



Vedolizumab

Vedolizumab führt bei Patienten mit Colitis ulcerosa (CU) oder Morbus Crohn (MC) zu einer signifikant höheren klinischen Ansprechrate als Placebo. Direkte Vergleiche mit anderen zur Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) zugelassenen Wirkstoffen fehlen. Die klinischen Remissionsraten sind gering. Zu beachten sind die schwerwiegenden Nebenwirkungen (bakterielle und virale Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen, erhöhte Suszeptibilität gegenüber tuberkulösen Neuinfektionen) und die hohen Kosten.

Im Verfahren zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V legte der Hersteller keine direkten Vergleichsstudien zu der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vor. Der indirekte Vergleich konnte aufgrund der vorliegenden Heterogenität der Studienpopulationen nicht berücksichtigt werden. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kommt daher in seinem Beschluss zu dem Ergebnis, dass der Zusatznutzen von Vedolizumab zur Behandlung der CU und des MC gegenüber der zVT nicht belegt ist.

Indikation

Colitis ulcerosa, 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.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1–4)

1. Allgemeine Empfehlungen zur rationalen anti-entzündlichen Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

- Behandlungsziele bei beiden chronischen Erkrankungen (CU oder MC) sind die rasche Induktion einer steroidfreien Remission und die Prävention von Erkrankungs- und Therapiekomplicationen. Die Therapie richtet sich grundsätzlich nach dem Schweregrad, dem Ausbreitungsmuster der Erkrankung (Lokalisation, extraintestinale Manifestationen), dem Ansprechen auf vorangegangene Therapien, dem Alter und der individuellen Patientensituation.
- Vor dem Hintergrund eines im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhten Infektions- und Tumorrisikos müssen vor dem Einsatz von Immunmodulatoren Untersuchungen zu Therapiebeginn (zum Beispiel zum Ausschluss einer latenten Tuberkulose) und zur Überwachung während der Therapie erfolgen (z. B. Hautkrebscreening). Außerdem müssen die Patienten über die möglichen Risiken informiert werden. Zu den bei den CED eingesetzten Immunmodulatoren zählen: TNF- α -Antagonisten, Integrinantagonisten, Calcineurinantagonisten, Methotrexat, Thiopurinanaloga.

- Therapien mit Immunmodulatoren, insbesondere mit Biologika, sollten nur unter Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung einer CU oder eines MC hat, angewendet werden.
- Bei jedem Erkrankungsschub einer CED sollte differenzialdiagnostisch eine Infektion ausgeschlossen werden, insbesondere vor Intensivierung einer immunsuppressiven Therapie.

2. Spezielle Empfehlungen zur Verordnung von Vedolizumab bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Studienergebnisse zu direkten randomisierten Vergleichen von Vedolizumab mit einem aktiven Komparator liegen für die beiden zugelassenen Indikationen bisher nicht vor. Daraus ergeben sich folgende Empfehlungen:

- Vedolizumab ist nicht indiziert zur Primärtherapie bei CU oder MC.
- Da ein Vergleich mit den langjährig etablierten TNF- α -Antagonisten nicht vorliegt, kann der Einsatz von Vedolizumab nach Versagen allein der konventionellen Therapie aktuell nicht empfohlen werden.

- Vedolizumab ist in Abwägung anderer Behandlungsoptionen einschließlich Operation zu erwägen, wenn eine Behandlung mit TNF- α -Antagonisten nicht oder nicht mehr wirksam ist oder nicht vertragen wurde.
- Die Wirkung von Vedolizumab setzt im Vergleich zu TNF- α -Antagonisten oder Prednison oft verzögert ein und kann erst nach 3–4 Monaten abschließend beurteilt werden.
- Vedolizumab sollte nur von Ärzten verordnet werden, die in der Behandlung der CED mit Immunmodulatoren erfahren sind.

Colitis ulcerosa (5–9)

Milde bis moderate CU

Proktitis/Proktosigmoiditis

- Eine leichte bis mäßig aktive Proktitis soll zunächst mit 5-Aminosalicylaten (5-ASA, Mesalazin) topisch behandelt werden (als rektaler Einlauf, bei Proktitis ggf. auch mit Suppositorien).
- Patienten, die topische 5-ASA-Präparate nicht vertragen, können mit Rektalschaum mit Kortikosteroiden therapiert werden.
- Für Patienten, die nicht auf topische 5-ASA-Präparate ansprechen, wird eine Kombination von oralen und topischen 5-ASA-Präparaten und topischen Kortikosteroiden empfohlen.
- Bei Patienten, die einen Rückfall pro Jahr haben, und bei allen Patienten mit einer Proktosigmoiditis werden zur Remissionserhaltung Einläufe mit 5-ASA empfohlen. Patienten, die zum Erreichen einer Remission orale 5-ASA-Präparate benötigen oder mehrere Rückfälle pro Jahr nach topischer Therapie haben, sollten weiterhin orale 5-ASA-Präparate erhalten.

Linksseitenkolitis, ausgedehnter Befall, Pancolitis

- Bei Patienten mit einer leicht bis mäßig aktiven Linksseitenkolitis, ausgedehntem Befall oder einer Pancolitis wird eine Kombinationstherapie mit oralen 5-ASA oder rektalen 5-ASA-Einläufen empfohlen.
- Patienten, die nicht auf diese Kombinationstherapie ansprechen, sollten orale Kortikosteroide erhalten.
- Die Erhaltungstherapie sollte aus einer Kombination von oralen und rektalen 5-ASA-Präparaten bestehen (in Abhängigkeit von der Ausdehnung der Erkrankung).
- Kortikosteroide sollten innerhalb von 3–4 Wochen ausgeschlichen werden, sobald der klinische Zustand des Patienten stabil ist.

- Patienten mit steroidrefraktärer CU (keine adäquate Response auf Dosen von 40–60 mg Prednison oder Äquivalent oral über 30 Tage oder intravenös über 7–10 Tage) sollten zusätzlich eine Behandlung mit Immunmodulatoren erhalten.

Schwere CU

- Bei schwerer, aktiver CU mit systemischen Entzündungszeichen (Kriterien nach Truelove und Witts: mehr als 6 blutige Durchfälle/Tag, Fieber, Tachykardie, Anämie, BSG > 30 mm/h) wird eine stationäre Behandlung empfohlen.
- Patienten mit schwerer CU sollten orale Kortikosteroide erhalten, bei systemischen Entzündungszeichen systemisch, und eine hohe Dosis orale 5-ASA (ggf. zusätzlich topische 5-ASA oder topische Kortikosteroide).
- Patienten, die auf die intravenöse Kortikosteroidtherapie ansprechen, sollten auf eine äquivalente Dosis orale Kortikosteroide umgestellt und die Gabe sukzessive ausgeschlichen werden. Zur Remissionserhaltung werden orale 5-ASA-Präparate empfohlen.
- Patienten mit mehr als zwei Rückfällen pro Jahr, die Kortikosteroide trotz optimaler Einstellung mit 5-ASA benötigen, Patienten, die keine orale 5-ASA-Medikation tolerieren, und Patienten mit steroidabhängiger CU sollten mit einem Thiopurinanaanalogon oder einem TNF- α -Antagonisten behandelt werden.
- Patienten, die in der Akutsituation auf die intravenöse Kortikosteroidtherapie nicht ansprechen, sollten zur Induktion einer Remission mit einem Calcineurininhibitor oder einem TNF- α -Antagonisten behandelt werden.
- In akut oder chronisch therapierefraktären Situationen ist immer die Kolektomie als therapeutische Alternative zu prüfen.

Morbus Crohn (10–13)

Milder bis moderater MC

- Patienten mit mildem MC des ileocekalen Übergangs können mit Budenosid behandelt werden. 5-ASA können eingesetzt werden, obwohl die Studienergebnisse zur Wirksamkeit in der aktiven Erkrankung heterogen sind.
- Bei unzureichendem Ansprechen auf die topische Therapie oder bei höherer Erkrankungsaktivität wird eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden empfohlen.
- Eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden sollte mit Beginn einer Remission schrittweise konsequent ausgeschlichen werden.

Schwerer MC

- Patienten mit einem Rückfall unter anhaltender Therapie mit 5-ASA oder Budesonid und Patienten mit refraktärem Verlauf sollten eine Behandlung mit einem Immunmodulator erhalten (Thiopurinanaloga oder alternativ Biologika, wenn aufgrund der Symptomatik nicht auf den verzögerten Wirkeintritt des Thiopurinanalogs gewartet werden kann).

Frühe Nutzenbewertung Vedolizumab nach § 35a SGB V (14)

- Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung sollten nach Vorgaben des G-BA für jedes Indikationsgebiet jeweils zwei Teilpopulationen (anti-TNF- α -naive Patienten und Patienten mit anti-TNF- α -Versagen) betrachtet werden. Als zVT für Vedolizumab legte der G-BA für beide Teilpopulationen die TNF- α -Antagonisten Adalimumab oder Infliximab fest.

Colitis ulcerosa

- Der Hersteller wählte als zVT ausschließlich den Wirkstoff Adalimumab. Da im Anwendungsgebiet mittel-

schwere bis schwere CU keine direkten Vergleichsstudien zur zVT vorlagen, legte der Hersteller einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Dieser konnte jedoch aufgrund der Heterogenität der Studienpopulation nicht berücksichtigt werden.

- Zu den unerwünschten Ereignissen lagen keine verwertbaren Auswertungen vor. Eine Abwägung von Nutzen und Schaden war deshalb nicht möglich.

Morbus Crohn

- Der Hersteller wählte als zVT ausschließlich den Wirkstoff Adalimumab. Für Patienten, die an einem mittelschweren bis schweren MC erkrankt sind, identifizierte der Hersteller keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT), die Vedolizumab mit dem TNF- α -Antagonisten Adalimumab direkt vergleicht. Da er auch keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs durchgeführt hat, gibt es keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab bei MC.

Der G-BA kommt insgesamt zu dem Ergebnis, dass der Zusatznutzen von Vedolizumab zur Behandlung der CU und des MC gegenüber der von ihm benannten zVT nicht belegt ist.

Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben ¹	Dosis ²	Kosten pro Tag bei einem 8-wöchigen Behandlungszyklus [€] ^{3,4,5}
Integrin-Antagonist				
Vedolizumab	Entyvio® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	5,4 mg ⁶	300 mg / 8 Wochen ⁷	50,34 ^{8,9,10} (8 Wochen: 2818,78)
TNF-α-Antagonisten				
Adalimumab	Humira® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	2,9 mg ⁶	40 mg / 2 Wochen ¹¹	57,29 ¹⁰ (8 Wochen: 3208,01)
Infliximab	Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3,75 mg ⁶	5 mg/kg KG / 8 Wochen ¹²	48,57 ^{8,9,10,13} (8 Wochen: 2719,63)
Infliximab	Biosimilar (Inflectra®) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3,75 mg ⁶	5 mg/kg KG / 8 Wochen ¹²	41,07 ^{8,9,10,13} (8 Wochen: 2300,00)
Golimumab	Simponi® 50 mg / 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze ¹⁴	1,66 mg ⁶	< 80 kg KG: 50 mg / 4 Wochen ¹⁵ ≥ 80 kg KG: 100 mg / 4 Wochen ¹⁵	58,52 ¹⁰ (8 Wochen: 3277,23) 69,43 ¹⁰ (8 Wochen: 3888,21)

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben ¹	Dosis ²	Kosten pro Tag bei einem 8-wöchigen Behandlungszyklus [€] ^{3,4,5}
Kortikosteroide				
Budesonid rektal	Budenofalk® Rektalschaum ¹⁴	Standardddosis: 1 Klysma ¹⁶	2 mg / Tag	6,47 ¹⁰ (8 Wochen: 362,12)
	Entocort® rektal Tabletten und Flüssigkeit zur Herstellung einer Rektalsuspension ¹⁴			8,39 ¹⁰ (8 Wochen: 470,08)
Budesonid oral	Entocort® Kapseln 3 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung ¹⁷	9 mg ¹⁸	1 x 9 mg / Tag	3,81 ¹⁰ (8 Wochen: 213,28)
Prednisolon oral	Generikum 20 mg Tabletten ¹⁹	10 mg ¹⁸	5–15 mg/d	0,05–0,14 (8 Wochen: 2,58–7,74)
Aminosalicylatderivate				
Mesalazin rektal	Salofalk® 1 g Rektalschaum ¹⁴	Standardddosis: 1 Klysma ¹⁶	Schaum: 2 g / Tag	7,28 ¹⁰ (8 Wochen: 407,46)
	Salofalk® 4 g/60 ml Klysmen Rektalsuspension ¹⁴		Suspension: 4 g / Tag	7,47 ¹⁰ (8 Wochen: 418,48)
	Salofalk® 1 g Suppositorien ¹⁴		Zäpfchen: 1 g / Tag	3,03 ¹⁰ (8 Wochen: 169,68)
Mesalazin oral	Salofalk® 500 mg magensaftresistente Tabletten	1500 mg ¹⁸	1,5 g / Tag	1,30 ¹⁰ (8 Wochen: 72,68)
Sulfasalazin oral	Colo-Pleon® 500 mg magensaftresistente Tabletten	2000 mg ¹⁸	2 g / Tag	0,90 (8 Wochen: 50,30)
Thiopurinanalogon				
Azathioprin	Imurek® 25 mg Filmtabletten, Imurel® 50 mg Filmtabletten ²¹	150 mg ¹⁸	1–3 mg/kg KG / Tag	0,89–1,36 ^{10,13,22} (8 Wochen: 49,93–76,29)
Azathioprin	Generikum 50 mg Tabletten ²⁰ , 100 mg Filmtabletten	150 mg ¹⁸	1–3 mg/kg KG / Tag	0,48–1,19 ^{13,22} (8 Wochen: 26,89–66,66)
Antimetabolit				
Methotrexat	Metex® 50 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze ¹⁷	–	1 x 15 mg / Woche ²³	2,83 ¹⁰ (8 Wochen: 158,28)

Stand Lauertaxe: 15.11.2016

¹nach (15); ²Dosierung gemäß Fachinformation (FI); ³Kostenberechnung bezogen auf die Dosierung der FI anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁴Kosten für Erhaltungstherapie; Kosten für Induktionsdosis nicht einbezogen; ⁵Kosten für Begleittherapien wurden nicht berücksichtigt; ⁶parenteral; ⁷Infusionen in Woche 0, 2 und 6 (Induktion), nachfolgend alle 8 Wochen; ⁸Kosten für Spritzen und Nadeln sind nicht enthalten; ⁹Kosten für Infusionsbesteck sind nicht enthalten; ¹⁰preisgünstiger Import; ¹¹Injektionen in Woche 0 (80 mg, MC / 160 mg, CU) und Woche 2 (40 mg, MC / 80 mg, CU) (Induktion), nachfolgend alle 2 Wochen (40 mg); ¹²Infusionen in Woche 0, 2 und 6 (Induktion), nachfolgend alle 8 Wochen; ¹³Kostenberechnung für eine 70 kg schwere Person; ¹⁴nur für Indikation CU zugelassen; ¹⁵Injektionen in Woche 0 (200 mg) und Woche 2 (100 mg) (Induktion), nachfolgend alle 4 Wochen (50 mg/100 mg); ¹⁶rektal; ¹⁷nur für Indikation MC zugelassen; ¹⁸oral; ¹⁹viertelbar; ²⁰teilbar; ²¹preisgünstiger Import des Originalpräparates Imurek®; ²²Kostenberechnung für 75–200 mg/d; ²³Einleitung der Behandlung mit 25 mg/Woche, Erhaltungstherapie 15 mg/Woche.

Neben den dargestellten Originalpräparaten sowie Wirkstärken/Darreichungsformen stehen noch weitere zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Wirkungsweise (1;16)

Vedolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv im Gastrointestinaltrakt wirkt. Er 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 mole-

cule 1). MAdCAM-1 spielt eine entscheidende Rolle bei der Einwanderung von T-Lymphozyten in Gewebe des Magen-Darm-Traktes und wird hauptsächlich von den Endothelzellen des Darms exprimiert. Vedolizumab hat eine Eliminationshalbwertszeit von 25 Tagen. Die genaue Eliminationsroute ist nicht bekannt.

Colitis ulcerosa

Zulassungsrelevant ist die GEMINI-I-Studie, die Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU (Mayo-Score 6–12 und endoskopischem Teil-Score ≥ 2) untersuchte, bei denen eine Therapie mit Steroiden, Azathioprin/Mercaptopurin oder TNF- α -Antagonisten erfolglos war oder nicht vertragen wurde. In Kohorte 1 mit 374 Patienten wurde die Wirksamkeit der Gabe von Vedolizumab in Woche 0 und 2 im Sinne einer Induktionstherapie gegenüber Placebo untersucht. In Kohorte 2 erhielten alle 521 Patienten open-label Vedolizumab in Woche 0 und 2. Patienten der Kohorten 1 und 2

mit klinischem Ansprechen auf Vedolizumab 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. Primärer Endpunkt für die Induktionsphase war der Anteil der Patienten aus Kohorte 1 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 einem absoluten rektalen Blutungs-Subscore von ≥ 1 Punkt). Für die Erhaltungstherapie war der primäre Endpunkt der Anteil an Patienten mit Remission nach 52 Wochen. Ab Woche 6 wurde bei allen Patienten mit klinischem Ansprechen, die Kortikosteroide erhielten, das Kortikosteroid ausgeschlossen.

Tabelle 1: Wirksamkeitsergebnisse von GEMINI I für Woche 6

Endpunkt	Placebo n = 149	Vedolizumab alle 8 Wochen n = 225
Klinisches Ansprechen		
Gesamt	38 (25,5 %); n = 149	106 (47,1 %) ¹ ; n = 225
Versagen von TNF- α -Antagonisten	13 (20,6 %); n = 63	32 (39 %); n = 82
Versagen immunsuppressiver Therapie, aber kein Versagen von TNF- α -Antagonisten	19 (34,5 %); n = 55	47 (49,0 %); n = 96
Klinische Remission		
Gesamt	8 (5,4 %); n = 149	38 (16,9 %) ² ; n = 225
Versagen von TNF- α -Antagonisten	2 (5,3 %); n = 38	16 (37,2 %); n = 43
Versagen immunsuppressiver Therapie, aber kein Versagen von TNF- α -Antagonisten	9 (18 %); n = 51	25 (44,6 %); n = 55

¹p < 0,0001; ²p = 0,0009 jeweils für den Vergleich mit Placebo

Tabelle 2: 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			
Gesamt	30 (23,8 %); n = 126	69 (56,6 %) ¹ ; n = 122	65 (52,0 %) ¹ ; n = 125
Klinische Remission			
Gesamt	20 (15,9 %); n = 126	51 (41,8 %) ¹ ; n = 122	56 (44,8 %) ¹ ; n = 125
Versagen von TNF- α -Antagonisten	2 (5,3 %); n = 38	16 (37,2 %); n = 43	14 (35,0 %); n = 40
Versagen immunsuppressiver Therapie, aber kein Versagen von TNF- α -Antagonisten	11 (18 %); n = 61	25 (44,6 %); n = 56	30 (50 %); n = 60

¹p < 0,0001 für den Vergleich mit Placebo

In der GEMINI-I-Studie traten nach 52 Wochen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Placebo bei 13,5 % der Patienten und unter Vedolizumab bei 12,4 % auf. Bei den am meisten berichteten Nebenwirkungen traten zwischen Placebo und Vedolizumab keine relevanten Unterschiede auf.

Morbus Crohn

Zur Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC (Crohn Disease Activity Index [CDAI] Punktzahl von 220 bis 450) wurden für die Zulassung u.

a. zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien vorgelegt (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 ≤ 150 Punkte) in Woche 6 und der Anteil der Patienten mit verbessertem klinischem Ansprechen (definiert als Abnahme des CDAI-Scores um ≥ 100 Punkte vom Ausgangswert) in Woche 6. GEMINI II umfasste zwei Kohorten von Patienten, die

in Woche 0 und 2 Vedolizumab erhielten: Die Patienten in Kohorte 1 wurden randomisiert und erhielten doppelblind entweder Vedolizumab oder Placebo, die Patienten in Kohorte 2 erhielten eine Open-Label-Behandlung mit Vedolizumab.

Um die Wirksamkeit nach 52 Wochen zu bewerten, wurden 461 Patienten aus Kohorte 1 und 2, die mit Vedolizumab behandelt wurden und in Woche 6 ein klinisches Ansprechen (definiert als Abnahme des CDAI-Scores

um ≥ 70 Punkte vom Ausgangswert) erreicht hatten, randomisiert (1:1:1) und erhielten doppelblind ab Woche 6 eine der folgenden Behandlungen: Vedolizumab alle 8 Wochen, Vedolizumab alle 4 Wochen oder Placebo. Bei Patienten, bei denen in Woche 6 ein klinisches Ansprechen nachweisbar war, wurde ein Kortikosteroid-Ausschleichschema begonnen. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten in klinischer Remission in Woche 52.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse von GEMINI II für Woche 6

Endpunkt	Placebo n = 148	Vedolizumab n = 220
Klinisches Ansprechen		
Gesamt	38 (25,7 %); n = 148	69 (31,4 %) ¹ ; n = 220
Versagen von TNF- α -Antagonisten	16 (22,9 %); n = 70	25 (23,8 %); n = 105
Versagen immunsuppressiver Therapie, aber kein Versagen von TNF- α -Antagonisten	14 (28,0 %); n = 50	27 (35,5 %); n = 76
Klinische Remission		
Gesamt	10 (6,8 %); n = 148	32 (14,5 %) ² ; n = 220
Versagen von TNF- α -Antagonisten	3 (4,3 %); n = 70	11 (10,5 %); n = 105
Versagen immunsuppressiver Therapie, aber kein Versagen von TNF- α -Antagonisten	5 (10,0 %); n = 50	13 (17,1 %); n = 76

¹p = 0,23; ²p < 0,02 jeweils für den Vergleich mit Placebo

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse von GEMINI II für Woche 52

Endpunkt	Placebo n = 153	Vedolizumab alle 8 Wochen n = 154	Vedolizumab alle 4 Wochen n = 154
Klinisches Ansprechen			
Gesamt	46 (30,1 %); n = 153	70 (43,5 %) ¹ ; n = 154	67 (45,5 %) ² ; n = 154
Klinische Remission			
Gesamt	33 (21,6 %); n = 153	60 (39,0 %) ³ ; n = 154	56 (36,4 %) ⁴ ; n = 154
Versagen von TNF- α -Antagonisten	10 (12,8 %); n = 78	23 (28,0 %); n = 82	21 (27,3 %); n = 77
Versagen immunsuppressiver Therapie, aber kein Versagen von TNF- α -Antagonisten	16 (32,7 %); n = 49	24 (50 %); n = 48	24 (44,4 %); n = 54

¹p = 0,01; ²p = 0,005; ³p < 0,001; ⁴p = 0,004 jeweils für den Vergleich mit Placebo

In der GEMINI-II-Studie traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Placebo bei 15,3 % der Patienten und unter Vedolizumab bei 24,4 % auf. Nasopharyngitis trat häufiger und Kopfschmerzen sowie Bauchschmerzen weniger häufig unter Vedolizumab auf als unter Placebo. Die Inzidenzen von Infektionen und schweren Infektionen waren unter Vedolizumab höher als unter Placebo.

In der GEMINI-III-Studie wurde die Wirksamkeit in Woche 6 und Woche 10 bei Patienten mit MC mit unzureichendem Ansprechen auf eine oder mehrere der folgenden Therapien untersucht: Immunmodulatoren, Kortikosteroide und/oder TNF- α -Antagonisten. Bei 75 % der beteiligten Patienten hatte die Therapie mit einem TNF- α -Antagonisten versagt und bei 25 % (TNF- α -Antagonisten naiv) war die Behandlung mit einem Kortikosteroid und/oder Immunmodulator fehlgeschlagen.

Sie finden das Fortbildungsportal der KBV im sicheren Netz der Kassenärztlichen Vereinigungen. Sollten Sie dafür noch keinen Anschluss haben, wenden Sie sich bitte an Ihre KV. Nähere Informationen finden Sie auch online unter http://www.kbv.de/html/sicheres_netz.php.

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse von GEMINI III für Woche 6

Endpunkt	Placebo n = 207	Vedolizumab n = 209
Klinisches Ansprechen		
Gesamt	47 (22,7 %); n = 207	82 (39,2 %) ¹ ; n = 209
Versagen von TNF- α -Antagonisten	35 (22,3 %); n = 157	62 (39,2 %) ² ; n = 158
TNF- α -Antagonisten naive Subgruppe	12 (24,0 %); n = 50	20 (39,2 %); n = 51
Klinische Remission		
Gesamt	25 (12,1 %); n = 207	40 (19,1 %) ³ ; n = 209
Versagen von TNF- α -Antagonisten	19 (12,1 %); n = 157	24 (15,2 %) ⁴ ; n = 158
TNF- α -Antagonisten naive Subgruppe	6 (12,0 %); n = 50	16 (31,4 %); n = 51

¹p = 0,0002; ²p = 0,001; ³p = 0,048; ⁴p = 0,433 jeweils für den Vergleich mit Placebo

In der GEMINI-III-Studie traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Placebo bei 8 % der Patienten und unter Vedolizumab bei 6 % auf. Nausea, Infektionen der oberen Atemwege, Arthralgien, Bauchschmerzen,

Stomatitis aphthosa, Erbrechen, Müdigkeit, Infektionen der Harnwege und Anämie traten unter Vedolizumab häufiger auf, Exazerbationen des MC, Pyrexie und Kopfschmerzen häufiger unter Placebo.

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (16)¹

□ Kontraindikationen

- 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 und Vorsichtsmaßnahmen

- 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 CU und MC 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.
- Unter Therapie mit einigen Integrin-Antagonisten wie Natalizumab und einigen systemischen Immunsuppressiva wurde 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.

□ Wechselwirkungen

- Es wurden keine Studien zur Erfassung von Interaktionen durchgeführt. Untersuchungen bei erwachsenen Patienten mit CU und MC 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.

Nebenwirkungen¹

sehr häufig (≥ 1/10)	Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Arthralgie
häufig (≥ 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 (≥ 1/1000, < 1/100)	Infektion der Atemwege , Vulvovaginalkandidose, Mundsoor, Follikulitis, Schmerzen und Reizungen an der Infusionsstelle, infusionsbedingte Reaktionen , Schüttelfrost, Kältegefühl

Hinweise zu besonderen Patientengruppen

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 Föten 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.

Literatur

- European Medicines Agency (EMA): Entyvio® - Vedolizumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002782/WC500168530.pdf. Stand: 16. Juni 2014.
- Scottish Medicines Consortium: Vedolizumab (Entyvio®): https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/vedolizumab_entyvio_FINAL_APRIL_2015_Updated_06.05.15_for_website.pdf. Date Advice Published: 10. April 2015.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Ulcerative colitis: management. NICE guidelines [CG 166]. Published date: June 2013.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Crohn's disease: management. NICE guidelines [CG 166]. Published date: October 2012; Last updated: May 2016.
- Dignass A, Preiss JC, Aust DE et al.: [Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011]. Z Gastroenterol 2011; 49: 1276-1341.
- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A et al.: Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. J Crohns Colitis 2012; 6: 991-1030.
- MacDermott R: Management of mild to moderate ulcerative colitis in adults: <http://www.uptodate.com>. UpToDate®: Topic 4051, Version 25.0. Update: 7 March 2016.
- Peppercorn M, Farrell R: Management of severe ulcerative colitis in adults: <http://www.uptodate.com>. UpToDate®: Topic 4068, Version 19.0. Update: 13 August 2014.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: CADTH Drug Expert Review Committee – Final Recommendation Vedolizumab (Entyvio – Takeda Canada Inc) Indication: Ulcerative Colitis: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0421_cdr_complete_Entyvio_Nov-2-15_e.pdf. Notice of final recommendation. 28 October 2015.
- Preiss JC, Bokemeyer B, Buhr HJ et al.: [Updated German clinical practice guideline on "Diagnosis and treatment of Crohn's disease" 2014]. Z Gastroenterol 2014; 52: 1431-1484.
- Dignass A, Van AG, Lindsay JO et al.: The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohns Colitis 2010; 4: 28-62.
- Farrell R, Peppercorn M: Overview of the medical management of severe or refractory Crohn disease in adults: <http://www.uptodate.com>. UpToDate®: Topic 162244069, Version 20.0. Update: 14 January 2016.
- Farrell R, Peppercorn M: Overview of the medical management of mild to moderate Crohn disease in adults: <http://www.uptodate.com>. UpToDate®: Topic 4069, Version 15.0. Update: 28 July 2016.
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung – Vedolizumab: <http://www.kbv.de/html/11714.php>.
- GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016. Berlin: DIMDI, 2016.
- Takeda Pharma GmbH: Fachinformation "Entyvio®". Stand: November 2015.
- Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P et al.: Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. Gastroenterology 2014; 147: 618-627.
- Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al.: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2013; 369: 699-710.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al.: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2013; 369: 711-721.

¹Fettgedruckte Nebenwirkungen: im Rahmen des Zulassungsverfahrens identifizierte Risiken (Evidenz für Zusammenhang zwischen Arzneimittel und Bestehen eines Risikos liegt vor) (1).