

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Entyvio® (Vedolizumab) ▼¹

Zugelassene Indikation

Colitis ulcerosa bzw. Morbus Crohn

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

Bewertung

Vedolizumab ist ein darmselektiver Integrin-Antagonist für die Behandlung der Colitis ulcerosa und des Morbus Crohn nach Versagen bzw. bei Unverträglichkeit bisher verfügbarer Arzneimittel. Vedolizumab führt bei Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn zu einer signifikant höheren klinischen Ansprechrate als Placebo. Direkte Vergleiche zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen fehlen. Die klinischen Remissionsraten sind aber gering. Zu beachten sind die schwerwiegenden Nebenwirkungen (bakterielle und virale Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen, erhöhte Suszeptibilität gegenüber tuberkulösen Neuinfektionen) und die hohen Kosten.

Pharmakologie und klinische Studien

Vedolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv im Gastrointestinaltrakt wirkt. Es bindet spezifisch an das $\alpha 4\beta 7$ -Integrin, welches bevorzugt von in der Darmwand lokalisierten T-Helfer-Lymphozyten exprimiert wird. Durch die Bindung an $\alpha 4\beta 7$ -Integrin hemmt Vedolizumab die Adhäsion dieser Lymphozyten an das MAdCAM-1 (mucosal addressin cellular adhesion molecule-1). MAdCAM-1 spielt eine entscheidende Rolle bei der Einwanderung von T-Lymphozyten in Gewebe im Magen-Darm-Trakt und wird hauptsächlich von den Darm-Endothelzellen exprimiert.

Colitis ulcerosa

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (Mayo-Score 6–12 und endoskopischem Teil-Score ≥ 2), bei denen eine Therapie mit Steroiden, Azathioprin/Mercaptopurin oder TNF α -Antagonisten erfolglos war oder nicht vertragen wurde, untersucht. In Kohorte 1 mit 374 Patienten wurde die Wirksamkeit der Gabe von Vedolizumab in Woche 0 und 2 im Sinne einer Induktionstherapie untersucht. In Kohorte 2 erhielten 521 Patienten open-label Vedolizumab in Woche 0 und 2. Patienten der Kohorten 1 und 2 mit klinischem Ansprechen wurden nach 6 Wochen erneut randomisiert und erhielten dann Vedolizumab alle 8 Wochen, alle 4 Wochen oder Placebo, um die Wirksamkeit als Erhaltungstherapie zu prüfen (GEMINI I). Primärer Endpunkt für die Induktionsphase war der Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen nach 6 Wochen (definiert als Reduktion des Gesamt-Mayo-Scores um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 % vom Ausgangswert mit einer gleichzeitigen Verringerung des rektalen Blutungs-Subscores von ≥ 1 Punkt oder absoluten rektalen Blutungs-Subscore von ≥ 1 Punkt) und für die Erhaltungsphase der Anteil an Patienten mit Remission nach 52 Wochen. Ab Woche 6 wurde bei

¹ Dieses Arzneimittel unterliegt einer [zusätzlichen Überwachung](#). Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

allen Patienten mit klinischem Ansprechen, die Kortikosteroide erhielten, das Kortikosteroid ausgeschlichen.

Wirksamkeitsergebnisse von GEMINI I für Woche 6

Endpunkt	Placebo n = 149	Vedolizumab Woche 0 und 2 n = 225
klinisches Ansprechen	26 %	47 %*
klinische Remission	5 %	17 %*

*p < 0,0001

Wirksamkeitsergebnisse von GEMINI I für Woche 52

Endpunkt	Placebo n = 126	Vedolizumab alle 8 Wochen n = 122	Vedolizumab alle 4 Wochen n = 125
klinisches Ansprechen	24 %	57 %*	52 %*
klinische Remission	16 %	42 %*	45 %*

*p < 0,0001

Morbus Crohn

Zur Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn (Crohn Disease Activity Index [CDAI] Punktzahl von 220 bis 450) liegen zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien vor (GEMINI II und III).

In der GEMINI-II-Studie wurden 368 Patienten untersucht, bei denen mindestens eine der folgenden Therapien erfolglos war bzw. nicht vertragen wurde: Steroide, Azathioprin/Mercaptopurin, TNF α -Antagonisten. Primäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten in klinischer Remission (definiert als CDAI-Score \leq 150 Punkte) in Woche 6 und der Anteil der Patienten mit verbessertem klinischen Ansprechen (definiert als Abnahme des CDAI-Scores um \geq 100 Punkte vom Ausgangswert) in Woche 6.

Wirksamkeitsergebnisse von GEMINI II für Woche 6

Endpunkt	Placebo n = 148	Vedolizumab n = 220
verbessertes klinisches Ansprechen	26 %	31 %
klinische Remission	7 %	15 %*

*p < 0,05

Wirksamkeitsergebnisse von GEMINI II für Woche 52

Endpunkt	Placebo n = 153	Vedolizumab alle 4 Wochen n = 154	Vedolizumab alle 8 Wochen n = 154
verbessertes klinisches Ansprechen	30 %	44 % [§]	45 % [§]
klinische Remission	22 %	39 %*	36 % [§]

*p < 0,001, [§]p < 0,05

In beiden Studien traten unerwünschte Ereignisse bei 84 % der mit Vedolizumab behandelten Patienten und bei 78 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Über 52 Wochen traten bei 19 % der mit Vedolizumab behandelten Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, gegenüber 13 % bei den mit Placebo behandelten Patienten.

In der GEMINI-III-Studie wurde die Wirksamkeit in Woche 6 und Woche 10 in der Untergruppe von Patienten untersucht, bei denen mindestens eine konventionelle und eine Therapie mit TNF α -Antagonisten versagt hatte (einschließlich primäre Non-Responder) sowie in der Gesamtpopulation (n = 416), die auch Patienten mit nur Versagen auf mindestens eine herkömmliche Therapie umfasste.

Endpunkt	Placebo n = 207	Vedolizumab n = 209
verbessertes klinisches Ansprechen gesamt, Woche 6	23 %	39 %
klinische Remission gesamt, Woche 6	12 %	19 %
klinische Remission gesamt, Woche 10	13 %	29 %

In der 10-wöchigen GEMINI-III-Studie waren die berichteten Arten von Nebenwirkungen ähnlich, wurden aber seltener als in den längeren 52-wöchigen Studien berichtet.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Arthralgie.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Bronchitis, Gastroenteritis, Grippe, Sinusitis, Pharyngitis, Hypertonie, Husten, anale Abszesse, Analfissur, Übelkeit, Verstopfung, Blähungen, Hämorrhoiden, Juckreiz, Ekzem, Erythem, Nachtschweiß, Akne, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Müdigkeit, Fieber.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$ $< 1/100$): Infektion der Atemwege, Vulvovaginalkandidose, Mundsoor, Follikulitis, Schmerzen und Reizungen an der Infusionsstelle, infusionsbedingte Reaktionen, Schüttelfrost, Kältegefühl.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Es wurden keine Studien zur Erfassung von Interaktionen durchgeführt. Untersuchungen bei erwachsenen Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn unter gleichzeitiger Behandlung mit Kortikosteroiden, Immunmodulatoren (Azathioprin, 6-Mercaptopurin und Methotrexat) und Aminosalicylaten deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung dieser Wirkstoffe keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Vedolizumab hatte. Daten zur Wirkung von Vedolizumab auf die Pharmakokinetik von häufig gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln liegen nicht vor.

Kontraindikation: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels. Aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus-Infektion, Listeriose, opportunistische Infektionen, progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML).

Warnhinweise:

- Bei Patienten mit aktiven, schweren Infektionen darf die Behandlung mit Vedolizumab nicht eingeleitet werden. Vedolizumab ist bei Patienten, bei denen sich während der Langzeitbehandlung mit Vedolizumab eine schwere Infektion entwickelt, abzusetzen. Die Patienten sollten vor, während und nach der Behandlung engmaschig auf Infektionen überwacht werden. Vor Beginn der Behandlung mit Vedolizumab müssen die Patienten auf Tuberkulose untersucht werden. Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss eine Behandlung mit Tuberkulostatika eingeleitet werden, bevor eine Therapie mit Vedolizumab begonnen wird. Bei Patienten, bei denen unter einer Vedolizumab-Therapie eine Tuberkulose diagnostiziert wird, muss die Vedolizumab-Therapie unterbrochen werden, bis keine Tuberkulose-Infektion mehr besteht.
- Bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn besteht ein erhöhtes Malignitätsrisiko. Immunmodulatorische Arzneimittel wie Vedolizumab können das Malignitätsrisiko erhöhen.
- Lebendimpfstoffe und insbesondere oral verabreichte Lebendimpfstoffe sollten während einer Behandlung mit Vedolizumab nur mit Vorsicht eingesetzt werden.
- Alle Patienten müssen während jeder Infusion kontinuierlich überwacht werden. Für die ersten zwei Infusionen müssen sie auch für etwa zwei Stunden nach Abschluss der Infusion auf Anzeichen und Symptome einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion überwacht werden. Für alle nachfolgenden Infusionen müssen die Patienten für etwa eine Stunde nach Abschluss der Infusion beobachtet werden.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

- Unter Therapie mit einigen Integrin-Antagonisten und einigen systemischen Immunsuppressiva wurde eine progressive PML beobachtet. In klinischen Studien mit Vedolizumab wurden bisher keine Fälle von PML berichtet; das medizinische Fachpersonal sollte jedoch Patienten unter Vedolizumab auf jedes neue Auftreten bzw. jede Verschlechterung von neurologischen Symptomen überwachen und bei deren Auftreten eine Überweisung an einen Neurologen in Betracht ziehen. Den Patienten muss ein Patientenpass ausgehändigt werden. Wenn Verdacht auf eine PML besteht, muss die Behandlung mit Vedolizumab unterbrochen werden. Bestätigt sich die Diagnose, muss die Behandlung dauerhaft beendet werden.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Entyvio® (Vedolizumab)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Nicht untersucht. Dosisempfehlungen können nicht gegeben werden.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Nicht untersucht. Dosisempfehlungen können nicht gegeben werden.
Anwendung bei Schwangeren	Vedolizumab darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko für die Mutter und den Fötus eindeutig überwiegt.
Anwendung bei Stillenden	Da mütterliche Antikörper (IgG) in die Muttermilch übergehen, wird empfohlen, entweder das Stillen oder die Behandlung mit Vedolizumab zu unterbrechen bzw. darauf zu verzichten. Dabei sollte sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.
Fertilität	Gebärfähigen Frauen wird nachdrücklich empfohlen, zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden und diese mindestens 18 Wochen nach der letzten Gabe von Vedolizumab fortzuführen.

Dosierung und Kosten

Entyvio® (Vedolizumab)		
Darreichungsform	Dosierungsschema ^{1,2}	Kosten für 1 Jahr [€] ^{3,4}
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Einleitung, Woche 0, 2, 6: je 1 x 300 mg dann alle 8 Wochen: je 1 x 300 mg	34.444,80 (Wo 0, 2, 6: 12.916,80 + 21.528,00)

Stand Lauertaxe: 15.10.2014

¹Dosierung gemäß Produktinformation (PI); ²Änderungen des Dosierungsschemas je nach Ansprechen für die unterschiedlichen Indikationen sind der PI zu entnehmen; ³Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; ⁴Kostenberechnung für das erste Behandlungsjahr.

Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden. Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) sind der Produktinformation (EPAR) zu entnehmen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Entyvio®](#), erschienen am 16.06.2014.