

# **B e o b a c h t u n g s p l a n**

## **Bedeutung der Darmsonographie zur Überwachung des Krankheitsverlaufes von Patienten mit Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa unter einer Behandlung mit Vedolizumab**

Akronym: **VedoSono**

UTN: **U1111-1204-1328**

DRKS: **DRKS00013220**

Version 1.1 vom 17.05.2018

### **Studienleiter:**

Prof. Dr. med. Torsten Kucharzik  
Chefarzt der Klinik für  
Allgemeine Innere Medizin  
und Gastroenterologie  
Klinikum Lüneburg  
Bögelstr. 1  
21339 Lüneburg



### **Studienzentrale:**

CED-Service GmbH  
Hopfenstraße 60  
24103 Kiel

**Studienkontakt: Sina Franzenburg**  
**s.franzenburg@kompetenznetz-ced.de**  
**Tel. +49 (0) 431 592957 5600**

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>Allgemeine Informationen</b>	<b>4</b>
1.1	Verantwortliche Personen, Institutionen und Gremien	4
1.2	Unterschriftenseite	5
1.3	Zusammenfassung (Synopsis)	6
1.5	Visitenplan	9
1.6	Abkürzungen / Akronyme	10
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>11</b>
2.1	Hintergrund	11
2.2	Rationale	11
<b>3</b>	<b>Studienziele</b>	<b>12</b>
<b>4</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>12</b>
<b>5</b>	<b>Evaluationskriterien</b>	<b>13</b>
5.1	Primäre Evaluationskriterien (Studienteil 1)	13
5.2	Primäre Evaluationskriterien (Studienteil 2)	13
5.3	Sekundäre Evaluationskriterien	14
5.4	Kriterien für das Ansprechen und Remission	14
5.5	Messung der Darmwanddicke	15
<b>6</b>	<b>Studienpopulation</b>	<b>15</b>
6.1	Einschlusskriterien für Patienten mit aktiver Krankheit (Studienteil 1)	15
6.2	Einschlusskriterien für Patienten in Remission (Studienteil 2)	15
6.3	Ausschlusskriterien für Patienten der Induktions- und Erhaltungsphase	15
6.4	Begründung der Einschluss- und Ausschlusskriterien	16
6.5	Vorbehandlung der Patienten	17
6.6	Teilnahme an mehreren klinischen Prüfungen	17
6.7	Erklärung zur Einbeziehung abhängiger Personen	17
6.8	Erklärung zur Einbeziehung besonderer Patientengruppen	17
6.9	Begründung der Geschlechterverteilung	17
6.10	Auswahl der Studienzentren	17
<b>7</b>	<b>Untersuchungen</b>	<b>18</b>
7.1	Untersuchungszeitpunkte	18
7.2	Zeitplan von Routineuntersuchungen	18
7.3	Untersuchungsmerkmale	19
7.3.1	Screening (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)	19
7.3.2	Alle Visiten (inkl. Baseline): Morbus Crohn	19
7.3.3	Alle Visiten (inkl. Baseline): Colitis ulcerosa	21
7.3.4	Studienende / -abbruch	23
<b>8</b>	<b>Dokumentation</b>	<b>23</b>
<b>9</b>	<b>Patientenidentifikation</b>	<b>23</b>
<b>10</b>	<b>Beginn der Studienteilnahme eines Patienten</b>	<b>24</b>
<b>11</b>	<b>Studienspezifische Interventionen</b>	<b>24</b>
<b>12</b>	<b>Beendigung der Studienteilnahme eines Patienten</b>	<b>24</b>
12.1	Reguläres Ende	24
12.2	Vorzeitiges Ende	24
<b>13</b>	<b>Studiendauer/Studienende</b>	<b>25</b>

13.1	Studiendauer .....	25
13.2	Vorzeitiges Schließen der gesamten Studie .....	25
13.3	Definition des Studienendes .....	25
<b>14</b>	<b>Sicherung der Datenqualität .....</b>	<b>25</b>
<b>15</b>	<b>Statistik.....</b>	<b>25</b>
15.1	Statistische Auswertung .....	25
15.2	Statistische Hypothesen.....	26
15.3	Planung des Stichprobenumfanges.....	27
15.4	Definition der Auswerte-Population .....	28
<b>16</b>	<b>Überwachung der Patientensicherheit .....</b>	<b>28</b>
16.1	Unerwünschte Ereignisse .....	28
16.2	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....	30
<b>17</b>	<b>Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung .....</b>	<b>31</b>
17.1	Qualitätskontrolle (Monitoring) .....	31
17.2	Qualitätssicherung (Audits) .....	31
<b>18</b>	<b>Ethische und regulative Aspekte.....</b>	<b>31</b>
18.1	Deklaration von Helsinki.....	31
18.2	Ethik-Kommission .....	32
18.3	Aufklärung und Einwilligung der Patienten .....	32
18.4	Versicherung der Studienteilnehmer .....	32
18.5	Gesetzliche Bestimmungen.....	32
18.6	Finanzierung .....	32
18.7	Potenzielle Interessenskonflikte .....	32
18.8	Aufwandsentschädigung für Patienten .....	32
18.9	Aufbewahrung der Studienunterlagen .....	33
18.10	Abschlussbericht und Publikationen.....	33
18.11	Vertragliche Verpflichtung .....	33
<b>19</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>34</b>
<b>20</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>36</b>

## 1 Allgemeine Informationen

### 1.1 Verantwortliche Personen, Institutionen und Gremien

Tel. Hotline:	+49 (0) 431 592957 5600
Studien-Mail:	a.koch@kompetenznetz-ced.de

#### **Studienzentrale/ Studienkoordination**

Institution: CED-Service GmbH  
Anschrift: Hopfenstraße 60  
24103 Kiel

#### **Studienleiter**

Name: Prof. Dr. med. Torsten Kucharzik  
Chefarzt der Klinik für Allgemeine Innere Medizin  
und Gastroenterologie  
Institution: Klinikum Lüneburg  
Klinik für Allgemeine Innere Medizin  
und Gastroenterologie  
Anschrift: Bögelstr. 1  
21339 Lüneburg  
Telefon: +49 (0) 4131 77240  
Fax: +49 (0) 4131 77245  
E-Mail: Torsten.Kucharzik@klinikum-lueneburg.de

#### **Statistik**

Name: Berit Wiebe  
Institution: Kompetenznetz Darmerkrankungen e.V.  
Anschrift: Hopfenstraße 60, 3. OG  
24103 Kiel  
Telefon: +49 (0) 179 9421529  
Fax: N.N.  
E-Mail: b.wiebe@kompetenznetz-ced.de

Die gesamte Liste aller verantwortlichen Personen, Institutionen und Gremien ist dem Anhang zu entnehmen.

## 1.2 Unterschriftenseite

**Studienleiter:**  
Prof. Dr. med.  
Torsten Kucharzik

Lüneburg, 22.05.2018

Ort, Datum



\_\_\_\_\_  
Unterschrift

**CED-Service GmbH:**  
Klaus Fitzke

Kiel, 22.05.2018

Ort, Datum



\_\_\_\_\_  
Unterschrift

**Statistik:**  
Berit Wiebe

Münster, 22.05.2018

Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

### 1.3 Zusammenfassung (Synopsis)

<b>Studientitel</b>	Bedeutung der Darmsonographie zur Überwachung des Krankheitsverlaufes von Patienten mit Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa unter einer Behandlung mit Vedolizumab
<b>Akronym</b>	VedoSono
<b>UTN</b>	U1111-1204-1328
<b>DRKS</b>	DRKS00013220
<b>Studienzentrale</b>	CED-Service GmbH Hopfenstraße 60 24103 Kiel
<b>Studienleiter</b>	Prof. Dr. med. Torsten Kucharzik
<b>Studienart</b>	Nicht-Interventionelle Studie
<b>Studienziel</b>	Studienziel ist die Erweiterung von Erkenntnissen zum Therapieverlauf bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa unter der Bedingung der routinemäßigen Anwendung von Vedolizumab. Die Studie soll klären, ob die Sonographie eine geeignete Methode zur Überwachung des Krankheitsverlaufes darstellt, um die Anzahl der aufwändigen und kostenintensiven Darmspiegelungen auf ein notwendiges Maß zu reduzieren.
<b>Studiendesign</b>	Prospektive unkontrollierte Beobachtungsstudie
<b>Primäre Zielkriterien</b>	<p>Statistische Evaluation</p> <ol style="list-style-type: none"><li>des Anteils von Morbus Crohn Patienten <b>mit</b> einer Reduktion der Darmwanddicke von <math>\geq 25\%</math> in Woche 14 bzw. Woche 22 im Vergleich zum Ausgangswert in Baseline der Induktionsphase (ja/nein) mit</li><li>dem Anteil von Morbus Crohn Patienten <b>ohne</b> einer Reduktion der Darmwanddicke von <math>\geq 25\%</math> in Woche 14 bzw. Woche 22 im Vergleich zum Ausgangswert in Baseline der Induktionsphase (ja/nein), welche nach 14 Wochen (Ende der Induktionstherapie) bzw. 22 Wochen auf Vedolizumab angesprochen haben im Vergleich zu denen, die nicht angesprochen haben.</li></ol> <p>Statistische Evaluation</p> <ol style="list-style-type: none"><li>des Anteils von Colitis ulcerosa Patienten <b>mit</b> einer Reduktion der Darmwanddicke von <math>\geq 25\%</math> in Woche 14 bzw. Woche 22 im Vergleich zum Ausgangswert in Baseline der Induktionsphase (ja/nein) mit</li><li>dem Anteil von Colitis ulcerosa Patienten <b>ohne</b> einer Reduktion der Darmwanddicke von <math>\geq 25\%</math> in Woche 14 bzw. Woche 22 im Vergleich zum Ausgangswert in Baseline der Induktionsphase (ja/nein), welche nach 14 Wochen (Ende der Induktionstherapie) bzw. 22 Wochen auf Vedolizumab klinisch angesprochen haben im Vergleich zu denen, die nicht angesprochen haben.</li></ol>

#### Statistische Evaluation

- a. des Anteils von Morbus Crohn Patienten **mit** einer Zunahme der Darmwanddicke von  $\geq 25\%$  innerhalb eines beliebigen Zeitpunktes in der Erhaltungsphase im Vergleich zum Ausgangswert in Baseline der Remission (ja/nein) mit
- b. dem Anteil von Morbus Crohn Patienten **ohne** Zunahme der Darmwanddicke von  $\geq 25\%$  innerhalb eines beliebigen Zeitpunktes in der Erhaltungsphase im Vergleich zum Ausgangswert in Baseline der Remission (ja/nein).

welche nach 14 Wochen (Ende der Induktionstherapie) bzw. 22 Wochen auf Vedolizumab angesprochen haben und in der Remission zum späteren Zeitpunkt einen Rückfall erlitten haben im Vergleich zu denen, die keinen Rückfall erlitten haben.

#### Statistische Evaluation

- a. des Anteils von Colitis ulcerosa Patienten **mit** einer Zunahme der Darmwanddicke von  $\geq 25\%$  innerhalb eines beliebigen Zeitpunktes in der Erhaltungsphase im Vergleich zum Ausgangswert in Baseline der Remission (ja/nein) mit
- b. dem Anteil von Colitis ulcerosa Patienten **ohne** Zunahme der Darmwanddicke von  $\geq 25\%$  innerhalb eines beliebigen Zeitpunktes in der Erhaltungsphase im Vergleich zum Ausgangswert in Baseline der Remission (ja/nein).

welche nach 14 Wochen (Ende der Induktionstherapie) bzw. 22 Wochen auf Vedolizumab angesprochen haben und in der Remission zum späteren Zeitpunkt einen Rückfall erlitten haben im Vergleich zu denen, die keinen Rückfall erlitten haben.

#### Fallzahl

86 auswertbare Patienten  
100 einzuschließende Patienten (50 MC, 50 CU)

#### Visiten

Es sind insgesamt 10 Visiten vorgesehen:  
Aktive Krankheit Beobachtungswoche: Woche 0, 2, 6, 14, 22  
Remission Beobachtungswoche: Woche 8, 16, 24, 40, 56 (Ende der Induktionsphase in Woche 14 ist gleich der Baseline Visite der Remissionsphase)  
Falls in Woche 14 die klinische Remission nicht erreicht wird, kann eine weitere Visite (Woche 22) zur Nachbeobachtung durchgeführt werden, sofern der Patient weiter mit Vedolizumab behandelt wird. Die Woche 22 entspricht der Woche 8 im Studienteil 2.

#### Einschlusskriterien für Patienten mit aktiver Krankheit (Studienteil 1)

1. Gesicherte Diagnose eines Morbus Crohn (aktive Krankheit):
  - a. HBI  $\geq 7$  **und**
  - b. sonographische Zeichen aktiver Entzündung: Darmwanddicke  $> 3,0$  mm (Colon) oder  $> 2,0$  mm (terminales Ileum)

#### ODER

- Gesicherte Diagnose einer Colitis ulcerosa (aktive Krankheit):
- a. SCCAI  $\geq 5$  **und**
  - b. sonographische Zeichen aktiver Entzündung: Darmwanddicke  $> 3,0$  mm (Colon)

	<ol style="list-style-type: none"><li>2. Studienunabhängige Therapie mit Vedolizumab entsprechend ärztlicher Praxis</li><li>3. Alter 18 bis 65 Jahre</li><li>4. Ausreichende Kommunikationsfähigkeit in der deutschen Sprache</li><li>5. Patient muss in der Lage sein Wesen, Bedeutung und Tragweite dieser Studie zu erkennen und seinen Willen hiernach auszurichten</li></ol>
<b>Einschlusskriterien für Patienten in Remission (Studienteil 2)</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Gesicherte Diagnose eines Morbus Crohn (Remission): HBI <math>\leq</math> 4</li></ol> <p><b>ODER</b></p> <p>Gesicherte Diagnose einer Colitis ulcerosa (Remission): SCCAI <math>\leq</math> 5</p> <ol style="list-style-type: none"><li>2. Studienunabhängige Therapie mit Vedolizumab entsprechend ärztlicher Praxis</li><li>3. Alter 18 bis 65 Jahre</li><li>4. Ausreichende Kommunikationsfähigkeit in der deutschen Sprache</li><li>5. Patient muss in der Lage sein Wesen, Bedeutung und Tragweite dieser Studie zu erkennen und seinen Willen hiernach auszurichten</li></ol>
<b>Ausschlusskriterien</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Schwangerschaft oder Stillzeit</li><li>2. Therapie mit Vedolizumab außerhalb der Zulassung</li><li>3. Kontraindikation gegen eine Behandlung mit Vedolizumab (sec.reg. FI)</li><li>4. Ausgeprägte symptomatische Strikturen ohne Zeichen von Durchblutung</li><li>5. Ileostoma oder ileoanalem Pouch</li><li>6. Infektiöse Colitis (z.B. Clostridium difficile Colitis, Cytomegalovirus Colitis)</li><li>7. Adipositas <math>\geq</math> Grad I (BMI<math>&gt;</math>30) (insuffiziente, sonographische Darmwanddarstellung)</li><li>8. Colitis ulcerosa: Proktitis Morbus Crohn: Befall des oberen GI-Traktes (Ösophagus, Magen)</li><li>9. Teilnahme an einer Interventionsstudie innerhalb der letzten 30 Tage vor Therapiebeginn</li><li>10. Sonstige medizinische Gründe</li></ol>
<b>Studiendauer (geplant)</b>	Rekrutierungsdauer: 12 Monate mit Option der Verlängerung um weitere 6 Monate Beobachtungsdauer: 22 Wochen (Studienteil 1: aktive Krankheit) Im Falle des Nicht-Eintretens der klinischen Remission in Woche 14, Nachbeobachtung in Woche 22 (Studienteil 1: aktive Krankheit) 56 Wochen (Studienteil 2: Remission)



## 1.5 Visitenplan

Die Studienvisiten sind nicht definiert. Siehe Kapitel 7.

<b>Studienteil 1 (aktive Krankheit)</b>									
<b>Beobachtungswoche</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>14</b>	<b>22</b>				
<b>Visiten</b>	<b>BL aK</b>	<b>W02 aK</b>	<b>W06 aK</b>	<b>W14 aK</b>	<b>W22 aK</b>				
<b>Studienteil 2 (Remission)</b>									
<b>Beobachtungswoche</b>				<b>0</b>	<b>8</b>	<b>16</b>	<b>24</b>	<b>40</b>	<b>56</b>
<b>Visiten</b>				<b>BL R</b>	<b>W08 R</b>	<b>W16 R</b>	<b>W24 R</b>	<b>W40 R</b>	<b>W56 R</b>
Laufende Nummer	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Zeitplan der Routineuntersuchungen</b>									
Darmsonographie	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Duplexsonographie	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Kontrastmittelsonographie	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)
Calprotectin	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Ileokoloskopie	(x)			(x)					(x)
<b>Morbus Crohn und Colitis ulcerosa</b>									
Angaben zur Person	x								
Einschluss- Ausschlusskriterien	x								
Angaben zur Erkrankung	x								
Aktuelle Medikation	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Labor	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Krankheitsaktivität	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Darmsonographie	x	x	x	x	x	x	x	x	x
AE-Bogen	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Studienende / -abbruch		(x)	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)
<b>Morbus Crohn</b>									
SES-CD	x	x	x	x	x	x	x	x	x
HBI	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Colitis ulcerosa</b>									
SCCAI	x	x	x	x	x	x	x	x	x
MAYO-Score	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Verfahren in Klammern sind optional

BL = Baseline

W = Woche

aK = aktive Krankheit

R = Remission

## 1.6 Abkürzungen / Akronyme

AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMG	Arzneimittelgesetz
AWB	Anwendungsbeobachtung
bzw.	beziehungsweise
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CRF	Case Report Form
CU	Colitis ulcerosa
CRP	C-reaktives Protein
FI	Fachinformation
HBI	Harvey-Bradshaw-Index
MC	Morbus Crohn
NIS	Nicht interventionelle Studie
RDE	Remote Data Entry
Sc	Screening
SCCAI	Simple Clinical Colitis Activity Index
sec.reg.	secundum regulam (der Vorschrift entsprechend)

## 2 Einleitung

### 2.1 Hintergrund

Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa gehören zur Gruppe der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) mit einem chronisch rezidivierenden Krankheitsverlauf. Die Behandlung von Patienten mit CED erfolgt gewöhnlich durch die Beobachtung von klinischen Parametern oder durch invasive Verfahren wie die Ileokoloskopie. Ein ausschließlich durch klinische Parameter geführtes Krankheitsmonitoring beinhaltet das Risiko einer Krankheitsprogression, da die subklinische Krankheitsaktivität einen Krankheitsverlauf mit Komplikationen einleiten könnte. Auch wenn die Ileokoloskopie den aktuellen Gold-Standard in der Krankheitsbeobachtung bei CED darstellt, zeigt diese Methode mehrere Einschränkungen. Sie ist invasiv, zeit- und kostenaufwendig und beinhaltet das Risiko von Komplikationen. Außerdem ist die Ileokoloskopie bei Morbus-Crohn-Patienten nur zur Festlegung des Status der mukosalen Entzündung geeignet, und nicht für die transmurale Aktivität der Krankheit.

### 2.2 Rationale

Es konnte nachweislich festgestellt werden, dass die Hochfrequenz-Darmsonographie ein nützliches Tool für die primäre Diagnostik und das Monitoring von Patienten mit Morbus Crohn (MC) und Colitis Ulcerosa (CU) darstellt, da diese Darmwandalterationen während der aktiven Entzündungsphase früh und mit hoher Empfindlichkeit [1, 2, 3, 6, 7] erkennt. Die Hochfrequenz-Darmsonographie hat den Vorteil, dass die transmurale Krankheitsaktivität bei Morbus-Crohn-Patienten erkannt und beobachtet werden kann [8]. Es wurde gezeigt, dass die Hochfrequenz-Darmsonographie eine hohe Auswirkung auf die Entscheidung der Therapieverfahren für Morbus Crohn Patienten hat [10].

Vedolizumab wurde als nützlich für Patienten mit aktivem MC und aktiver CU für die Einleitung und Erhaltung der klinischen Remission der Krankheit [4, 5] getestet. Da ein Nichtansprechen auf Biologika inklusive Vedolizumab, sowie der Rückfall oder eine sekundäre Non-Response im Laufe der Therapie eine Herausforderung in der Behandlung von CED bleibt, wäre es hilfreich, ein einfaches und nichtinvasives Verfahren zur Entscheidungsfindung in solchen klinischen Situationen zu haben.

Pilotstudien haben zeigen können, dass die transabdominale Sonographie die Fähigkeit besitzt, das Therapieansprechen auf Vedolizumab schon ab 14 Wochen nach Behandlungsinduktion anhand von Merkmalen wie der Reduzierung der Darmwanddicke, der Flussraten bei farbcodierter Dopplersonographie und deren Anzahl zu prognostizieren.

Die Darmwandsonographie stellt mittlerweile ein Standardverfahren dar und ein sich leicht anzeigendes, anzuwendendes sowie ein nichtinvasives Verfahren, welches bereits in den meisten deutschen CED-Zentren eingesetzt wird [9].

Die Detektionsrate der Sonographiebefunde bei einem aktiven MC erreicht annähernd 100%. Deshalb können alle an einem aktiven MC erkrankten Patienten eingeschlossen werden, welche eine Indikation auf eine Behandlung mit Vedolizumab haben.

Bei Patienten mit einer aktiven CU liegt die Detektionsrate durch Sonographie zwischen 53% und 84% gemäß der Literatur [14, 15]. Aus diesem Grund werden nur Patienten mit aktiver CU und erhöhter Darmwanddicke in die Studie eingeschlossen.

Während der Induktionsphase werden alle Patienten mit aktiver Krankheit mit einer Vedolizumab-Dosierung gemäß klinischer Indikation und Leitlinien behandelt. Basierend auf der Literatur zu Echtzeitpatienten wird hier vermutet, dass rund 30-35% der Patienten bei Woche 14 in eine klinische Remission eintreten [16].

Klinische Rückfälle während der Erhaltungsphase von 56 Wochen werden bei ca. 10-15% der Patienten vermutet.

### 3 Studienziele

#### Primäres Studienziel

Studienziel ist die Erweiterung von Erkenntnissen zum Therapieverlauf bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa unter der Bedingung der routinemäßigen Anwendung von Vedolizumab. Die Studie soll klären, ob die Darmsonographie eine geeignete Methode zur Überwachung des Krankheitsverlaufes darstellt, um die Anzahl der aufwendigen und kostenintensiven Darmspiegelungen auf ein notwendiges Maß zu reduzieren.

Um diese Frage zu beantworten werden folgende sekundäre Studienziele definiert:

#### Sekundäre Studienziele

1. **Induktionsphase:** Es soll geklärt werden, ob Parameter der Darmsonographie das transmurale Ansprechen während der Induktionstherapie mit Vedolizumab bei an Morbus Crohn oder Colitis Ulcerosa erkrankten Patienten aufzeigen.
2. **Erhaltungsphase:** Es soll geklärt werden, ob Veränderungen von Parametern, die in der Darmsonographie erfasst werden, einer klinischen Krankheitsaktivierung bei Patienten in klinischer Remission unter Erhaltungstherapie mit Vedolizumab vorausgehen und damit diese vorhersagen könnten.

### 4 Studiendesign

Es handelt sich um eine Studie, die den Anforderungen des Arzneimittelgesetzes (AMG) unterliegt und entsprechend AMG §4, Abs. 23, Satz 3 nicht-interventionell ist (NIS).

Diese Studie ist angelegt als eine:

- prospektive,
- prolektive,
- einarmige,
- indikationsstratifizierte (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa),
- multizentrische,
- nicht-interventionelle Beobachtungsstudie
- ohne Zwischenauswertung mit einer
- Fallzahl von 86 auswertbaren Patienten (100 einzuschließenden) (50 Patienten mit Morbus Crohn und 50 Patienten mit Colitis ulcerosa).

Die Studie besteht aus 2 Studienteilen:

1. Studienteil (Induktionsphase): Patienten mit aktiver Krankheit und Darmwandalterationen;
2. Studienteil (Erhaltungsphase): Patienten in klinischer Remission;

Patienten aus dem 1. Studienteil sollen in den 2. Studienteil übernommen werden.

Für die Erhaltungsphase dieser Studie werden Patienten in klinischer Remission unter Erhaltungstherapie mit Vedolizumab eingeschlossen. Da nicht alle in die Induktionsphase dieser Studie eingeschlossenen Patienten in klinische Remission bei Woche 14 eintreten werden, werden ebenfalls andere Patienten in stabiler klinischer Remission mit Vedolizumab in die Studie eingeschlossen. Die Patienten, die in Woche 14 nicht in die klinische Remission eingetreten sind und weiterhin mit Vedolizumab therapiert werden, können in Woche 22 (Studienteil 1: aktive Krankheit) nachbeobachtet werden. Dies entspricht der Woche 8 in Studienteil 2.

#### Diskussion

Bei dieser Studie wurde ein prospektiver Studienansatz gewählt, da basierend auf den Daten von Zwischenvisiten die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Reaktion zu einem späteren Zeitpunkt berechnet werden soll. Um diese Frage zu klären bedarf es einer einzigen

Studienkohorte, welche entsprechend der beiden Indikationen (MC und CU) stratifiziert wird. Der Vergleich von strukturgleichen Gruppen ist nicht notwendig. Um eine höhere Repräsentativität der Studienaussage für die Grundgesamtheit zu erreichen, wird die Studie deutschlandweit, multizentrisch mit speziell dafür ausgewählten Studienzentren durchgeführt. Die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung folgt dabei nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis. Dieser nicht-interventionelle Ansatz soll die Repräsentativität der Studienaussage für den ärztlichen Alltag stärken, da keine Streuungsreduktion der Zielparameter durch experimentelle Ansätze erfolgt.

## 5 Evaluationskriterien

### 5.1 Primäre Evaluationskriterien (Studienteil 1)

Für den ersten Studienteil wurden 2 primäre Zielkriterien definiert:  
Das erste für Patienten mit Morbus Crohn.  
Das zweite für Patienten mit Colitis ulcerosa.

#### 1. Primäre Evaluationskriterium

Statistische Evaluation

- a. des Anteils von Morbus Crohn Patienten **mit** einer Reduktion der Darmwanddicke von  $\geq 25\%$  in Woche 14 bzw. Woche 22 im Vergleich zum Ausgangswert in Baseline der Induktionsphase (ja/nein) mit
- b. dem Anteil von Morbus Crohn Patienten **ohne** einer Reduktion der Darmwanddicke von  $\geq 25\%$  in Woche 14 bzw. Woche 22 im Vergleich zum Ausgangswert in Baseline der Induktionsphase (ja/nein),

welche nach 14 Wochen (Ende der Induktionstherapie) bzw. 22 Wochen auf Vedolizumab angesprochen haben im Vergleich zu denen, die nicht angesprochen haben.

#### 2. Primäre Evaluationskriterium

Statistische Evaluation

- a. des Anteils von Colitis ulcerosa Patienten **mit** einer Reduktion der Darmwanddicke von  $\geq 25\%$  in Woche 14 bzw. Woche 22 im Vergleich zum Ausgangswert in Baseline der Induktionsphase (ja/nein) mit
- b. dem Anteil von Colitis ulcerosa Patienten **ohne** einer Reduktion der Darmwanddicke von  $\geq 25\%$  in Woche 14 bzw. Woche 22 im Vergleich zum Ausgangswert in Baseline der Induktionsphase (ja/nein),

welche nach 14 Wochen (Ende der Induktionstherapie) bzw. 22 Wochen auf Vedolizumab klinisch angesprochen haben im Vergleich zu denen, die nicht angesprochen haben.

Die Definition des „klinischen Ansprechens“ ist dem Kapitel „Kriterien für das Ansprechen und Remission“ zu entnehmen.

### 5.2 Primäre Evaluationskriterien (Studienteil 2)

Für den zweiten Studienteil wurden 2 primäre Zielkriterien definiert:  
Das erste für Patienten mit Morbus Crohn.  
Das zweite für Patienten mit Colitis ulcerosa.

#### 1. Primäre Evaluationskriterium

Statistische Evaluation

- a. des Anteils von Morbus Crohn Patienten **mit** einer Zunahme der Darmwanddicke von  $\geq 25\%$  innerhalb eines beliebigen Zeitpunktes in der Erhaltungsphase im Vergleich zum Ausgangswert in Baseline der Remission (ja/nein) mit

- b. dem Anteil von Morbus Crohn Patienten **ohne** Zunahme der Darmwanddicke von  $\geq 25\%$  innerhalb eines beliebigen Zeitpunktes in der Erhaltungsphase im Vergleich zum Ausgangswert in Baseline der Remission (ja/nein).  
welche nach 14 Wochen (Ende der Induktionstherapie) bzw. 22 Wochen auf Vedolizumab angesprochen haben und in der Remission zum späteren Zeitpunkt einen Rückfall erlitten haben im Vergleich zu denen, die keinen Rückfall erlitten haben.

## 2. Primäre Evaluationskriterium

### Statistische Evaluation

- a. des Anteils von Colitis ulcerosa Patienten **mit** einer Zunahme der Darmwanddicke von  $\geq 25\%$  innerhalb eines beliebigen Zeitpunktes in der Erhaltungsphase im Vergleich zum Ausgangswert in Baseline der Remission (ja/nein) mit
- b. dem Anteil von Colitis ulcerosa Patienten **ohne** Zunahme der Darmwanddicke von  $\geq 25\%$  innerhalb eines beliebigen Zeitpunktes in der Erhaltungsphase im Vergleich zum Ausgangswert in Baseline der Remission (ja/nein).  
welche nach 14 Wochen (Ende der Induktionstherapie) bzw. 22 Wochen auf Vedolizumab angesprochen haben und in der Remission zum späteren Zeitpunkt einen Rückfall erlitten haben im Vergleich zu denen, die keinen Rückfall erlitten haben.

Die Definition des „klinischen Ansprechens“ ist dem Kapitel 5.4 „Kriterien für das Ansprechen und Remission“ zu entnehmen.

## 5.3 Sekundäre Evaluationskriterien

Analog zu der Formulierung des primären Zielkriteriums sollen sämtliche Parameter der Darmsonographie untersucht werden:

1. Getrennt für Mukosa und Submukosa (nur für die Colitis ulcerosa, nicht bei Morbus Crohn)
2. Getrennt für die einzelnen Darmabschnitte

Des Weiteren soll untersucht werden:

1. Korrelation zwischen Parametern der Darmsonographie und den klinischen Parametern;
2. Korrelation zwischen Parametern der Darmsonographie und den endoskopischen Parametern;
3. Korrelation zwischen Calprotectin und klinischem Rückfall in der Erhaltungsphase;
4. Korrelation zwischen CRP und klinischem Rückfall in der Erhaltungsphase;
5. Häufigkeiten eingetretener unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW).

Sämtliche Variablen werden deskriptiv zusammenhängend im Verlauf dargestellt.

## 5.4 Kriterien für das Ansprechen und Remission

Effekte	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn
Klinisches Ansprechen	Rückgang des SCCAI um mindestens 3 Punkte	Rückgang des HBI um mindestens 3 Punkte
Klinische Remission	SCCAI < 5	HBI $\leq 4$
Steroidfreie klinische Remission	SCCAI < 5 (steroidfrei)	HBI $\leq 4$ (steroidfrei)
Klinisches Rezidiv	SCCAI $\geq 5$	HBI $\geq 5$
Sonographisches Ansprechen	Abnahme der Darmwanddicke von $\geq 25\%$	Abnahme der Darmwanddicke von $\geq 25\%$

## 5.5 Messung der Darmwanddicke

Die Ausmessung der Darmwanddicke erfolgt grundsätzlich mit dem **Linearschallkopf** (auch in den Verlaufsvisiten). Die übrigen Bestimmungen können grundsätzlich auch mit dem Konvexschallkopf durchgeführt werden.

Die Darmwanddicke wird für die Quer- und Längsschnitte des am stärksten befallenen Teiles jedes Darmsegmentes festgestellt (Mittelwert aus zwei Quer- und zwei Längsschnitten). Der am stärksten befallene Teil der Darmwand des meist befallenen Darmsegmentes wird zur Feststellung des Sonographie-Befundes bei MC sowie bei CU in der Verlaufsbeurteilung benutzt.

## 6 Studienpopulation

### 6.1 Einschlusskriterien für Patienten mit aktiver Krankheit (Studienteil 1)

1. Gesicherte Diagnose eines Morbus Crohn (aktive Krankheit):
  - a. HBI  $\geq 7$  **und**
  - b. sonographische Zeichen aktiver Entzündung: Darmwanddicke  $> 3,0$  mm (Colon) oder  $> 2,0$  mm (terminales Ileum)

#### ODER

- Gesicherte Diagnose einer Colitis ulcerosa (aktive Krankheit):
- a. SCCAI  $\geq 5$  **und**
  - b. sonographische Zeichen aktiver Entzündung: Darmwanddicke  $> 3,0$  mm (Colon)
2. Studienunabhängige Therapie mit Vedolizumab entsprechend ärztlicher Praxis
  3. Alter 18 bis 65 Jahre
  4. Ausreichende Kommunikationsfähigkeit in der deutschen Sprache
  5. Patient muss in der Lage sein Wesen, Bedeutung und Tragweite dieser Studie zu erkennen und seinen Willen hiernach auszurichten

### 6.2 Einschlusskriterien für Patienten in Remission (Studienteil 2)

Patienten aus dem 1. Studienteil sollen in den 2. Studienteil übernommen werden. Drop outs werden ersetzt.

1. Gesicherte Diagnose eines Morbus Crohn (Remission): HBI  $\leq 4$

#### ODER

- Gesicherte Diagnose einer Colitis ulcerosa (Remission): SCCAI  $\leq 5$
2. Studienunabhängige Therapie mit Vedolizumab entsprechend ärztlicher Praxis
  3. Alter 18 bis 65 Jahre
  4. Ausreichende Kommunikationsfähigkeit in der deutschen Sprache
  5. Patient muss in der Lage sein Wesen, Bedeutung und Tragweite dieser Studie zu erkennen und seinen Willen hiernach auszurichten

### 6.3 Ausschlusskriterien für Patienten der Induktions- und Erhaltungsphase

1. Schwangerschaft oder Stillzeit
2. Therapie mit Vedolizumab außerhalb der Zulassung
3. Kontraindikation gegen eine Behandlung mit Vedolizumab (sec.reg. FI)
4. Ausgeprägte symptomatische Strikturen ohne Zeichen von Durchblutung
5. Ileostoma oder ileoanalem Pouch
6. Infektiöse Colitis (z.B. Clostridium difficile Colitis, Cytomegalovirus Colitis)

7. Adipositas  $\geq$  Grad I (BMI>30) (insuffiziente, sonographische Darmwanddarstellung)
8. Colitis ulcerosa: Proktitis  
Morbus Crohn: Befall des oberen GI-Traktes (Ösophagus, Magen)
9. Teilnahme an einer Interventionsstudie innerhalb der letzten 30 Tage vor Therapiebeginn
10. Sonstige medizinische Gründe

## 6.4 Begründung der Einschluss- und Ausschlusskriterien

### Alterseinschränkung

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vedolizumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor. Daher werden ausschließlich Patienten im Alter von  $\geq$  18 Jahren eingeschlossen.

Die obere Altersgrenze von 65 Jahren wurde gewählt, da im höheren Alter aufgrund von Multimorbiditäten Überlagerungen von Effekten auftreten können.

### Schwangerschaft

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

Tierexperimentelle Studien ergaben jedoch keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Trotzdem soll eine zuverlässige Schwangerschaftsverhütung gewährleistet werden.

Als zuverlässig gelten Verhütungsmethoden mit einem Pearl Index  $<$  1.

Hierzu gehören zum Beispiel:

- Kupferkette
- Pille
- Verhütungsstäbchen
- Neue Minipille mit Desogestrel
- Hormonspirale
- Symptothermale Methode (Rötzer-Methode)
- Vaginalring
- Verhütungspflaster
- Sterilisation der Frau
- Sterilisation des Mannes

Sollte ein Prüfarzt dennoch von einer Schwangerschaft erfahren, muss er diese unverzüglich auf dem Formular „SAE“ melden. (siehe entsprechendes Kapitel).

### Stillzeit

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

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Vedolizumab in die Milch übergeht. Da mütterliche Antikörper (IgG) in die Muttermilch übergehen, wird empfohlen, entweder das Stillen 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.

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Analysen deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung von Kortikosteroiden, Immunmodulatoren und Aminosalizylaten keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Vedolizumab hatten. Die Wirkung von Vedolizumab auf die Pharmakokinetik von häufig gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln wurde nicht untersucht.

### Risikofaktoren/Kontraindikationen

Krankheiten und Beschwerden, bei denen bekannt ist, dass sie bei der gleichzeitigen Gabe von Vedolizumab eine negative Auswirkung auf den Gesundheitsstatus des Studienpatienten



haben könnten, sollten entsprechend den Angaben in der Fachinformation ausgeschlossen werden.

## **6.5 Vorbehandlung der Patienten**

Es wird davon ausgegangen, dass einige Patienten bereits vorbehandelt wurden. Aus diesem Grund werden sämtliche Vorbehandlungen als mögliche Einflussfaktoren im Dokumentationsbogen erfasst.

## **6.6 Teilnahme an mehreren klinischen Prüfungen**

Die Ausschlusskriterien verhindern die Teilnahme eines Patienten, der innerhalb der letzten 30 Tage an einer anderen klinischen Prüfung teilgenommen hat oder aktuell an einer anderen klinischen Prüfung teilnimmt. Potenzielle Studienkandidaten werden im Aufklärungsgespräch über mögliche, unkontrollierbare Gesundheitsrisiken sowie mögliche Verfälschungen von Studienergebnissen aufgeklärt. Zudem soll verhindert werden, dass der Charakter dieser Anwendungsbeobachtung durch studienspezifische Interventionen anderer Studien beeinflusst wird.

## **6.7 Erklärung zur Einbeziehung abhängiger Personen**

Im Rahmen des Patientenscreenings wird überprüft, ob die potenziellen Studienkandidaten in irgendeiner Weise vom Prüfarzt, Studienleiter oder einer bei der Studiendurchführung beteiligten Institution abhängig sind (z.B. Verwandte, Mitarbeiter). Sollte eine Abhängigkeit vermutet werden erfolgt kein Studieneinschluss.

## **6.8 Erklärung zur Einbeziehung besonderer Patientengruppen**

Personen, die unter § 40 Abs. 4 und § 41 Abs. 2 und 3 fallen sind von der Einbeziehung in diese klinische Studie ausgeschlossen.

## **6.9 Begründung der Geschlechterverteilung**

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa treten geschlechterunspezifisch auf. Es wird somit ein in etwa ausgeglichenes Geschlechterverhältnis von männlichen zu weiblichen Studienpatienten erwartet. Eine Selektion nach Geschlecht beim Studieneinschluss findet nicht statt. Es gab bisher keine für die Studie klinisch relevanten Unterschiede bei Parametern der Darmsonographie zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

## **6.10 Auswahl der Studienzentren**

Die Studienzentren kommen aus der German Inflammatory Bowel Diseases Study Group (GISG) und wurden entsprechend ihrem Indikationsschwerpunkt und der Erfahrung bei der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ausgesucht. Mit der Unterzeichnung des Studienarztvertrags bestätigt jedes ausgewählte Studienzentrum, dass erforderliche Qualifikationsnachweise vorhanden sind und die Einhaltung des Datenschutzes sowie gesetzliche Vorschriften bei der Durchführung der vorliegenden Beobachtungsstudie gewährleistet werden.

Eine Liste sämtlicher Studienzentren ist der Anlage zu entnehmen.

## 7 Untersuchungen

### 7.1 Untersuchungszeitpunkte

Es gibt keine definierten Studienvsiten. Im Rahmen der Studie werden klinische und laborchemische Daten dokumentiert, die auch im Rahmen der regulären Versorgung erhoben werden. Diese Daten werden nach Möglichkeit zu den folgenden Beobachtungswochen erhoben:

Studienteil 1 (aktive Krankheit)		Studienteil 2 (Remission)	
Kürzel	Woche	Kürzel	Woche
BLaK	Woche 0 (Baseline)		
W02aK	Woche 2		
W06aK	Woche 6		
W14aK	Woche 14	BLR	Woche 0 (Baseline)
W22aK	Woche 22	W08R	Woche 8
		W16R	Woche 16
		W24R	Woche 24
		W40R	Woche 40
		W56R	Woche 56

Dokumentationsabweichungen von +/- 5 Tagen sind studienkonform.

Durch Verkürzung bzw. Verlängerung des Abstandes zur nächsten Untersuchung kann die Verschiebung wieder ausgeglichen werden, damit der Untersuchungsrythmus beibehalten wird. Wenn kürzere Infusionsintervalle in der Vedolizumab-Behandlung für individuelle Patienten gewählt wurden, wird die Evaluierung der Parameter entsprechend angepasst.

### 7.2 Zeitplan von Routineuntersuchungen

Studienteil 1 (aktive Krankheit)									
Beobachtungswoche	0	2	6	14	22				
Visiten	BL aK	W02 aK	W06 aK	W14 aK	W22 aK				
Studienteil 2 (Remission)									
Beobachtungswoche				0	8	16	24	40	56
Visiten				BL R	W08 R	W16 R	W24 R	W40 R	W56 R
Laufende Nummer	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Zeitplan der Routineuntersuchungen									
Darmsonographie	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Duplexsonographie	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Kontrastmittelsonographie	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)
Calprotectin	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Ileokoloskopie	(x)			(x)					(x)

Verfahren in Klammern sind optional

BL = Baseline

W = Woche

aK = aktive Krankheit

R = Remission

### 7.3 Untersuchungsmerkmale

Die Erstellung der Dokumentationsbögen erfolgt in Anlehnung an die folgenden Listen:

#### 7.3.1 Screening (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)

<b>Merkmal</b>	<b>Merkmalsausprägung</b>
Screening Datum	Datum
Datum der Einwilligung	Datum
<b>Angaben zur Person</b>	
Geburtsdatum	Monat/Jahr
Geschlecht	weiblich/männlich
Körpergröße	Wert
Körpergewicht	Wert
Raucherstatus	Raucher Ex-Raucher Nicht-Raucher
<b>Einschluss- Ausschlusskriterien</b>	
<b>Angaben zur Erkrankung</b>	
Erstdiagnose	Monat/Jahr
Erste Symptome	Monat/Jahr
Dauer akuter Symptome (in Tagen)	Wert
Montreal-Klassifikation	
<b>Historische Medikation</b>	

#### 7.3.2 Alle Visiten (inkl. Baseline): Morbus Crohn

<b>Merkmal</b>	<b>Merkmalsausprägung</b>
<b>Aktuelle Medikation</b>	
Vedolizumab	ja/nein Dosis Beginn/Ende (Monat/Jahr)
Aminosalicylate	ja/nein Dosis Beginn/Ende (Monat/Jahr)
Budesonid	ja/nein Dosis Beginn/Ende (Monat/Jahr)
Systemische Kortikosteroide	ja/nein Dosis Beginn/Ende (Monat/Jahr)
Sonstige	ja/nein Name Dosis Beginn/Ende (Monat/Jahr)
<b>Labor</b>	
Hämoglobin	Wert
CRP	Wert
Leukozyten	Wert
Thrombozyten	Wert
Calprotectin	Wert
<b>SES-CD</b>	
<b>HBI</b>	

<b>Merkmal</b>	<b>Merkmalsausprägung</b>
<b>Darmsonographie</b>	
Sonographie-Gerät	
Ultraschallkopf konvex	
Ultraschallkopf linear	
Patient nüchtern?	< 4 Stunden / > 4 Stunden
Am meisten befallenes Darmwandsegment	Colon sigmoideum Colon descendens Colon transversum Colon ascendens Caecum
Colon sigmoideum:	
Wanddicke (Gesamt)	Wert
Colon descendens:	
Wanddicke (Gesamt)	Wert
Colon transversum:	
Wanddicke (Gesamt)	Wert
Colon ascendens:	
Wanddicke (Gesamt)	Wert
Caecum:	
Wanddicke (Gesamt)	Wert
Terminales Ileum:	
Wanddicke (Gesamt)	Wert
Verlust der Darmwandstratifizierung:	
Ileum	ja/nein/nicht beurteilbar
Colon sigmoideum	ja/nein/nicht beurteilbar
Colon descendens	ja/nein/nicht beurteilbar
Colon transversum	ja/nein/nicht beurteilbar
Colon ascendens	ja/nein/nicht beurteilbar
Strikturen:	
Ileum	ja/nein/nicht beurteilbar
Colon sigmoideum	ja/nein/nicht beurteilbar
Colon descendens	ja/nein/nicht beurteilbar
Colon transversum	ja/nein/nicht beurteilbar
Colon ascendens	ja/nein/nicht beurteilbar
Mesenteriale Lymphadenopathie:	
Ileum	ja/nein/nicht beurteilbar
Colon sigmoideum	ja/nein/nicht beurteilbar
Colon descendens	ja/nein/nicht beurteilbar
Colon transversum	ja/nein/nicht beurteilbar
Colon ascendens	ja/nein/nicht beurteilbar

<b>Merkmal</b>	<b>Merkmalsausprägung</b>	
Mesenteriale Fettgewebsreaktion:	Ileum	ja/nein/nicht beurteilbar
	Colon sigmoideum	ja/nein/nicht beurteilbar
	Colon descendens	ja/nein/nicht beurteilbar
	Colon transversum	ja/nein/nicht beurteilbar
	Colon ascendens	ja/nein/nicht beurteilbar
Aszitis:	Ileum	ja/nein/nicht beurteilbar
	Colon sigmoideum	ja/nein/nicht beurteilbar
	Colon descendens	ja/nein/nicht beurteilbar
	Colon transversum	ja/nein/nicht beurteilbar
	Colon ascendens	ja/nein/nicht beurteilbar
<b>Limburg Score (Duplex Sonographie)</b>		
Limburg Score:	Ileum	Wert 0 bis 3
Limburg Score:	Colon sigmoideum	Wert 0 bis 3
Limburg Score:	Colon descendens	Wert 0 bis 3
Limburg Score:	Colon transversum	Wert 0 bis 3
Limburg Score:	Colon ascendens	Wert 0 bis 3

### 7.3.3 Alle Visiten (inkl. Baseline): Colitis ulcerosa

<b>Merkmal</b>	<b>Merkmalsausprägung</b>
<b>Aktuelle Medikation</b>	
Vedolizumab	ja/nein Dosis Beginn/Ende (Monat/Jahr)
Aminosalicylate	ja/nein Dosis Beginn/Ende (Monat/Jahr)
Budesonid	ja/nein Dosis Beginn/Ende (Monat/Jahr)
Systemische Kortikosteroide	ja/nein Dosis Beginn/Ende (Monat/Jahr)
Sonstige	ja/nein Name Dosis Beginn/Ende (Monat/Jahr)
<b>Labor</b>	
Hämoglobin	Wert
CRP	Wert
Leukozyten	Wert
Thrombozyten	Wert
Calprotectin	Wert
<b>SCCAI</b>	
<b>MAYO-Score</b>	
<b>Darmsonographie</b>	
Sonographie-Gerät	
Ultraschallkopf konvex	
Ultraschallkopf linear	
Patient nüchtern?	< 4 Stunden / > 4 Stunden

<b>Merkmal</b>	<b>Merkmalsausprägung</b>	
Am meisten befallenes Darmwandsegment	Colon sigmoideum Colon descendens Colon transversum Colon ascendens	
Colon sigmoideum:	Wanddicke (Gesamt)	Wert
	Wanddicke (Mukosa)	Wert
	Wanddicke (Submukosa)	Wert
Colon descendens:	Wanddicke (Gesamt)	Wert
	Wanddicke (Mukosa)	Wert
	Wanddicke (Submukosa)	Wert
Colon transversum:	Wanddicke (Gesamt)	Wert
	Wanddicke (Mukosa)	Wert
	Wanddicke (Submukosa)	Wert
Colon ascendens:	Wanddicke (Gesamt)	Wert
	Wanddicke (Mukosa)	Wert
	Wanddicke (Submukosa)	Wert
Verlust der Darmwandstratifizierung:	Colon sigmoideum	ja/nein/nicht beurteilbar
	Colon descendens	ja/nein/nicht beurteilbar
	Colon transversum	ja/nein/nicht beurteilbar
	Colon ascendens	ja/nein/nicht beurteilbar
Strikturen:	Colon sigmoideum	ja/nein/nicht beurteilbar
	Colon descendens	ja/nein/nicht beurteilbar
	Colon transversum	ja/nein/nicht beurteilbar
	Colon ascendens	ja/nein/nicht beurteilbar
Mesenteriale Lymphadenopathie:	Colon sigmoideum	ja/nein/nicht beurteilbar
	Colon descendens	ja/nein/nicht beurteilbar
	Colon transversum	ja/nein/nicht beurteilbar
	Colon ascendens	ja/nein/nicht beurteilbar
Mesenteriale Fettgewebsreaktion:	Colon sigmoideum	ja/nein/nicht beurteilbar
	Colon descendens	ja/nein/nicht beurteilbar
	Colon transversum	ja/nein/nicht beurteilbar
	Colon ascendens	ja/nein/nicht beurteilbar
Aszitis:	Colon sigmoideum	ja/nein/nicht beurteilbar
	Colon descendens	ja/nein/nicht beurteilbar
	Colon transversum	ja/nein/nicht beurteilbar
	Colon ascendens	ja/nein/nicht beurteilbar
<b>Limburg Score (Duplex Sonographie)</b>		
Limberg Score:	Colon sigmoideum	Wert 0 bis 3
Limberg Score:	Colon descendens	Wert 0 bis 3
Limberg Score:	Colon transversum	Wert 0 bis 3

---

Limberg Score:            Colon ascendens            Wert 0 bis 3

---

### 7.3.4 Studienende / -abbruch

---

Ursache für Studienende / -abbruch

---

## 8 Dokumentation

Die Datenerhebung erfolgt primär in einer Remote Data Entry (RDE) Datenbank. Hierfür wird die validierte Studiensoftware forga der Firma „Software forga GmbH“ benutzt. Zur Verschlüsselung der Daten bei der Übertragung über das Internet wird eine 128 bit SSL-Verbindung eingesetzt.

Der Prüfer erhält ein Handbuch sowie eine Schulung zur Nutzung des RDE-Datenbanksystems. Der Prüfer ist dafür verantwortlich, dass die Untersuchungen und Befunde zeitnah, korrekt und vollständig in die RDE-Datenbank eingetragen werden. Durch die elektronische Signatur in der Datenbank übernimmt der Prüfer die Verantwortung für die eingetragenen Daten; diese Signatur ist entsprechend den Anforderungen von 21 CFR Part 11 als gleichwertig zur handschriftlichen Unterschrift des Prüfers bei Datenerhebung auf Papier zu verstehen.

Ausgewählte Untersuchungen können ebenfalls papierbasiert anhand von Dokumentationsbögen (CRF) erhoben werden. Der Prüfer ist dafür verantwortlich, dass alle studienrelevanten Informationen zeitnah, korrekt, vollständig und leserlich in die entsprechenden Dokumentationsbögen eingetragen werden. Dies bestätigt er durch seine Unterschrift.

Die Dokumentationsbögen sind mit einem schwarz schreibenden Kugelschreiber auszufüllen. Korrekturen sind wie folgt vorzunehmen: Der falsche Eintrag wird mit einer einfachen Linie durchgestrichen, die korrekte Information daneben eingetragen, mit Datum paraphiert und ggf. mit der Angabe des Grundes der Korrektur versehen. Eine Ausfüll- und Korrekturanleitung ist den Dokumentationsbögen angefügt.

**Quelldaten** (source data) im Sinne der ICH-Richtlinie E6 sind alle Originalaufzeichnungen in der Krankenakte sowie Arztbriefe, beglaubigte Kopien und Laborberichte. Hierzu ergänzend werden sämtliche Fragebögen (vom Patienten selbst ausgefüllte Bögen) als Quelldaten deklariert sowie Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen der AkdÄ an das Spontanmeldesystem.

**Studiendaten** sind aus der Krankenakte zu dokumentieren. In der RDE-Datenbank werden keine Originaldaten erfasst.

## 9 Patientenidentifikation

Alle patientenbezogenen Daten werden in pseudonymisierter Form erfasst. Jeder Patient ist durch die Patientenidentifikationsnummer, die im Studienzentrum zugewiesen wird, unverwechselbar identifizierbar. Der Prüfer führt eine Patientenidentifikationsliste, in der die Patientenidentifikationsnummer mit dem

- vollen Patientennamen,
- Geburtsdatum,
- Geschlecht,
- Datum der Einwilligungserklärung

verbunden ist.

Die Patientenidentifikationsliste ist Bestandteil des Studienarztordners und verbleibt in der Klinik.

Die Patientenidentifikationsnummer besteht aus der zweistelligen Kliniknummer, einem Bindestrich und einer zweistelligen laufenden Nummer pro Studienzentrum.

## 10 Beginn der Studienteilnahme eines Patienten

Jeder Patient mit einer gesicherten Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa Diagnose ist ein potenzieller Studienkandidat. Alle für diese Studie potenziellen Kandidaten, die dem Prüfer zur Kenntnis gelangen, werden auf die prinzipielle Möglichkeit der Teilnahme an dieser Studie angesprochen.

Bei potenziellen Kandidaten mit prinzipiellem Interesse an der Studienteilnahme erfolgt umgehend die Patientenaufklärung und -einwilligung entsprechend dem Kapitel „Aufklärung und Einwilligung der Patienten“.

## 11 Studienspezifische Interventionen

Im Rahmen dieser Studie werden keine über die übliche ärztliche Praxis hinausgehenden studienspezifischen Interventionen durchgeführt.

Es wird ausschließlich der natürliche Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa unter einer Behandlung mit Vedolizumab verfolgt und bewertet.

Eine Ileokoloskopie zur Feststellung der Krankheitsaktivität, des Studienstarts und der mukosalen Heilung ist optional und wird ausschließlich durchgeführt, wenn diese klinisch relevant ist.

Wenn die Darmwanddicke pathologisch ist, wird derselbe Darmabschnitt mit farbkodierter Doppler-Sonographie bewertet. Zusätzlich werden Sonographie-Bewertungen einschließlich der Darmwandstratifizierung und des entzündlichen mesenterialen Fettes für alle Darmsegmente mit pathologischer Darmwanddicke durchgeführt, um die Beurteilung der am stärksten befallenen Segmente langfristig zu ermöglichen.

Das terminale Ileum, Caecum, Colon ascendens, Colon transversum und das Colon sigmoideum werden bei jeder Substudienvisite sonographisch bewertet. Bei pathologischer Darmwanddicke werden die Vaskularisierung (farbkodiertes Doppler-Signal), die Echostratifizierung und das entzündliche mesenteriale Fett zusätzlich ermittelt.

## 12 Beendigung der Studienteilnahme eines Patienten

### 12.1 Reguläres Ende

Die Beobachtung endet regulär für den einzelnen Patienten mit der letzten Studienvisite.

### 12.2 Vorzeitiges Ende

Der Patient beendet vorzeitig die Studie, wenn wenigstens eine der folgenden Bedingungen erfüllt wird:

1. Widerruf der Einwilligung
2. Abbruch der Vedolizumabtherapie
3. Die weitere Teilnahme an der Studie ist aus ärztlicher Sicht nicht mehr vertretbar
4. Vorzeitiges Schließen der gesamten Studie
5. Nachträgliche Feststellung, dass Einschlusskriterien nicht erfüllt sind bzw. Ausschlusskriterien vorliegen
6. Fehlende Compliance



## 13 Studiendauer/Studienende

### 13.1 Studiendauer

Geplante Rekrutierungsdauer:	12 Monate mit Option der Verlängerung um weitere 6 Monate
Beobachtungsdauer:	22 Wochen (Studienteil 1: aktive Krankheit) Im Falle des Nicht-Eintretens der klinischen Remission in Woche 14, Nachbehandlung in Woche 22 (Studienteil 1: aktive Krankheit) 56 Wochen (Studienteil 2: Remission)

### 13.2 Vorzeitiges Schließen der gesamten Studie

Über das vorzeitige Schließen der Studie muss beraten werden, wenn

- die ethische oder wissenschaftliche Rechtfertigung der Studie entfällt oder erheblich eingeschränkt wird,
- Verstöße festgestellt worden sind, welche die Auswertbarkeit und Aussagefähigkeit der erhobenen Daten im Sinne der Studienziele erheblich reduzieren,
- die Voraussetzungen zur erfolgreichen Durchführung der Studie aus anderen Gründen nicht mehr gegeben sind.

Über das vorzeitige Schließen der Studie berät sich der Studienleiter mit dem verantwortlichen Biometriker. Über die Beratung muss ein einvernehmliches Protokoll angefertigt werden. Eine eventuelle Entscheidung über das vorzeitige Schließen der Studie wird vom Studienleiter und vom verantwortlichen Biometriker einvernehmlich getroffen.

### 13.3 Definition des Studienendes

Die gesamte Studie endet nachdem sämtliche Queries aus der Studienkoordination durch das Studienzentrum beantwortet sind, jedoch spätestens 4 Monate nach der letzten Visite des letzten Patienten.

## 14 Sicherung der Datenqualität

Nach Eingang der Dokumentationsbögen bei der Studienkoordination werden die Dokumentationsbögen auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft (Inhouse Review). Bei fehlenden Angaben oder Implausibilitäten werden Queries an das Studienzentrum geschickt. Nach Klärung der Implausibilitäten und Ergänzung der fehlenden Angaben werden die Dokumentationsbögen zur elektronischen Datenerfassung an das Datenmanagement übergeben.

Alle Daten werden in der RDE-Datenbank abgelegt. Sämtliche Eingabefelder werden entsprechend ihrer Plausibilität vorformatiert. Die Datenbank wird zum Studienende nach Eingabe aller Eintragungen geschlossen. Dieser Vorgang wird dokumentiert.

## 15 Statistik

### 15.1 Statistische Auswertung

#### Induktionsphase

Es sollen Veränderungen von Parametern, die in der Darmonographie erfasst werden, zeigen, ob ein transmurales (MC) bzw. mukosales/submukosales (CU) Ansprechen während der Induktionstherapie mit Vedolizumab auftritt.

## Erhaltungsphase

Es sollen Veränderungen von Parametern, die in der Darmsonographie erfasst werden, klinische Rückfälle bei an MC und CU erkrankten Patienten vorhersagen, welche sich in Remission unter einer Erhaltungstherapie mit Vedolizumab befinden.

Die statistische Auswertung erfolgt generell einerseits mit deskriptiven Verfahren in Form von Häufigkeitstabellen und statistischen Kenngrößen wie Mittelwerten, Standardabweichungen und Quantilen. Als grafische Verfahren werden für qualitative Daten Balkendiagramme und für quantitative Daten Box-and-Whisker-Plots erstellt. Darüber hinaus werden inferenzstatistische Analysen mit Hilfe geeigneter Signifikanztests und Konfidenzintervalle durchgeführt. Fehlende Werte werden nicht ersetzt.

Für die Auswertung des primären Studienziels wird das in Abschnitt 15.2 angegebene Testproblem aufgestellt und gelöst. Der Test wird mit einer Power von 80% zum zweiseitigen Signifikanzniveau  $\alpha=0.05$  durchgeführt.

Die Analyse erfolgt mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells. Dieses statistische Modell basiert auf der prozentualen Änderung von Parametern der Darmsonographie, um Zusammenhänge zwischen Daten aus Zwischenvisiten und therapeutischer Effekte zu identifizieren.

Sämtliche sekundären Evaluationskriterien werden explorativ ausgewertet. D.h. es werden keine vorab formulierten Hypothesen getestet. Dementsprechend werden die gewonnenen p-Werte im Fisher'schen Sinn interpretiert: Ein p-Wert wird als metrische Angabe angesehen und der entsprechende Effekt als umso auffälliger, je kleiner der p-Wert ist.

Für die beiden primären Studienziele ist eine Adjustierung des Signifikanzniveaus für multiples Testen nicht erforderlich, da Morbus Crohn Patienten und Colitis ulcerosa Patienten aus zwei unterschiedlichen Grundgesamtheiten stammen. Die Datenauswertung erfolgt für beide Krankheiten getrennt.

Es sind zwei voneinander unabhängige Studienteile geplant (aktive Krankheit und Remission). Beide Studienteile werden aus statistischer Sicht als voneinander unabhängig angesehen und ausgewertet. Die Auswertung erfolgt einmalig am Ende des jeweiligen Studienteils. Eine Zwischenauswertung ist nicht geplant.

## 15.2 Statistische Hypothesen

Für das primäre Zielkriterium wird das folgende zweiseitige Testproblem aufgestellt:

$$H_0: \beta_1 = 0 \quad \text{versus} \quad H_1: \beta_1 \neq 0$$

Dabei bezeichnet  $\beta_1$  den Koeffizienten der logistischen Regression.

### Studienteil 1:

#### **Nullhypothese: $H_{0MC1}$**

Es gibt **keinen** Zusammenhang zwischen einer Reduktion der Darmwanddicke von  $\geq 25\%$  in Woche 14 im Vergleich zum Ausgangswert in Baseline der Induktionsphase (ja/nein) mit einem Ansprechen (ja/nein) auf eine Vedolizumabtherapie nach 14 Wochen bei Patienten mit Morbus Crohn.

#### **Forschungshypothese: $H_{1MC1}$**

Es gibt **einen** Zusammenhang zwischen einer Reduktion der Darmwanddicke von  $\geq 25\%$  in Woche 14 im Vergleich zum Ausgangswert in Baseline der Induktionsphase (ja/nein) mit einem Ansprechen (ja/nein) auf eine Vedolizumabtherapie nach 14 Wochen bei Patienten mit Morbus Crohn.

**Nullhypothese:  $H_{0CU}$** 

Es gibt **keinen** Zusammenhang zwischen einer Reduktion der Darmwanddicke von  $\geq 25\%$  in Woche 14 im Vergleich zum Ausgangswert in Baseline der Induktionsphase (ja/nein) mit einem Ansprechen (ja/nein) auf eine Vedolizumabtherapie nach 14 Wochen bei Patienten mit Colitis ulcerosa.

**Forschungshypothese:  $H_{1CU}$** 

Es gibt **einen** Zusammenhang zwischen einer Reduktion der Darmwanddicke von  $\geq 25\%$  in Woche 14 im Vergleich zum Ausgangswert in Baseline der Induktionsphase (ja/nein) mit einem Ansprechen (ja/nein) auf eine Vedolizumabtherapie nach 14 Wochen bei Patienten mit Colitis ulcerosa.

**Studienteil 2:****Nullhypothese:  $H_{0MCR}$** 

In der Remissionsphase unter einer Erhaltungstherapie mit Vedolizumab gibt es **keinen** Zusammenhang zwischen einer Zunahme der Darmwanddicke von  $\geq 25\%$  innerhalb eines beliebigen Zeitpunktes (ja/nein) und einem klinischen Rückfall (ja/nein) bei Patienten mit Morbus Crohn.

**Forschungshypothese:  $H_{1MCR}$** 

In der Remissionsphase unter einer Erhaltungstherapie mit Vedolizumab gibt es **einen** Zusammenhang zwischen einer Zunahme der Darmwanddicke von  $\geq 25\%$  innerhalb eines beliebigen Zeitpunktes (ja/nein) und einem klinischen Rückfall (ja/nein) bei Patienten mit Morbus Crohn.

**Nullhypothese:  $H_{0CUR}$** 

In der Remissionsphase unter einer Erhaltungstherapie mit Vedolizumab gibt es **keinen** Zusammenhang zwischen einer Zunahme der Darmwanddicke von  $\geq 25\%$  innerhalb eines beliebigen Zeitpunktes (ja/nein) und einem klinischen Rückfall (ja/nein) bei Patienten mit Colitis ulcerosa.

**Forschungshypothese:  $H_{1CUR}$** 

In der Remissionsphase unter einer Erhaltungstherapie mit Vedolizumab gibt es **einen** Zusammenhang zwischen einer Zunahme der Darmwanddicke von  $\geq 25\%$  innerhalb eines beliebigen Zeitpunktes (ja/nein) und einem klinischen Rückfall (ja/nein) bei Patienten mit Colitis ulcerosa.

**15.3 Planung des Stichprobenumfangs**

Die Analyse des Primärziels wird durch eine einfache logistische Regression durchgeführt. Mit einer Reduzierung der Darmwanddicke um 25% zeigen 80% der Patienten ein klinisches Ansprechen (TRUST-CD, CGH 2017). Bei einer Sensitivität von 85% liegt die errechnete Fallzahl bei 86 Patienten (berechnet mit R, SSsizeLogisticBin). Unter Einbeziehung einer Studienabbruchquote von 15% liegt die errechnete Fallzahl bei 100 Patienten.

Tabelle 1: Fallzahlberechnung

		Reduzierung der Darmwanddicke		Summe
		ja	nein	
Klinisches Ansprechen	ja	32	8	40
	nein	8	52	60
Summe		40	60	100

Die statistische Analyse wird mit R durchgeführt. Die Analyse von sekundären Endpunkten werden mit angemessene statistische Verfahren und Poweranalysen durchgeführt. Hierzu gehören zum Beispiel die Korrelationen zwischen Parametern (wie HBI, SCCAI oder Calprotectin mit Sonographieparametern) mit dem Spearman Methode berechnet werden.

## 15.4 Definition der Auswerte-Population

Die Auswertung der primären und sekundären Evaluationskriterien erfolgt nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT). Das entsprechende Kollektiv beinhaltet sämtliche, in die Studie eingeschlossenen, Patienten ungeachtet möglicher Protokollverletzungen (z.B. Studienabbrüche). Zusätzlich zu den ITT- Analysen werden Sensitivitätsanalysen nach dem Per-Protokoll-Prinzip (PP) durchgeführt. Relevante Protokollverletzungen, die zum Ausschluss aus dem Per-Protokoll-Kollektiv führen, werden im statistischen Analyseplan (SAP) definiert.

## 16 Überwachung der Patientensicherheit

### 16.1 Unerwünschte Ereignisse

Ausgewählte Informationen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (inklusive Verdachtsfälle), welche gemäß der Berufsordnung für Ärzte auch in das Spontanmeldesystem gemeldet werden müssen, werden in einem gesonderten Bogen erfasst und am Ende der Studie gelistet.

Aus dem „Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (Quelldaten) werden die nachfolgenden Parameter entnommen und in einem AE-Bogen dokumentiert. Dieser ist Bestandteil des Dokumentationsbogens und wird zusammen mit diesem ausgewertet.

Merkmal	Merkmalausprägung
Diagnose	Text (Beschreibung des unerwünschten Ereignisses, wenn möglich Diagnose)
Beginn	Datum
Schwerwiegend (seriousness)	- ja Achtung! - nein Falls „ja“, bitte entsprechenden SAE-Bogen an das Safety Desk senden.
Maßnahmen bzgl. Vedolizumab	- Keine - Dosisreduktion - Dosiserhöhung - Vorübergehend abgesetzt - Endgültig abgesetzt - Unbekannt - Nicht zutreffend
AE führt zum Therapieabbruch	- ja - nein
Zusammenhang zu Vedolizumab	- Begründete Möglichkeit - Keine begründete Möglichkeit

Schweregrad/ Intensität	- leicht $\triangleq$ keine Auswirkungen auf Alltagsaktivitäten (z.B. Kochen, Einkaufen) - mittel $\triangleq$ Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten - schwer $\triangleq$ Alltagsaktivitäten oder Arbeit nicht möglich
Ende	Datum
Ausgang des AE	- Wiederhergestellt - Gebessert - Noch nicht gebessert - Wiederhergestellt mit bleibendem Schaden - Tod - Unbekannt

Die vollständige Erhebung und Dokumentation von AEs beginnt ab der Unterschrift des Studienpatienten unter die Einwilligungserklärung und endet am individuellen Studienende des Patienten.

Alle AEs werden in der Krankenakte und auf dem AE-Bogen des CRFs **umgehend** dokumentiert.

Unerwünschte Ereignisse sind

- bis zum Abklingen oder
- bis zur Stabilisierung oder
- bis zum individuellen Studienende

des betreffenden Patienten auf dem AE-Bogen zu dokumentieren und zu verfolgen.

### **Definitionen:**

#### **Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event: AE)**

*„Unerwünschtes Ereignis ist jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.“*

Hierzu zählen

- neue Erkrankungen,
- neue Krankheitszeichen (auch pathologische Laborbefunde),
- Verschlechterung bisheriger Erkrankungen,
- Verschlechterung bisheriger Krankheitszeichen (auch pathologische Laborbefunde),
- Verletzungen,

unabhängig davon, ob eine Zusammenhang zum Prüfpräparat vermutet wird oder nicht.

#### **Nebenwirkung (Adverse Reaction: AR)**

*„Nebenwirkung ist jede nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung.“*

Unter die Definition fallen auch:

- Medikationsfehler,
- andere als die im Prüfplan vorgesehenen Verwendungen,
- unsachgemäße Verwendungen,
- missbräuchlicher Verwendungen,

des Präparats.

In Anlehnung an das WHO-UMC-System für standardisierte Kausalitätsbewertung besteht eine begründete Möglichkeit eines Kausalzusammenhangs insbesondere dann nicht, wenn der zeitliche Zusammenhang unplausibel ist und/oder eine andere Erklärung wesentlich wahrscheinlicher ist nach angemessenem medizinischem Urteil.

Im Zusammenhang stehende Krankheitszeichen, Symptome und Laborwertveränderungen sollen zu einer einzigen Diagnose zusammengefasst werden.

Medizinische oder chirurgische Prozeduren (z.B. OP, Endoskopie) werden nicht als AE dokumentiert, sondern das Ereignis, das zu der Prozedur geführt hat.

## 16.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Sämtliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sollen umgehend auf einem entsprechenden Formblatt an den Safety Desk gemeldet werden. Informationen hierzu sind dem Prüfartzordner zu entnehmen.

Diese Meldung soll mindestens folgende Informationen beinhalten:

1. Eindeutige Identifizierung des meldenden Prüfartztes
2. Identifizierung der Studie
3. Patientenidentifikationsnummer des betroffenen Patienten
4. Beschreibung des schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses
5. Angaben zu Vedolizumab
6. Beurteilung des Zusammenhangs zu Vedolizumab

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, dessen Ausgang beim individuellen Studienende des betreffenden Patienten noch nicht bekannt ist, muss bis zum Ausgang nachbeobachtet werden. Für diese Nachbeobachtung ist der jeweilige Prüfartz verantwortlich.

Sollte der Prüfartz nach dem individuellen Studienende des Patienten Kenntnis von einem SAE in möglichem Kausalzusammenhang zu Vedolizumab erhalten, kann er dies ebenfalls dem Safety Desk mitteilen, insbesondere, wenn es sich um eine unerwartete Nebenwirkung handelt. Eine derartige Meldung kann auch formlos erfolgen.

Die Meldung erfolgt **per Fax oder E-Mail** auf dem Formular "Serious Adverse Event".

### Definition:

#### **Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event: SAE)**

#### **Schwerwiegende Nebenwirkung (Serious Adverse Reaction: SAR)**

*„Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder schwerwiegende Nebenwirkung ist jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, das oder die*

- *tödlich oder*
- *lebensbedrohend ist,*
- *eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder*
- *zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder*
- *eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler*

*zur Folge hat.“*

Zudem:

- anderes medizinisch wichtiges Ereignis

Als schwerwiegend gelten außerdem alle anderen medizinisch wichtigen Ereignisse, wenn sie basierend auf angemessener ärztlicher Beurteilung den Patienten gefährden oder einen ärztlichen oder chirurgischen Eingriff erfordern, um einen gemäß der Definition schwerwiegenden Ausgang zu verhindern, aber keinem der oben genannten Kriterien entsprechen.

Hierzu zählen ebenfalls **Schwangerschaften**. Diese müssen unter Vedolizumab zuverlässig vermieden werden. Sollte ein Prüfartz dennoch von einer Schwangerschaft erfahren, die während der Studienteilnahme unter Vedolizumab bestand, muss er diese

unverzüglich als SAE („anderes medizinisch wichtiges Ereignis“) melden. Dies dient dazu, den Ausgang der Schwangerschaft und jegliche angeborenen Anomalien oder Missbildungen feststellen und nachverfolgen zu können. Dies gilt ebenfalls für männliche Studienteilnehmer, deren Partnerin schwanger wird.

Die Nachverfolgung geschieht mit speziellen, zusätzlichen Fragebögen des Safety Desks.

#### Erläuterungen:

Der Tod eines Patienten ist der Ausgang eines unerwünschten Ereignisses. Das AE ist das Ereignis, das zum Tod des Patienten geführt hat.

Lebensbedrohend bedeutet das unmittelbare Todesrisiko (intensivpflichtig) bei Eintreten des unerwünschten Ereignisses. Es bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tode führen könnte, wenn es sich zu einem höheren Schweregrad fortentwickelt und u.U. zu Komplikationen geführt hätte.

Krankenhausaufenthalte, denen kein unerwünschtes Ereignis zugrunde liegt, sind keine SAE und müssen nicht als solche gemeldet werden.

Beispiele hierfür sind:

- Elektive Aufnahme wegen eines vorbestehenden Zustands, der sich nicht verschlechtert hat (z.B. Stomarückverlagerung, Metallentfernung nach Frakturheilung)
- Krankenhausaufenthalt aus sozialer Indikation ohne AE
- Stationärer Aufenthalt in einer Kur- oder Rehabilitationsklinik

## **17 Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung**

### **17.1 Qualitätskontrolle (Monitoring)**

Zur Qualitätskontrolle der Studie wird stichpunktartig ein Monitoring in den Studienzentren durchgeführt. Über jeden Besuch wird ein Monitorbericht erstellt, der den Fortschritt der Anwendungsbeobachtung dokumentiert und über alle aufgetretenen Schwierigkeiten unterrichtet.

Der genaue Umfang und die Art des Monitorings werden in einem gesonderten Monitoring-Manual beschrieben.

Alle Studienärzte erklären sich damit einverstanden, dass der Monitor in regelmäßigen Abständen das Studienzentrum besuchen darf. Sie ermöglichen dem Monitor direkten Zugang zu allen erforderlichen Studienunterlagen, einschließlich der studienrelevanten Patientenakten im Original.

### **17.2 Qualitätssicherung (Audits)**

Der Studienleiter oder durch ihn beauftragte Auditoren haben das Recht, im Rahmen der Qualitätssicherung Audits am Studienzentrum und anderen ggf. an der Studie beteiligten Einrichtungen durchzuführen. Diesen wird gestattet, in sämtliche studienbezogene Unterlagen, Einsicht zu nehmen.

Dieses Recht umfasst ebenfalls behördliche Inspektoren.

## **18 Ethische und regulative Aspekte**

### **18.1 Deklaration von Helsinki**

Die Durchführung der Studie geschieht in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (Version 10/2008, Seoul /Südkorea).

## **18.2 Ethik-Kommission**

Die vorliegende Studie wird erst begonnen, wenn sie der Ethikkommission zur berufsrechtlichen und berufsethischen Beratung der an dem Forschungsvorhaben beteiligten Ärzte vorlag.

## **18.3 Aufklärung und Einwilligung der Patienten**

Vor Aufnahme in die Studie wird jeder Patient vom Studienarzt über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt, sowie über das Recht, die Teilnahme an der Studie jederzeit, ohne dass ihm dadurch Nachteile entstehen, zu beenden. Es werden allgemein verständliche Aufklärungsunterlagen ausgehändigt.

Jeder Patient muss seine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie schriftlich erklären. Für die Entscheidung über die Studienteilnahme muss der Patient ausreichend Zeit haben, und er muss die Möglichkeit haben, vorher noch offene Fragen zu klären.

Die Patienten werden darüber informiert, dass ihre krankheitsbezogenen Daten in pseudonymisierter Form gespeichert und für wissenschaftliche Auswertungen verwendet werden, und geben schriftlich ihre Einwilligung hierzu.

Die Einwilligungserklärung wird vom Patienten und behandelndem Arzt datiert und unterzeichnet.

Die Unterlagen zur Patientenaufklärung und die Einwilligungserklärung liegen in zweifacher Ausfertigung vor. Ein Exemplar verbleibt beim Studienarzt. Das andere ist dem Patienten auszuhändigen.

## **18.4 Versicherung der Studienteilnehmer**

Eine Probanden/Patienten-Versicherung wird nicht abgeschlossen, die die therapeutische Intervention zugelassen ist und innerhalb der Zulassung und leitlinienkonform durchgeführt wird. Die Studie erfolgt entsprechend AMG § 4 (23) Satz 3.

In Schadensfällen greift die Betriebs-Haftpflicht-Versicherung der Prüfstelle bzw. die Haftpflichtversicherung des Studienarztes.

Eine Wege-Unfall-Versicherung wird ebenfalls nicht abgeschlossen, da alle Visiten studienunabhängig und entsprechend der Leitlinienvorgaben erfolgen.

## **18.5 Gesetzliche Bestimmungen**

Die Studie entspricht den Anforderungen des aktuellen Arzneimittelgesetzes, den geltenden datenschutzrechtlichen Bestimmungen und wird in Anlehnung an die Prinzipien der Guten Klinischen Praxis durchgeführt. Den Anzeigepflichten entsprechend §67 AMG wird folge geleistet.

## **18.6 Finanzierung**

Die Finanzierung der Studie erfolgt durch Takeda Pharma International.

## **18.7 Potenzielle Interessenskonflikte**

Die Studienärzte haben über die Autorenschaft hinaus keinen Benefit von der Teilnahme an dieser Studie.

Potenzielle Interessenskonflikte werden vor Initiierung eines Zentrums abgefragt.

## **18.8 Aufwandsentschädigung für Patienten**

Die Patienten erhalten keine Aufwandsentschädigung.



## 18.9 Aufbewahrung der Studienunterlagen

Die Originale der zentralen Studiendokumente einschließlich Dokumentationsbögen werden für mindestens 10 Jahre nach Studienende aufbewahrt.

Der Studienarzt bewahrt alle Dokumente des Studienarztordners für die oben genannte Zeit auf.

## 18.10 Abschlussbericht und Publikationen

Nach Abschluss der biometrischen Auswertung wird ein Abschlussbericht vom Studienleiter erstellt. Der Bericht enthält den klinischen Bericht, den statistischen Bericht, Einzelwerttabellen und die Schlussfolgerungen. Er wird vom Studienleiter und Biometriker unterschrieben.

Eine Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift durch den Studienleiter, unabhängig davon wie die Ergebnisse ausfallen, nach Journal-spezifischen Publikationsregeln.

Perspektivisch werden zwei Publikationen anvisiert:

1. Ergebnisse zum 1. Studienteil (aktive Krankheit)
2. Ergebnisse zum 2. Studienteil (Remission)

Autoren:

Gemeinsame Erstautorenschaft: E. Fröhlich, T. Kucharzik

Gemeinsame Letztautorenschaft: C. Maaser, M. Gotz

Co-Autorenschaft: Statistiker, sowie die teilnehmenden klinischen Prüfer

## 18.11 Vertragliche Verpflichtung

Studienrelevante Dokumente wie Studienprotokoll, Aufklärungsunterlagen, Voten der Ethikkommission, usw. werden dem finanziellen Förderer (Takeda Pharma International) entsprechend dem Vertrag zur finanziellen Förderung zur Kenntnis gegeben.

Des Weiteren wird Takeda Pharma International über sämtliche schwerwiegende Ereignisse, welche im Verlauf der Studie auftreten in Kenntnis gesetzt.

## 19 Literatur

1. Sasaki, Tomohiko, et al. Use of color Doppler ultrasonography for evaluating vascularity of small intestinal lesions in Crohn's disease: correlation with endoscopic and surgical macroscopic findings. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 49.3 (2014): 295-301
2. Neurath, MF. Advances in imaging to allow personalized medicine in Crohn's disease. *Current opinion in pharmacology* 23 (2015): 6-10
3. Calabrese E, Maaser C et al. Bowel ultrasonography in the management of Crohn's disease. A review with recommendation of an international panel of experts. *Inflammatory Bowel Disease* 2016
4. Sandborn, William J., et al. "Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease." *New England Journal of Medicine* 369.8 (2013): 711-721
5. Feagan, Brian G., et al. "Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis." *New England Journal of Medicine* 369.8 (2013): 699-710
6. Kucharzik, T., Petersen, F, Maaser C. Bowel Ultrasonography in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis* 2015
7. Kucharzik T, Kannengiesser K, Petersen F. The use of ultrasound in inflammatory bowel disease. *The use of ultrasound in inflammatory bowel disease. Ann Gastroenterol.* 2017;30(2):135-144
8. Kucharzik T, Wittig BM, Helwig et al. Use of Intestinal Ultrasound to Monitor Crohn's Disease Activity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Apr;15(4):535-542
9. Atkinson NS, Bryant RV, Dong Y, Maaser C, Kucharzik T, Maconi G, Asthana AK, Blaivas M, Goudie A, Gilja OH, Nolsøe C, Nürnberg D, Dietrich CF; WFUMB Position Paper. Learning Gastrointestinal Ultrasound: Theory and Practice. *Ultrasound Med Biol.* 2016 Dec;42(12):2732-2742
10. Novak K, Tanyingoh D, Petersen F, Kucharzik T, Panaccione R, Ghosh S, Kaplan GG, Wilson A, Kannengiesser K, Maaser C. Clinical-based Point of Care transabdominal ultrasound for monitoring Crohn's disease: Impact on clinical decision making. *J Crohns Colitis.* 2015: 9:795-801
11. Fröhlich et al; Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound for Quantification of Tissue Perfusion; *J Ultrasound Med* 2015; 34:179–196
12. Heyne R., Rickes S., Bock P., Schreiber S., Wermke W., Lochs H. [Non-invasive evaluation of activity in IBD by Power-Doppler Sonography]. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 171-175
13. Heyne R., Rickes S., Bock P., Schreiber S., Wermke W., Lochs H. [Non-invasive evaluation of activity in IBD by Power-Doppler Sonography]. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 171-175
14. Worlicek H., Lutz H., Heyder N., Matek W., [Ultrasound Findings in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Prospective Study] *J Clin Ultrasound* 1987; 15:153-163

15. Parente F., Greco S., Molteni M., Cucino C., Maconi G., Samietro G.M., Danelli R.P.G., Cristaldi M., Bianco R., Gallus S., Bianchi Porro G., [Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel] *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1009-1016
16. Kopylov U1, Ron Y, Avni-Biron I, Koslowsky B, Waterman M, Daher S, Ungar B, Yanai H, Maharshak N, Ben-Bassat O, Lichtenstein L, Bar-Gil Shitrit A, Israeli E, Schwartz D, Zittan E, Eliakim R, Chowers Y, Ben-Horin S, Dotan I.; Efficacy and Safety of Vedolizumab for Induction of Remission in Inflammatory Bowel Disease-the Israeli Real-World Experience. *Inflammatory Bowel Diseases* 2017; 23(3):404-408

## 20 Anhang

1. Patientenaufklärung und Einverständniserklärung
2. Dokumentationsbogen
3. AE-Bogen