankheitsfreien Zeit für Patienten mit einer Krankheitsgeschichte eines Zervix-Karzinoms in Situ Klarstellung, dass die Beurteilung der Neutralisation von HABA, wenn nötig, durchgeführt wurden, um die Immunogenität von Vedolizumab besser zu verstehen Korrektur des Wertes für die absolute Lymphozyten Zahl Erweiterung der SUE Definition, um Ereignisse einzuschließen, die verdächtige Übertragungen eines Infektionserregers durch ein Medizinprodukt beinhalten weitere geringfügige Änderungen und Klarstellungen, die nicht die Analyse ändern <u>Amendment 2 (nur für Zentren in den USA):</u> Änderung Einschlusskriterium Nr. 9 dahingehend, dass nur Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen, einem Verlust des Ansprechens oder einer Intoleranz gegenüber Immunsuppressiva oder TNF-α-Inhibitoren in den USA in die Studie aufgenommen werden können Änderung der erlaubten Medikation zur Behandlung von CU, um Patienten aus den USA in Kohorte 1, die die Studie mit Immunsuppressiva als Begleitmedikation (AZA oder 6-MP) begonnen haben, an Woche 6 auszuschließen und um die Verwendung von Immunsuppressiva in Kohorte 2 vollständig einzuschränken weitere geringfügige Änderungen und Klarstellungen, die nicht die Analyse ändern <u>Amendment 3 (für Zentren außerhalb der USA):</u> Entfernung aller mechanistischen Pharmako-Dynamik

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ziele, Endpunkte und Probeentnahmen für alle Länder außerhalb der USA Zeitpunktanpassung: Pharmakokinetik-Probeentnahme innerhalb 2 Stunden nach dem Start der Infusion Entfernung des Endpunkts „Anzahl von Patienten mit klinischem Ansprechen an Woche 52, und Anzahl von Patienten, die ein anhaltendes klinisches Ansprechen und ein anhaltendes verbessertes klinisches Ansprechen über 52 Woche hatten“ Hinzufügen des Ausschlusskriteriums jeglicher vorheriger Umgang mit Efalizumab Änderung der Ausnahmen des Ausschlusskriterium Nr. 5 für spezielle Arten von Hautkrebs weitere geringfügige Änderungen und Klarstellungen, die nicht die Analyse ändern <u>Amendment 4 (für Zentren in den USA):</u> Zeitpunktanpassung: PK Probeentnahme innerhalb 2 Stunden nach dem Start der Infusion Entfernung des Endpunkts „Anzahl von Patienten mit klinischem Ansprechen an Woche 52, und Anzahl von Patienten, die ein anhaltendes klinisches Ansprechen und ein anhaltendes verbessertes klinisches Ansprechen über 52 Woche hatten“ Hinzufügen des Ausschlusskriteriums jeglicher vorheriger Umgang mit Efalizumab Änderung der Ausnahmen des Ausschlusskriterium Nr. 5 für spezielle Arten von Hautkrebs weitere geringfügige Änderungen und Klarstellungen, die nicht die Analyse ändern
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> Alter zwischen 18 und 80 Männer oder Frauen, die freiwillig zur Erteilung einer schriftlichen Einverständniserklärung fähig sind Frauen: entweder postmenopausal für mindestens ein Jahr vor dem Screening oder sterilisiert oder für gebärfähige Frauen, Anwendung von zwei effektiven Verhütungsmethoden gleichzeitig ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis sechs Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vollständiger Verzicht auf heterosexuellen Verkehr Männer, auch wenn sterilisiert: entweder Anwendung einer effektiven Barriereverhütung während der Studie und für sechs Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vollständiger Verzicht auf heterosexuellen Verkehr Diagnose von Colitis ulcerosa mindestens sechs Monate vor Einschluss bestätigt durch klinische und endoskopische Evidenz und bestätigt durch einen histopathologischen Report

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Moderate bis schwere aktive Colitis ulcerosa mit einem Mayo-Gesamt-Score von 6 bis 12 Punkten und Endoskopie-Subscore ≥ 2 Punkten bestimmt innerhalb sieben Tagen vor der ersten Gabe der Studienmedikation Hinweis einer Colitis ulcerosa, die sich proximal zum Rektum ausdehnt (≥ 15 cm des betroffenen Kolons) Patienten mit einer erheblichen Colitis oder einer Pankolitis, die >8 Jahre oder einer Linksseitenkolitis, die >12 Jahre besteht, müssen eine Nachweis erbringen, dass eine Kontroll-Kolonoskopie innerhalb von 12 Monaten vor der ersten Screening Visite durchgeführt wurde (möglicherweise auch während dem Screening) Patienten mit einer familiären Vorbelastung für Kolonkarzinome, einer persönlichen Vorgeschichte eines erhöhten Risikos für Kolonkarzinome, Alter >50 Jahre oder anderen bekannten Risikofaktoren müssen bezüglich der kolorektalen Karzinomkontrolle auf dem aktuellen Stand sein (möglicherweise auch während dem Screening durchzuführen) Nachweis über die letzten 5 Jahre eines unzureichenden Ansprechens, eines Verlusts des Ansprechens oder einer Intoleranz auf mindestens eins der folgenden Mittel: <u>Immunsuppressiva</u> – Hinweis und Symptome einer persistent aktiven Krankheit trotz einer Vorgeschichte einer mindestens 8 wöchigen Behandlung mit oralem AZA ($\geq 1,5$ mg/kg) oder 6-MP ($\geq 0,75$ mg/kg) oder – Vorgeschichte einer Intoleranz auf mindestens einen Immunsuppressiva (z. B. Brechreiz/Übelkeit, abdominale Schmerzen, Pankreatitis, Leber Funktionstest Auffälligkeiten, Lymphopenie, TPMT genetische Mutation, Infektion) <u>TNF-α-Inhibitoren</u> – Hinweis und Symptome einer persistent aktiven Krankheit trotz einer Vorgeschichte einer mindestens 4 wöchigen Induktionsbehandlung mit Infliximab 5 mg/kg i.v., 2 Dosen im Abstand von mindestens 2 Wochen oder – Wiederauftreten von Symptomen während der Erhaltungsphase nach vorherigem klinischen Nutzen (Therapieabbruch trotz klinischem Nutzen genügt nicht) oder – Vorgeschichte einer Intoleranz auf Infliximab (z. B. Reaktionen aufgrund der Infusion, Demyelinisierung, kongestive Herzinsuffizienz, Infektion) <u>Glukokortikoide (für Patienten außerhalb der USA)</u> – Hinweis und Symptome einer persistent aktiven Krankheit trotz einer Vorgeschichte einer mindest 4 wöchigen Induktions Behandlung, die einer Dosis von Prednison 30 mg oral täglich für 2 Wochen oder i.v. für eine Woche entspricht, oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		– Zwei Fehlversuche die Glukokortikoide zu reduzieren unter eine Dosis, die der von Prednison 10 mg oral täglich zu 2 unterschiedlichen Gelegenheiten, oder – Vorgeschichte einer Intoleranz auf Glukokortikoide (z. B. Cushing-Syndrom, Osteopenie/Osteoporose, Hyperglykämie, Schlaflosigkeit, Infektionen) Möglicherweise Behandlung mit einer therapeutischen Dosis der folgenden Medikamente: – 5-ASA-Präparate oral mit einer stabilen Dosis innerhalb der 2 Wochen vor Einschluss – Glukokortikoidtherapie oral (stabile Prednison Dosis ≤ 30 mg/Tag oder Äquivalent) mit einer stabilen Dosis innerhalb der 4 Wochen vor Einschluss (für gerade begonnene Therapie) oder innerhalb der 2 Wochen vor Einschluss (wenn die Therapie ausgeschlichen wird) – Probiotisch Präparate (z. B. Culturelle, <i>Saccharomyces boulardii</i>) mit einer stabilen Dosis innerhalb der 2 Wochen vor Einschluss – Antidiarrhoika (z. B. Loperamid, Diphenoxylat mit Atropin) zur Kontrolle einer chronischen Diarrhö – AZA oder 6-MP mit einer stabilen Dosis innerhalb der 2 Wochen vor Einschluss (Für Patienten aus den USA, sind diese Medikamente nur für Kohorte 1 zugelassen) <u>Ausschlusskriterien</u> <i>Gastrointestinale Ausschlusskriterien:</i> Nachweis eines abdominalen Abszesses oder toxischen Megakolons bei der ersten Screening Visite Extensive Darmresektion, subtotalen oder totale Kolektomie Ileostomie, Kolostomie, oder bekannte starre symptomatische Stenose des Intestinums Vorgeschichte einer subtotalen Kolektomie mit Ileorektostomie oder Kolektomie mit ileoanalem Pouch, Koch Pouch oder Ileostomie wegen Colitis ulcerosa oder geplante Darmoperation Erhalt von Infliximab oder eines anderen anti-TNF-Wirkstoffs oder eine andere Biologika-Therapie in der Vergangenheit Vorherige Behandlung mit Adalimumab oder vorherige Teilnahme an Adalimumab-Studie Erhalt von Cyclosporin, Tacrolimus oder Mycophenolat-Mofetil innerhalb 30 Tage vor Baseline Erhalt von Glukokortikoiden intravenös innerhalb 14 Tage vor Screening oder während Screening-Phase Erhalt therapeutischer Kliester oder Zäpfchen, außer notwendig für Endoskopie, innerhalb 14 Tage vor Screening-Endoskopie und während Screening-Phase aktuelle Diagnose einer fulminanten Colitis und/oder eines

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		toxischen Megakolons Patienten mit auf das Rektum beschränkte Erkrankung (Ulcerative Proctitis) aktuelle Diagnose Colitis indeterminata aktuelle Diagnose und/oder Vorgeschichte Morbus Crohn parenterale Ernährung unterbrochene Anwendung von AZA oder 6-MP innerhalb 28 Tagen vor Baseline unterbrochene Anwendung von Glukokortikoiden innerhalb 14 Tagen vor Baseline Einnahme von Aminosalizylaten für weniger als 90 Tage vor Baseline, nicht auf stabiler Dosis für wenigstens 28 Tage vor Baseline, oder unterbrochene Anwendung innerhalb 28 Tage vor Baseline positiver Test auf Clostridium difficile Infektionen, die eine Behandlung mit Antibiotika (intravenös), Virostatika (intravenös), Antimykotika (intravenös) erfordern, innerhalb 30 Tage vor Baseline, oder oral Virostatika, Antimykotika oder Antibiotika 14 Tage vor Baseline Vorgeschichte einer Krebs- Erkrankung (außer erfolgreich und behandeltes und nicht-metastasierendes Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom oder Karzinom in situ des Gebärmutterhalses). Wenn Koloskopie/flexible Sigmoidoskopie bei Screening Anzeichen von Dysplasie oder Malignität zeigte, wurde Patient nicht in die Studie aufgenommen Vorgeschichte einer Listeriose, Histoplasmose, chronische oder aktive Hepatitis-B-Infektion, HIV, Immunschwächekrankheit, demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems, oder unbehandelte Tuberkulose Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die während der Studie eine Schwangerschaft planen. Zwischen letzter Dosis der Prüfsubstanz und Empfängnis oder Stillen sollten mindestens 150 Tage liegen. unzureichend eingestellter Gesundheitszustand wie folgt, oder andere Konditionen, die nach Ansicht des Prüfarztes ein Risiko für den Patienten bei Teilnahme an der Studie darstellen würden: unkontrollierte Diabetes, instabile ischämische Herzkrankheit, mittelschwere bis schwere Herzinsuffizienz, rezente zerebrovaskuläre Ereignisse Erhalt eines in der Prüfung befindlichen Wirkstoffes innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor Baseline (welches davon länger war) Vorgeschichte eines klinisch signifikanten Drogen- oder Alkoholmißbrauchs innerhalb des letzten Jahres bekannte Überempfindlichkeit gegen Bestandteil von Adalimumab wie im Label angegeben Patient erhielt zuvor in irgend einer Form Tysabri (Natalizumab) Patient erhielt gleichzeitig sowohl Budesonid als auch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Prednison (oder Äquivalent)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in 211 Zentren in Australien, Österreich, Belgien, Bulgarien, Kanada, Tschechien, Dänemark, Estland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Hong Kong, Ungarn, Island, Indien, Irland, Israel, Italien, Lettland, Malaysia, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Polen, Russland, Singapur, Süd Afrika, Süd Korea, Spanien, Schweiz, Taiwan, Türkei, Großbritannien und Nordirland, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Induktion:</u> VDZ: 300mg i.v. zu Woche 0 und 2 Placebo analog <u>Erhaltung:</u> VDZ Q4W: 300mg i.v. alle 4 Wochen von Woche 6 bis 50 VDZ Q8W: 300mg i.v. alle 8 Wochen von Woche 6 bis 50 und Placebo in den Wochen dazwischen Placebo Q4W analog
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Induktion:</u> <u>Primäres Zielkriterium:</u> Anteil an Patienten mit klinischem Ansprechen zu Woche 6 (definiert als Reduktion des Mayo-Gesamt-Scores um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 % von Baseline mit einer Abnahme des Subscores Rektale Blutung um ≥ 1 Punkt oder einem absoluten Rektale Blutung Subscores von ≤ 1) <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Anteil an Patienten mit Remission zu Woche 6 Anteil an Patienten mit Mukosaheilung zu Woche 6 <u>Erhaltung:</u> <u>Primäres Zielkriterium:</u> Anteil an Patienten mit Remission zu Woche 52 (definiert als Mayo-Gesamt-Score ≤ 2 mit keinem individuellen Subscore > 1) <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Anteil an Patienten mit anhaltendem klinischen Ansprechen Anteil an Patienten mit Mukosaheilung zu Woche 52 Anteil an Patienten mit anhaltender klinischer Remission Anteil an Patienten mit Glukokortikoidanwendung zu Baseline (Woche 0), die die Glukokortikoidanwendung ausgesetzt haben und zur Woche 52 in klinischer Remission waren Remission zur Woche 52, die Glukokortikoidanwendung vor Woche 52 aussetzten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen bekannt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<u>Induktion:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Eine Gesamtfallzahl von 826 Patienten war geplant für die Induktionsstudie. In Kohorte 1 wurden 375 Patienten doppelblind randomisiert im Verhältnis 3:2 (VDZ n=225 und Placebo n=150); 451 Patienten wurden offene Kohorte 2 eingeschlossen. Power Abschätzungen basierten auf den 375 Kohorte 1 Patienten mit einem Signifikanzlevel von 0,05. <u>Erhaltung:</u> Eine Fallzahl von 372 Patienten waren erforderlich die Erhaltungsstudie zu powern. Unter der Annahme einer Ansprechrate von 55 % der VDZ Patienten aus Kohorte 1 oder 2 würden ungefähr 372 VDZ Patienten in der Induktionsphase ein klinisches Ansprechen an Woche 6 erreichen. Diese wurden randomisiert im Verhältnis 1:1:1 zu VDZ Q4W, VDZ Q8W und Placebo. Power Abschätzungen basierten auf den 372 VDZ Patienten aus der Induktionsphase mit klinischem Ansprechen an Woche 6 und einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05. Für die Erhaltungsstudie war eine Gesamtfallzahl von 826 Patienten geplant, bestehend aus: 372 VDZ Patienten aus der Induktionsphase mit klinischem Ansprechen an Woche 6 (randomisiert zu VDZ Q4W, VDZ Q8W und Placebo) 304 VDZ Patienten aus der Induktionsphase, die kein klinisches Ansprechen an Woche 6 erreichten (nicht randomisiert, erhielten VDZ Q4W) 150 Placebo-Patienten aus Kohorte 1 (nicht randomisiert, erhielten weiterhin Placebo)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt. Patienten, die vorzeitig die Studie abbrechen, wurden in den Berechnungen berücksichtigt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels IVRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<u>Induktion:</u> Stratifizierung nach Begleitmedikation mit oralen Glukokortikoiden und Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren oder begleitenden Immunsuppressiva (6-MP oder AZA) <u>Erhaltung:</u> Stratifizierung nach Einschluss in Kohorte 1 oder 2 in der Induktionsphase und Begleitmedikation mit oralen Glukokortikoiden und Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren oder begleitenden Immunsuppressiva
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon),	Randomisierung mittels IVRS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung mittels IVRS
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Patienten mit Vedolizumab und Placebo erhielten die gleiche Anzahl an Injektionen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Induktion und Erhaltung: <u>Primärer Endpunkt:</u> Cochran-Mantel-Haenszel Chi ² Test mit einem Signifikanzlevel von 0,05 und Stratifizierung nach den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktoren. Präsentiert werden CMH Chi ² p-Werte, Risikodifferenz und relatives Risiko mit den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Entsprechend dem primären Endpunkt oder bei Endpunkten, wo dies nicht möglich ist, auf nicht-hierarchische Art ohne Adjustierung bezüglich Multiplizität
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt:</u> Alter, Geschlecht, Rasse, Bestehen der CU, geografische Region, Schweregrad der Erkrankung (entsprechend dem Baseline Mayo-Gesamt-Score), Screening fäkal Calprotectin, Krankheitslokalisation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a), b) und c): Kohorte 1: Placebo: 149; Vedolizumab: 225 Kohorte 2: Vedolizumab: 521

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	erster Patient eingeschlossen: 19.01.2009 letzter Patient abgeschlossen: 26.03.2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

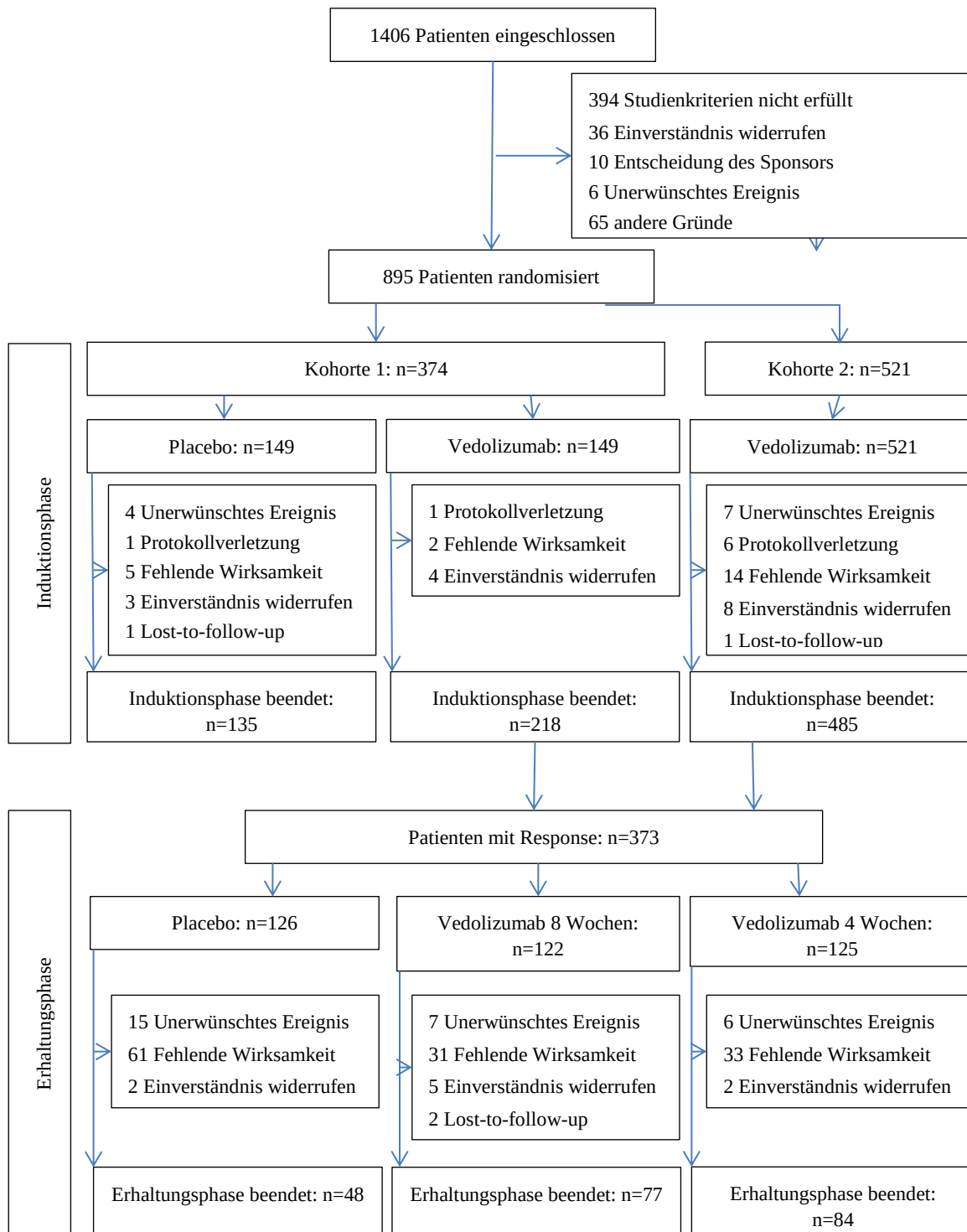


Abbildung 18: Flow-Chart zu Studie C13006

Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ULTRA 1

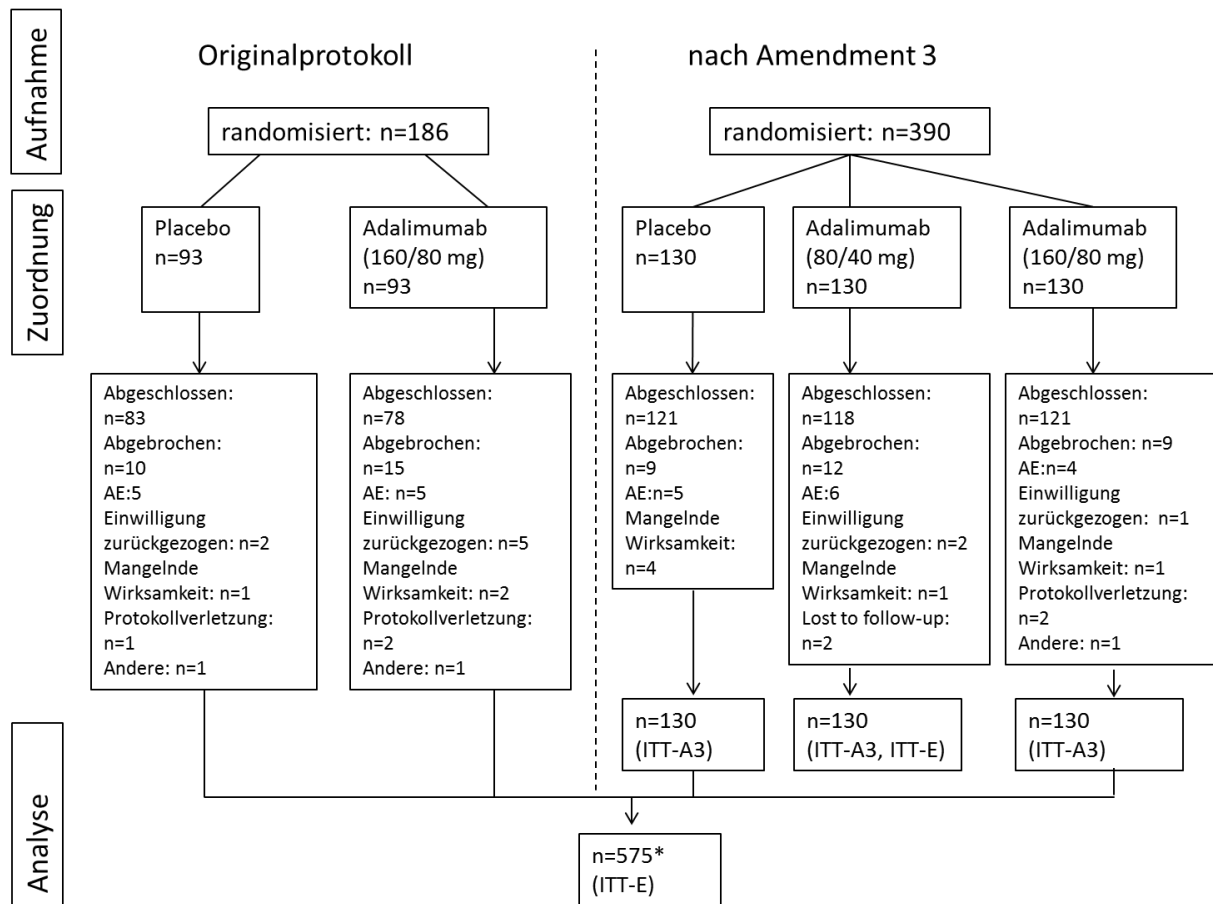
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab zur Induktion einer klinischen Remission bei anti-TNF naiven Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 3:</u> Hinzunahme einer zweiten Adalimumab Induktionsgruppe (ADA 80/40) nach Aufforderung der europäischen Zulassungsbehörden Änderung der Einschlusskriterien: Ausschluss der Patienten mit vorangegangener Therapie mit Biologika Verkürzung der verblindeten Studienphase von zwölf auf acht Wochen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Erwachsene ambulant behandelte Patienten mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa definiert durch einen Mayo-Gesamt-Score zwischen sechs und zwölf mit einer Endoskopie-Subskala zwischen zwei und drei trotz gleichzeitiger Behandlung mit mindestens einem oralen Glukokortikoid oder Immunsuppressivum Bestätigung der Colitis ulcerosa durch eine Kolonoskopie mit Biopsie oder flexibler Sigmoidoskopie mit Biopsie während der Screening-Phase stabile orale Glukokortikoiddosis (Prednison-Dosis ≥ 20 mg/Tag oder Äquivalent) für mindestens 14 Tage vor Baseline oder stabile orale Glukokortikoiddosis (Prednison-Dosis < 20 mg/Tag oder Äquivalent) für mindestens 40 Tage vor Baseline oder mindestens 90 aufeinanderfolgende Tage AZA oder 6-MP vor Baseline, mit einer AZA-Dosis von $\geq 1,5$ mg/kg/Tag oder 6-MP ≥ 1 g/kg/Tag (gerundet auf die nächste verfügbare Tablettenformulierung), oder die höchste vom Patienten tolerierte Dosis Frauen postmenopausal, sterilisiert oder Anwendung einer anerkannten Verhütungsmethode <u>Ausschlusskriterien:</u> Patienten mit Proctitis Ulcerosa Vorherige Einnahme von anti-TNF Wirkstoffenn (Originalprotokoll) bzw. jeglichen Biologika (nach Amendment 3) einschließlich Adalimumab

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Einnahme von Glukokortikoiden intravenös mind. 14 Tage vor Screening oder während Screening-Phase Einnahme von Cyclosporin, Tacrolimus oder Mycophenolat-Mofetil mind. 60 Tage vor Baseline Erhalt therapeutischer Klistier oder Zäpfchen, außer notwendig für Endoskopie, mind. 14 Tage vor Screening-Endoskopie und während Screening-Phase Einnahme jeglicher Prüfpräparate mind. 30 Tage oder fünf Halbwertszeiten vor Baseline Schwangerschaft oder Stillen Parenterale Ernährung Behandlung einer Infektion mit intravenösen (innerhalb 30 Tagen vor Baseline) oder oralen (innerhalb 14 Tagen vor Baseline) Antibiotika, Virostatika, Antimykotika Vorgeschichte einer Listeria, einer Histoplasmose, einer chronischen oder aktiven Hepatitis-B-Infektion, HIV, eines Immundefektsyndroms, einer demyelinisierenden Erkrankung des Zentralnervensystems, einer unbehandelten Tuberkulose, eines malignen Tumors Anzeichen einer Dysplasie oder eines malignen Tumors bei der Endoskopie Vorgeschichte eines Drogen- oder Alkoholmissbrauchs innerhalb des letzten Jahres
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrischen Studie in Nordamerika und Europa in 94 Zentren (34 in den USA, drei in Puerto Rico, fünf in Kanada, 32 in Westeuropa und 20 in Osteuropa)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Originalprotokoll:</u> ADA 160/80: 160 mg s.c. zu Woche 0, 80 mg s.c. zu Woche 2, 40 mg s.c. zu Woche 4 und 6 Placebo analog <u>Amendment 3:</u> zusätzlich ADA 80/40: 80 mg s.c. und Placebo zu Woche 0, 40 mg s.c. und Placebo zu Woche 2, 40 mg s.c. zu Woche 4 und 6
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Anteil an Patienten mit Remission zu Woche 8 (definiert als Mayo-Gesamt-Score ≤ 2 mit keinem individuellen Subscore >1) <u>Sekundäre Zielkriterien (in geordneter Reihenfolge) zu Woche 8:</u> Anteil an Patienten mit klinischem Ansprechen (definiert durch den Mayo Score) Anteil an Patienten mit Mukosaheilung Anteil an Patienten mit Subskalen, die auf leichte Krankheitsaktivität hinweisen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>Amendment 3:</u> Änderung der Zielkriterien, um den zusätzlichen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Adalimumab-Arm zu berücksichtigen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<u>Nach Amendment 3:</u> Eine Fallzahl von 125 Patienten in jeder Behandlungsgruppe bringt 92 % Power, um einen Unterschied von 15 % zwischen den Behandlungsgruppen zu zeigen. Dabei wird ein zweiseitiger Chi-Quadrat-Test mit einem Signifikanzlevel von 5 % verwendet. Es wird davon ausgegangen, dass in der Placebogruppe 15 % der Patienten eine klinische Remission zu Woche zeigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt. Keine Angaben zu Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrales Randomisierungsschema durch den Sponsor
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Patienten erhielten die gleiche Anzahl an Injektionen zu den gleichen Zeitpunkten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Betrachtete Populationen:</u> ITT-E: Alle Patienten die unter dem Originalprotokoll und allen Amendments in die Studie aufgenommen und randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienmedikation erhalten haben ITT-A3: Alle Patienten die unter Amendment 3 oder später in die Studie aufgenommen wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation (ADA160/80, ADA80/40 oder Placebo) erhalten haben Auswertung der stetigen Variablen mittels einer ANOVA. Auswertung der diskreten Variablen mittels eines Chi-Quadrat-Tests. Variablen zur Wirksamkeit wurden anhand der ITT-A3-Population ausgewertet. Ergebnisse zwischen der ADA160/80- und der ADA80/40-Gruppe wurden mittels eines Chi-Quadrat-Tests für dichotome Endpunkte verglichen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen nach Mayo Scores zu Baseline, Dauer der Erkrankung, Begleitmedikation zu Baseline, CRP-Level zu Baseline und Gewicht zu Baseline und Ländern
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>ITT-A3:</u> Placebo: a), b) und c) n=130 ADA160/80: a), b) und c) n=130 ADA 80/40: a), b) und c) n=130
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



*Ein randomisierter Patient wurde nicht in die ITT-E oder ITT-A3-Analyse, sondern nur in die Safety-Analyse eingeschlossen, da die Diagnose Colitis ulcerosa zu Baseline nicht bestätigt wurde.

Abbildung 19: Flow-Chart zu Studie ULTRA 1

Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ULTRA 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Adalimumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, bei denen eine konventionelle Therapie versagt hat
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Erwachsene Patienten mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa definiert durch einen Mayo Score zwischen sechs und zwölf mit einer Endoskopie-Subskala von mind. zwei trotz gleichzeitiger Behandlung mit Glukokortikoiden und/oder AZA oder 6-MP Bestätigung der Colitis ulcerosa durch eine Kolonoskopie mit Biopsie oder flexibler Sigmoidoskopie mit Biopsie während der Screening-Phase Patienten mit oralen Glukokortikoiden mussten eine stabile Dosis (Prednison-Dosis ≥ 20 mg/Tag innerhalb der letzten zwei Wochen oder < 20 mg/Tag innerhalb der letzten 40 Tage vor Baseline) einnehmen Patienten mit Immunsuppressiva mussten innerhalb der letzten drei Monate vor Baseline AZA (mind. 1,5 mg/kg/Tag oder die höchste tolerierbare Dosis) oder 6-MPch (mind. 1 mg/kg/Tag oder die höchste tolerierbare Dosis) mit einer stabilen Dosis für mind. vier Wochen Eine gleichzeitige Behandlung war für Patienten, die nicht darauf ansprachen oder diese nicht vertrugen, nicht gefordert <u>Ausschlusskriterien:</u> Vorgeschichte einer subtotalen Kolektomie mit Ileorektostomie oder Kolektomie mit ileoanalem Pouch, Koch Pouch, oder Ileostomie wegen Colitis ulcerosa oder geplante Darmoperation Vorherige Einnahme von Adalimumab Einnahme von Glukokortikoiden intravenös mind. 14 Tage vor Screening Einnahme von Cyclosporin, Tacrolimus oder Mycophenolat-Mofetil innerhalb eines Monats vor Baseline Erhalt therapeutischer Klistier oder Zäpfchen, außer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		notwendig für Endoskopie, innerhalb zwei Wochen vor Screening-Endoskopie und während Screening-Phase Einnahme jeglicher Prüfpräparate mind. 30 Tage oder fünf Halbwertszeiten vor Baseline Aktuelle Diagnose einer fulminanten Colitis und/oder eines toxischen Megakolons Krankheit beschränkt auf Rectum (Ulcerative Proctitis) aktuelle Diagnose Colitis indeterminata aktuelle Diagnose und/oder Vorgeschichte Morbus Crohn parenterale Ernährung positiver Test auf Clostridium difficile vorherige Anwendung von Infliximab ohne klinisches Ansprechen Infektionen, die eine Behandlung i.v. mit Antibiotika innerhalb eines Monats vor Baseline oder Einnahme von Antimykotika innerhalb zwei Wochen vor Baseline erfordern Vorgeschichte von Listerien, einer Histoplasmose, chronische oder aktive Hepatitis-B-Infektion, HIV, Immunschwächekrankheit, demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems, oder unbehandelte Tuberkulose Vorgeschichte einer Krebserkrankung (außer erfolgreich und behandeltes und nicht-metastasierendes Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom oder Karzinom in situ des Gebärmutterhalses) Anzeichen einer Dysplasie oder eines malignen Tumors während der Kolonoskopie/flexiblen Sigmoidoskopie mit Biopsie während der Screening-Phase
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in 103 Zentren in Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland und Israel
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Adalimumab 160 mg s.c. zu Woche 0, 80 mg s.c. zu Woche 2, 40 mg s.c. alle zwei Wochen ab Woche 4 Placebo analog
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Anteil an Patienten mit Remission zu Woche 8 und 52 (definiert als Mayo Score ≤ 2 mit keinem individuellen Subscore >1) <u>Sekundäre Zielkriterien (in geordneter Reihenfolge):</u> Anteil an Patienten mit Remission zu Woche 8 und 52 Anteil an Patienten mit klinischem Ansprechen (definiert durch den Mayo Score) und Rückgang des Mayo Scores zu Woche 8, 52, 8 und 52 Anteil an Patienten mit Mukosaheilung zu Woche 8, 52, 8 und 52 Anteil an Patienten mit Remission zur Woche 52, die Glukokortikoidanwendung vor Woche 52 aussetzten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Anteil an Patienten mit Remission zur Woche 52, die Glukokortikoidanwendung mind. 90 Tag vor Woche 52 aussetzten Anteil an Patienten mit Remission zur Woche 32 und 52, die Glukokortikoidanwendung vor Woche 32 und 52 aussetzten Anteil an Patienten mit Subskalen, die auf leichte Krankheitsaktivität hinweisen Anteil an Patienten mit IBDQ-Response zu Woche 8 und 52
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen bekannt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme, dass 5 % der Patienten der Placebo-Gruppe eine klinische Remission zur Woche 52 oder 8 erreichen, ist eine Zahl von 250 Patienten in jeder Behandlungsgruppe adäquat, um einen Unterschied von mindestens 7 % zur Adalimumab-Gruppe festzustellen (Chi-Quadrat-Test mit einer Power von 80 % und einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt. Keine Angaben zu Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach vorheriger Einnahme von Infliximab oder anderen Anti-TNF-Wirkstoffen
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angabe
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie	a) ja b) ja c) ja

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Patienten erhielten die gleiche Anzahl an Injektionen zu den gleichen Zeitpunkten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Betrachtete Populationen zur Wirksamkeit: ITT Betrachtete Population zur Sicherheit: Alle Patienten, die mind. eine Injektion der Studienmedikation erhalten haben (safety population) Hypothesen-Test für geordnete Endpunkte in hierarchischer Ordnung mittels zweiseitigem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, adjustiert nach vorheriger Anwendung von Infliximab oder anderen anti-TNF-Wirkstoffen. Zusätzlich entsprechendes zweiseitiges 95 % Konfidenz-Intervall für Unterschied in Verhältnissen. Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen mittels des Chi-Quadrat-Tests oder des exakten Fisher-Tests. Für binäre Endpunkte wurden fehlende Werte mittels einer Nonresponder-Imputation ersetzt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen nach vorheriger Einnahme von Anti-TNF-Wirkstoffen
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Placebo: a) n=260 b) n=260 c) n=246 Adalimumab: a) n=258 b) n=257 c) n=248
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

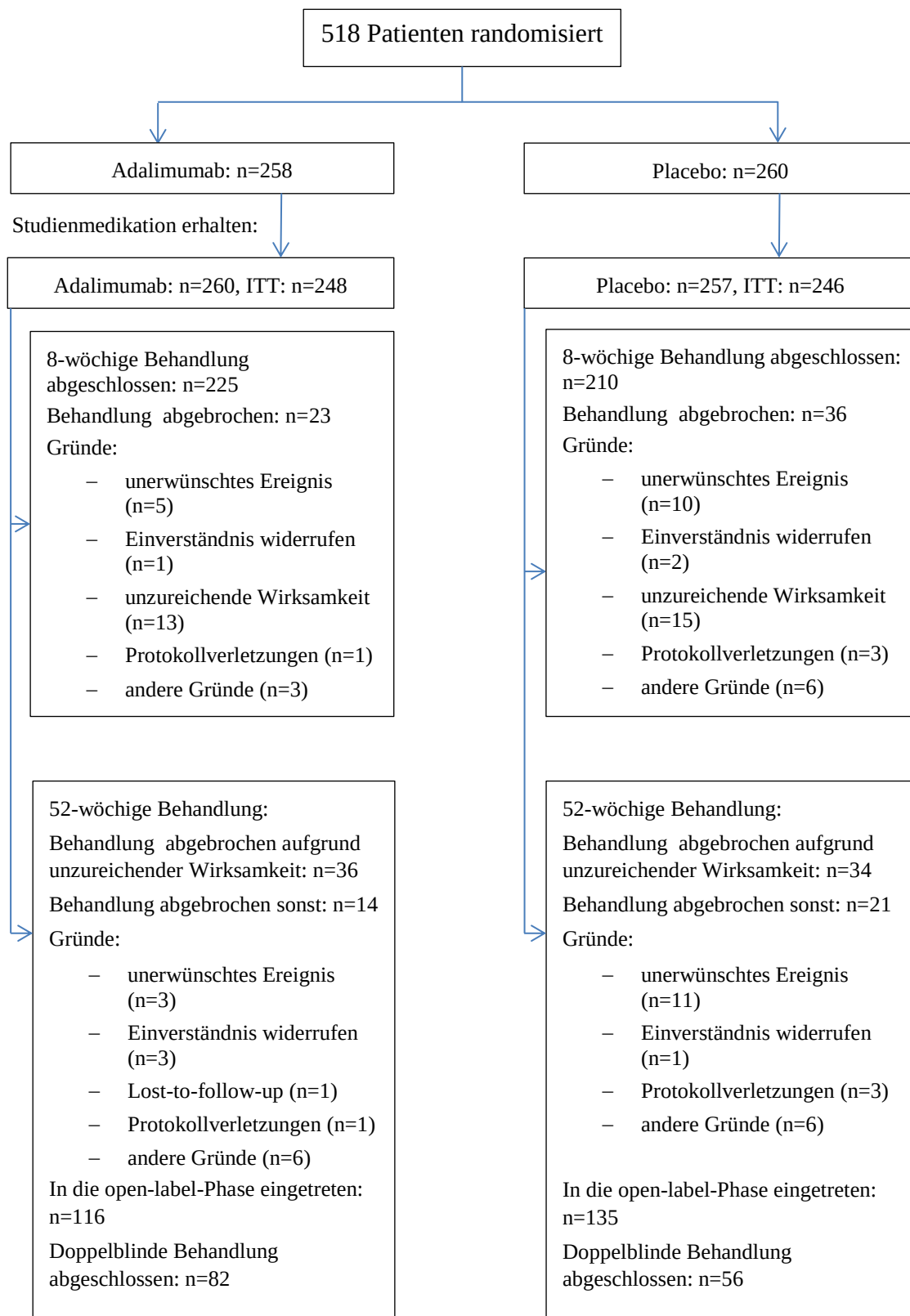


Abbildung 20: Flow-Chart zu Studie ULTRA 2

Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M10-447

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit moderater bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, parallele, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben verfügbar
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Colitis ulcerosa Diagnose mindestens 90 Tage vor Studienbeginn Aktive Colitis ulcerosa (Mayo Score 6-12 und Endoskopie-Subskala 2-3 während der Screening Phase) trotz Behandlung mit oralen Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva. Stabile Glukokortikoiddosis (Prednisolon Dosis ≥ 20 mg/Tag oder äquivalent) für mindestens 14 Tage vor Studienbeginn oder stabile Glukokortikoiddosis (Prednisolon Dosis von 5 bis < 20 mg/Tag) für mindestens 40 Tage vor Studienbeginn Mindestens eine konsekutive 90-tägige Behandlung mit AZA oder 6-MP) vor Studienbeginn mit einer AZA Dosis von ≥ 50 mg/Tag oder 6-MP ≥ 30mg/Tag oder mit einer höchstmöglichen für den Patienten tolerierbaren Dosis. <u>Ausschlusskriterien:</u> Subtotale Kolektomie mit Ileorektostomie oder Kolektomie mit ileoanalem Pouch, Koch Pouch oder Ileostomie aufgrund der Colitis ulcerosa oder eine geplante Darmoperation Krankheit beschränkt auf den Enddarm Unbestimmte Colitis und/oder Morbus Chron Vorbehandlung mit biologischer Therapie (inklusive Infliximab) Vorerkrankung, Tuberkulose oder bösartige Tumore Schwangerschaft Patienten mit positivem Befund auf Clostridium difficile in der Stuhlprobe zu Baseline Derzeitige Erkrankung mit fulminanter Colitis und/oder toxischem Megakolon
4b	Studienorganisation und Ort der	Multizentrische Studie an 65 Zentren in Japan

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	ADA 80/40: 80 mg s.c. und Placebo zu Woche 0, 40 mg s.c. und Placebo zu Woche 2, 40 mg s.c. alle 2 Wochen bis zum Ende der Behandlungszeit ADA 160/80: 160 mg s.c. zu Woche 0, 80 mg s.c. zu Woche 2, 40 mg s.c. zu alle 2 Wochen bis zum Ende der Behandlungszeit Placebo alle 2 Wochen bis zum Ende der Behandlungszeit
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Anteil an Patienten mit klinischer Remission zu Woche 8 und 52 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Anteil an Patienten mit klinischer Remission zu Woche 32 Anteil an Patienten mit klinischem Ansprechen zu Woche 8, 32 und 52 Anteil an Patienten mit Mukosaheilung zu Woche 8, 32 und 52 Anteil an Patienten mit einem Wert ≤ 1 für die Subskala rektale Blutungen zu Woche 8, 32 und 52 Anteil an Patienten mit einem Wert ≤ 1 für die Subskala ärztliche Gesamtbeurteilung zu Woche 8, 32 und 52 Anteil an Patienten mit einem Wert ≤ 1 für die Subskala Stuhlfrequenz zu Woche 8, 32 und 52 Responsequote für den IBDQ zur Baseline sowie zu Woche 8, 32 und 52 Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen zu Woche 8 und 52
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die ursprünglichen Zielkriterien waren wie folgt. <u>Primäres Zielkriterium:</u> Mayo Score zu Woche 8 und 52 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Mayo Score zu Woche 32 IBDQ Fragebogen zu Woche 52 Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen zu Woche 8 und 52
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basiert auf einer Expertenmeinung bei in Betrachtung der Remissionsraten von Adalimumab und Infliximab bei westlichen Patienten mit CD (85 Patienten pro Arm). Zu Woche 8 wurde eine 30% -Rate im 160/80-Adalimumab-Arm, eine 22%-Rate im 80/40-Arm und eine 15%-Rate im Placebo-Arm angenommen. Zu Woche 52 war es 12% in den Adalimumab-Armen und 7% im Placebo-Arm
7b	Falls notwendig, Beschreibung von	Keine Angaben verfügbar

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben verfügbar
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierungsverhältnis 1:1:1, basierend auf einer zentralen Randomisierungstabelle
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben verfügbar
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben verfügbar
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Sowohl a) die Patienten, b) die Behandler als auch c) die beurteilenden Personen waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurde analog zu den Adalimumab-Armen subkutan Placebo gegeben.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Keine Angaben verfügbar
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben verfügbar
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	Placebo: 96 96 96

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	ADA 80/40: 87 87 87 ADA 160/80 91 90 90
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart unten
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben verfügbar
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben verfügbar
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

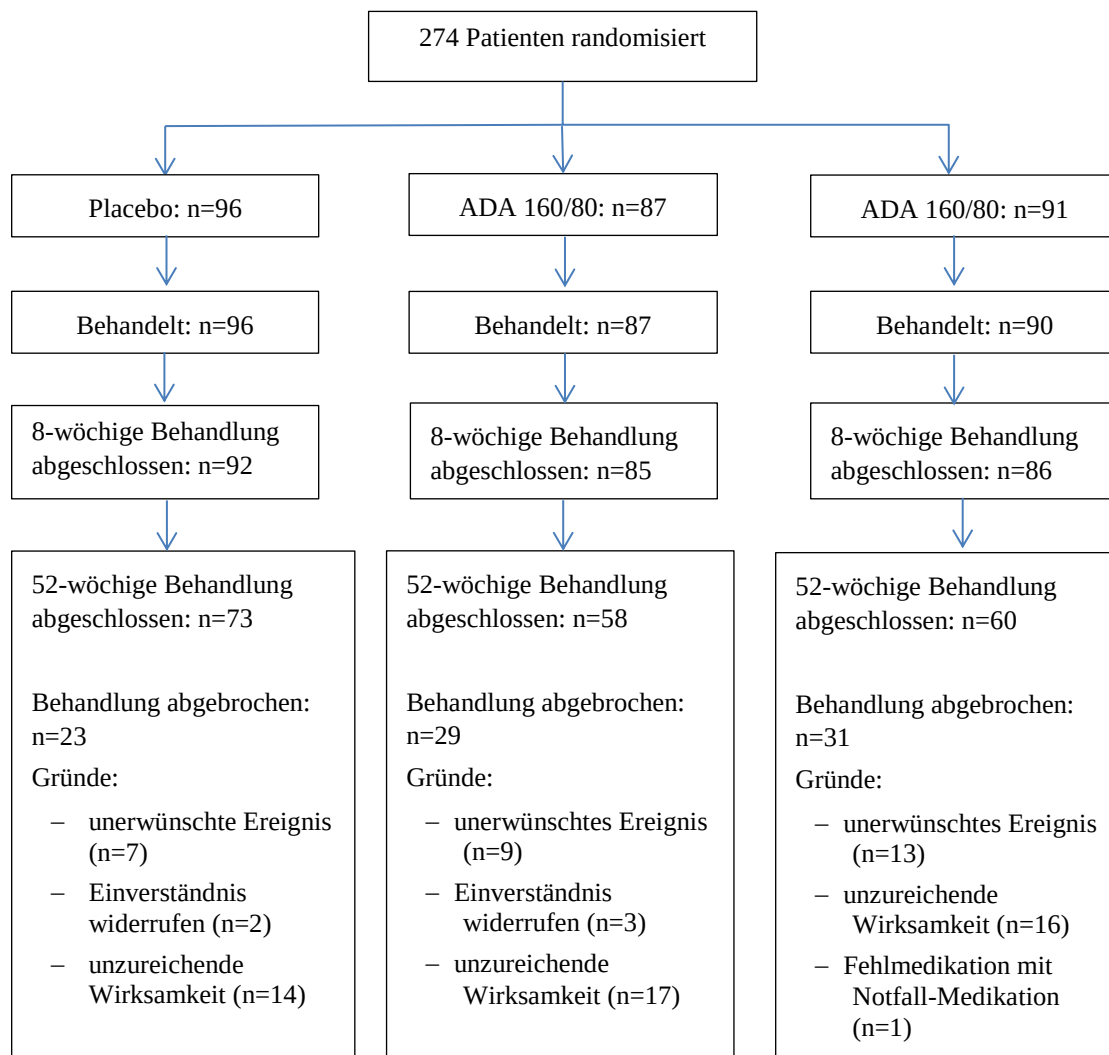


Abbildung 21: Flow-Chart zu Studie M10-447

Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C13008

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Langzeitsicherheit sowie der Langzeitwirksamkeit einer Vedolizumab-Behandlung
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische offene, einarmige Phase-III-Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Vorliegen eines Informed Consent Vorangegangene Behandlung in Studie C13004, C13006, C13007 oder C13011, die nach Aussage des Prüfarztes gut toleriert wurde. Patienten in Studie C13001 mussten Woche 10 beenden. Patienten, die die Studie C13006 oder C13007 frühzeitig abgebrochen haben, durften nur eingeschlossen werden, wenn der Abbruch aus folgenden Gründen geschah: -Nonresponse in Studien C13006 / C13007 -Krankheitsverschlechterung -Patienten benötigten eine Notfallmedikation zu Woche 14 oder später Die letzte Gabe von Vedolizumab sollte nicht länger als 9 Wochen zurücklegen Frauen mussten entweder in der Menopause sein (seit mind. ein Jahr), chirurgisch unfruchtbar, oder 2 Methode zur Schwangerschaftsverhütung benutzen (oder sich damit einverstanden erklären, während der Behandlung enthaltsam zu leben) Männer, auch wenn chirurgisch zeugungsunfähig, mussten verhüten (oder sich damit einverstanden erklären, während der Behandlung enthaltsam zu leben) Patienten mit einer extensiven Kolitis oder Pankolitis (Dauer: mehr als 8 Jahre) oder einer eingeschränkten Kolitis (mehr als 12 Jahre) mussten eine Darmspiegelung in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn nachweisen Patienten mit einer genetischen Disposition zu Darmkrebs, oder älter als 50 Jahre sind oder andere Risikofaktoren haben, mussten up-to-date bezüglich ihrer Krebsfrüherkennung sein Folgende Medikamente waren erlaubt. – Orale 5-ASA-Präparate – Orale Glukokortikoide – Aktuelle rektale Behandlung mit 5-ASA oder eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Glukokortikoid-Behandlung – Probiotika – Antidiarrhoikum – Antibiotikum für die Behandlung einer CED <u>Ausschlusskriterien:</u> Stillende oder schwangere Frauen Operation aufgrund von CED während oder nach vorangegangener Teilnahme der C13008 wurde benötigt, oder ist geplant Lebendimpfung innerhalb der letzten 30 Tage vor Studieneinschluss (außer gegen Influenza) Entstehung einer neuen, instabilen oder unkontrollierten kardiovaskulärer, Lungen-, Leber-, gastrointestinaler, Gerinnungs-, Immun-, metabolischer/endokriner, neurologischer oder onkologischer Erkrankung bzw. anderer relevante medizinische Störungen während oder nach einer Teilnahme in einer der vorangegangenen Studien (die nach Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse verfälschen oder die Sicherheit der Patienten gefährden) Abbruch von einer der vorangegangenen Studien aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, das mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden kann Medikamentenmissbrauch Keine Möglichkeit an den im Studienprotokoll geplanten Visiten teilzunehmen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch (292 Zentren), multinationale Studie
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Offene Gabe von Vedolizumab (300 mg jede 4 Wochen) intravenös über 30 Minuten
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Ziel: Die Sicherheitsprofil von Vedolizumab zu untersuchen anhand von: Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Vitalwerte, Laborwerte und ECGs Weitere Zielkriterien: Die Untersuchung von CED-bezogenen Ereignissen (Zeit bis zur Hospitalisierung, Operationen oder anderen medizinischen Maßnahmen) Die Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (IBDQ, SF-36 und EQ-5D) Explorative Zielkriterien: Die Untersuchung der Langzeitwirksamkeit (Veränderungen im partiellen Mayo Score und Harvey-Bradshaw Index (HBI))

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eingeschlossene Patienten sind aus folgenden Studien: C13004 C13006 C13007 C13011
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Eine Randomisierung hat nicht stattgefunden
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Offene Studie, es fand keine Verblindung statt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären	Alle verfügbaren Daten werden in Listings und Tabellen ausgewertet. Eine Imputation von fehlenden Werten findet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielkriterien	nicht statt. Patienten die die Studien abbrechen werden als zensiert betrachtet. Sicherheitsanalyse: Auswertung erfolgt anhand des Safety Analysis Set. Es werden keine statistischen Tests durchgeführt. Explorative Analyse: Deskriptive Analyse der Endpunkte mit einem 95%-Konfidenzintervall Time-to-Event-Analyse werden mit der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Analysen wurden stratifiziert nach der Erkrankung (CD, UC) durchgeführt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 22
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Nicht zutreffend
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	International Erste Patient wurde eingeschlossen: 22.Mai 2009 Cut-off für den Zwischenbericht: 16. Juli 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch Geplantes Ende: 08/2016
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

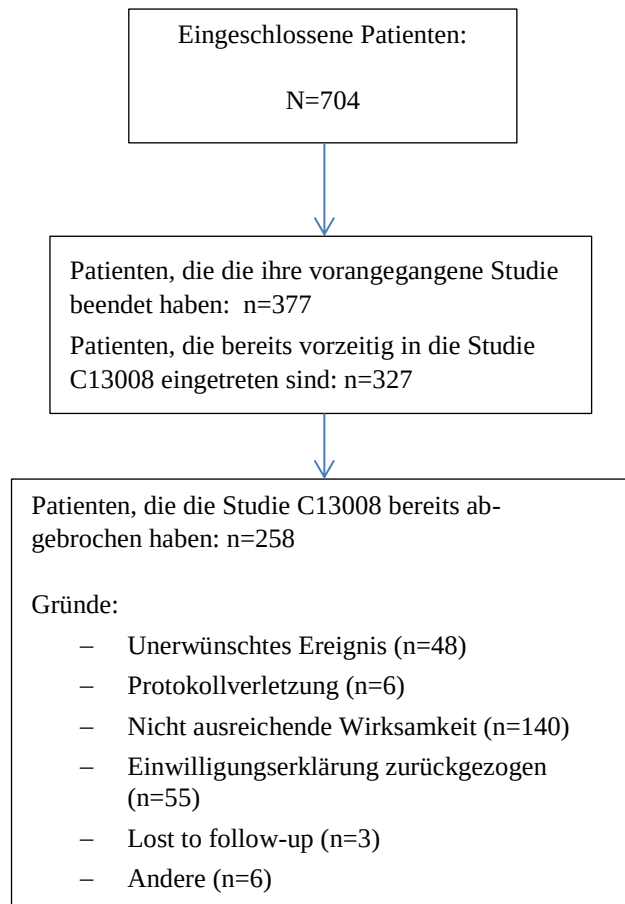


Abbildung 22: Flow-Chart zu Studie C13008

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C13006

Studie: C13006

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
C13006	CSR_C13006

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (CSR_C13006)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR_C13006)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR_C13006)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Symptomatik****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_C13006)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Klinische Remission**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_C13006)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Reduktion der Glukokortikoiddosis**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_C13006)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Klinisches Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_C13006)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_C13006)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_C13006)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ULTRA 1

Studie: ULTRA 1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
ULTRA 1	Pub_Ultra1

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (Pub_Ultra1)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab hierzu keine Angabe in der Publikation (Pub_Ultra1)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab hierzu keine Angabe in der Publikation (Pub_Ultra1)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (Pub_Ultra1)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (Pub_Ultra1)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine
ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf
eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht. (Pub_Ultra1)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:
Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des
Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Klinische Remission****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (Pub_Ultra1)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht. (Pub_Ultra1)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Klinisches Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (Pub_Ultra1)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht. (Pub_Ultra1)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (Pub_Ultra1)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht. (Pub_Ultra1)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ULTRA 2

Studie: ULTRA 2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
ULTRA 2	Pub_Ultra2

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (Pub_Ultra2)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab hierzu keine Angabe in der Publikation (Pub_Ultra2)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab hierzu keine Angabe in der Publikation (Pub_Ultra2)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (Pub_Ultra2)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (Pub_Ultra2)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht. (Pub_Ultra1)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Klinische Remission****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (Pub_Ultra2)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht. (Pub_Ultra2)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Klinisches Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (Pub_Ultra2)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht. (Pub_Ultra2)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Tabelle 4-130 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie M10-447

Studie: M10-447

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
M10-447	Pub_ M10-447

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (Pub_ M10-447)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab hierzu keine Angabe in im Registereintrag (Pub_ M10-447)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab hierzu keine Angabe in im Registereintrag (Pub_ M10-447)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (Pub_ M10-447)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (Pub_ M10-447)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht. (Pub_Ultra1)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Klinische Remission****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (Pub_ M10-447)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht. (Pub_ M10-447)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Klinisches Anprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (Pub_ M10-447)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht. (Pub_ M10-447)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (Pub_ M10-447)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegt nur die Publikation der Studie vor (kein Studienbericht), dadurch kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend überprüft werden. Hinweise auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fanden sich nicht. (Pub_ M10-447)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. *alpha spending approach* nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u.a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
