

Beschluss



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Darvadstrocel

Vom 22. November 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. November 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Oktober 2018 (BAnz AT 04.12.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Darvadstrocel wie folgt ergänzt:**

Darvadstrocel

Beschluss vom: 22. November 2018
 In Kraft getreten am: 22. November 2018
 BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. März 2018):

Alofisel ist zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem luminalem Morbus Crohn indiziert, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben. Alofisel sollte nach der Vorbereitung der Fistel angewandt werden, siehe Abschnitt 4.2.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Darvadstrocel ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Erwachsene Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem luminalem Morbus Crohn mit komplexen perianalen Fisteln, die unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem luminalem Morbus Crohn mit komplexen perianalen Fisteln, die unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben

Studie ADMIRE-CD: Phase-III-RCT zum Vergleich Darvadstrocel vs. Placebo zu Woche 24 bzw. 52 (ITT-Population bzw. Safetypopulation)

Studie ADMIRE-CD Endpunktkategorie Endpunkt	Darvadstrocel		Placebo		Darvadstrocel vs. Placebo ^a
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität					--- ^c

Studie ADMIRE-CD Endpunktkategorie Endpunkt	Darvadstrocel		Placebo		Darvadstrocel vs. Placebo ^a
	N ^o	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^o	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^d
Morbidität^e					
Kombinierte Remission (ergänzend dargestellt)					
Woche 24	107	53 (49,5)	105	36 (34,3)	1,44 [1,04; 2,00] 0,024 ^f
Woche 52	107	58 (54,2)	105	39 (37,1)	1,46 [1,08; 1,98] 0,012 ^f
Klinische Remission					
Woche 24	107	57 (53,3)	105	43 (41,0)	1,30 [0,97; 1,74] 0,064
Woche 52	107	61 (57,0)	105	42 (40,0)	1,43 [1,07; 1,90] 0,014
Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission^g					
Woche 24 ^h	107	49 (45,8)	105	28 (26,7)	1,72 [1,18; 2,51] 0,0043
Woche 52 ^{h,f}	107	46 (43,0)	105	30 (28,4)	1,52 [1,04; 2,18] 0,032

Studie ADMIRE-CD Endpunkt- kategorie Endpunkt	Darvadstrocel			Placebo			Darvadstrocel vs. Placebo
	N ^o	Patienten mit Ereignis ⁱ n (%)	Median [95%-KI] (Woche n)	N ^o	Patienten mit Ereignis ⁱ n (%)	Median [95%-KI] (Woche n)	HR [95%-KI] p-Wert
Morbidität^g							
Zeit bis klinische Remission^g							
Woche 24	107	82 (76,6)	6,7 [6,4; 11,9]	105	62 (59,0)	14,6 [11,9; 22,9]	0,57 [0,41; 0,79] k. A.
Woche 52	107	86 (80,4)	6,7 [6,4; 11,9]	105	69 (65,7)	14,6 [11,9; 22,9]	0,58 [0,42; 0,80] k. A.

Studie ADMIRE-CD Endpunktkategorie Endpunkt	Darvadstrocel		Placebo		Darvadstrocel vs. Placebo ^j
	n ^a /N ^k (%)	MW (SD)	n ^a /N ^k (%)	MW (SD)	MWD [95%-KI]
Morbidität^e					
Krankheitsaktivität – Perianal Disease Activity Index (PDAI)ⁱ Gesamtscore (0 - 20 Punkte)					
Baseline ^m	107 (100)	6,77 (2,48)	105 (100)	6,55 (2,92)	---
Veränderung zu Woche 24	103/ 107 (94)	-2,32 (3,85)	99/ 105 (94)	-1,34 (3,52)	-0,840 [-1,844; 0,164]
Veränderung zu Woche 52	103/ 107 (94)	-2,25 (4,14)	99/ 105 (94)	-1,43 (3,74)	-0,699 [-1,738; 0,339]
Sekretbildung (0 - 4 Punkte [vom Patienten berichtet])					
Baseline ^m	107 (100)	1,64 (0,95)	105 (100)	1,45 (0,86)	---
Veränderung zu Woche 24	103/ 107 (94)	-0,62 (1,31)	99/ 105 (94)	-0,18 (1,30)	-0,288 [-0,606; 0,030]
Veränderung zu Woche 52	103/ 107 (94)	-0,71 (1,45)	99/ 105 (94)	-0,22 (1,22)	-0,321 [-0,635; -0,007]
Schmerzen/Aktivitätsbeeinträchtigung (0 - 4 Punkte [vom Patienten berichtet])					
Baseline ^m	107 (100)	1,22 (0,91)	105 (100)	1,20 (1,01)	---
Veränderung zu Woche 24	103/ 107 (94)	-0,55 (1,15)	99/ 105 (94)	-0,43 (1,05)	-0,098 [-0,369; 0,173]
Veränderung zu Woche 52	103/ 107 (94)	-0,43 (1,27)	99/ 105 (94)	-0,44 (1,07)	0,041 [-0,243; 0,324]
Einschränkung der sexuellen Aktivität (0 - 4 Punkte [vom Patienten berichtet])					
Baseline ^m	107 (100)	0,95 (1,14)	105 (100)	1,02 (1,34)	---
Veränderung zu Woche 24	103/ 107 (94)	-0,50 (1,23)	99/ 105 (94)	-0,40 (1,21)	-0,129 [-0,404; 0,146]
Veränderung zu Woche 52	103/ 107 (94)	-0,36 (1,25)	99/ 105 (94)	-0,29 (1,33)	-0,125 [-0,417; 0,167]
Art der perianalen Erkrankung (0 - 4 Punkte [vom Arzt beurteilt])					
Baseline ^m	107 (100)	2,04 (0,33)	105 (100)	2,02 (0,28)	---
Veränderung zu Woche 24	103/ 107 (94)	-0,57 (0,94)	99/ 105 (94)	-0,33 (0,94)	-0,220 [-0,478; 0,038]
Veränderung zu Woche 52	103/ 107 (94)	-0,66 (0,98)	99/ 105 (94)	-0,47 (1,00)	-0,179 [-0,450; 0,092]

Studie ADMIRE-CD Endpunktkategorie Endpunkt	Darvadstrocel		Placebo		Darvadstrocel vs. Placebo ^j
	n ^a /N ^k (%)	MW (SD)	n ^a /N ^k (%)	MW (SD)	MWD [95%-KI]
Grad der Induration (0 - 4 Punkte [vom Arzt beurteilt])					
Baseline ^m	107 (100)	0,97 (0,76)	105 (100)	0,87 (0,95)	---
Veränderung zu Woche 24	103/ 107 (94)	-0,12 (0,91)	99/ 105 (94)	0,07 (1,07)	-0,104 [-0,350; 0,143]
Veränderung zu Woche 52	103/ 107 (94)	-0,16 (0,10)	99/ 105 (94)	0,06 (1,14)	-0,119 [-0,374; 0,136]

Studie ADMIRE-CD Endpunktkategorie Endpunkt	Darvadstrocel		Placebo		Darvadstrocel vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Morbidität^e					
Krankheitsaktivität – Perianal Disease Activity Index (PDAI)					
PDAI-Gesamtscore ⁿ = 0					
Baseline	107	1 (0,9)	105	0	n.a.
Woche 24	107	17 (15,9)	105	9 (8,6)	1,86 [0,87; 4,02] k. A.
Woche 52	107	20 (18,7)	105	10 (9,5)	2,09 [1,00; 4,02] k. A.
PDAI-Subscore ⁿ Sekretbildung = 0					
Baseline	107	10 (9,3)	105	11 (10,5)	0,90 [0,39; 2,06] k. A.
Woche 24	107	48 (44,9)	105	33 (31,4)	1,44 [1,01; 2,06] 0,039
Woche 52	107	47 (43,9)	105	29 (27,6)	1,61 [1,10; 2,37] 0,012
PDAI-Subscore ⁿ Sekretbildung von ≥ 1 zu Baseline auf 0 in der Studie					
Woche 24	107	39 (36,4)	105	26 (24,8)	1,49 [0,98; 2,27] k. A.
Woche 52	107	39 (36,4)	105	23 (21,9)	1,70 [1,08; 2,67] k. A.

Studie ADMIRE-CD Endpunktkategorie Endpunkt	Darvadstrocel		Placebo		Darvadstrocel vs. Placebo ^j
	n ^a /N ^k (%)	MW (SD)	n ^a /N ^k (%)	MW (SD)	MWD [95%-KI]
Lebensqualität^e					
Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)^f Gesamtscore (32–224 Punkte)					
Baseline ^m	107 (100)	174,06 (31,15)	105 (100)	169,05 (36,69)	---
Veränderung zu Woche 24	99/ 107 (93)	3,81 (25,53)	94/ 105 (90)	4,01 (25,56)	0,340 [-6,587; 7,268]
Veränderung zu Woche 52	100/ 107 (93)	2,14 (27,42)	95/ 105 (90)	1,69 (25,01)	0,721 [-6,717; 8,158]
Darmsymptome (70 Punkte)					
Baseline ^m	107 (100)	57,27 (9,08)	105 (100)	56,75 (9,78)	---
Veränderung zu Woche 24	100/ 107 (93)	-0,03 (7,62)	95/ 105 (90)	-0,78 (7,92)	0,630 [-1,457; 2,718]
Veränderung zu Woche 52	101/ 107 (94)	-0,96 (9,31)	96/ 105 (91)	-1,55 (7,53)	0,518 [-1,850; 2,886]
Emotionale Funktion (84 Punkte)					
Baseline ^m	107 (100)	63,44 (14,43)	105 (100)	61,25 (15,49)	---
Veränderung zu Woche 24	100/ 107 (93)	1,36 (11,33)	95/ 105 (90)	2,03 (11,12)	-0,528 [-3,534; 2,477]
Veränderung zu Woche 52	101/ 107 (94)	0,99 (11,30)	96/ 105 (91)	1,06 (11,50)	0,136 [-3,014; 3,286]
Systemische Funktion (35 Punkte)					
Baseline ^m	107 (100)	25,88 (5,12)	105 (100)	24,89 (6,48)	---
Veränderung zu Woche 24	100/ 107 (93)	0,23 (4,68)	95/ 105 (90)	0,44 (4,87)	-0,033 [-1,310; 1,243]
Veränderung zu Woche 52	101/ 107 (94)	-0,01 (5,39)	96/ 105 (91)	0,14 (4,92)	0,065 [-1,343; 1,473]
Sozialfunktion (35 Punkte)					
Baseline ^m	107 (100)	27,85 (6,88)	105 (100)	26,45 (8,47)	---
Veränderung zu Woche 24	100/ 107 (93)	1,63 (6,37)	95/ 105 (90)	1,65 (6,02)	0,347 [-1,272; 1,966]
Veränderung zu Woche 52	101/ 107 (94)	1,33 (7,05)	96/ 105 (91)	1,53 (5,77)	0,072 [-1,645; 1,790]

Studie ADMIRE-CD Endpunktkategorie Endpunkt	Darvadstrocel		Placebo		Darvadstrocel vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen^s					
UE					
UEs bis Woche 24					
Gesamtrate	103	68 (66,0)	102	66 (64,7)	-
<i>Mild</i>	103	47 (45,6)	102	52 (51,0)	-
<i>Moderat</i>	103	31 (30,1)	102	38 (37,3)	-
<i>Schwer^t</i>	103	10 (9,7)	102	10 (9,8)	1,10 [0,47; 2,59] 0,83
<i>Fehlend</i>	103	1 (< 1,0)	102	6 (5,9)	-
UEs bis Woche 52					
Gesamtrate	103	79 (76,7)	102	74 (72,5)	-
<i>Mild</i>	103	57 (55,3)	102	59 (57,8)	-
<i>Moderat</i>	103	54 (52,4)	102	52 (51,0)	-
<i>Schwer^t</i>	103	10 (9,7)	102	12 (11,8)	0,83 [0,37; 1,82] 0,64
<i>Fehlend</i>	103	2 (1,9)	102	5 (4,9)	-
Prozedurbezogene UE ^u	103	15 (14,6)	102	16 (15,7)	0,93 [0,49; 1,78] 0,848
SUE					
SUEs bis Woche 24	103	18 (17,5)	102	14 (13,7)	1,27 [0,67; 2,42] 0,564
SUEs bis Woche 52	103	25 (24,3)	102	21 (20,6)	1,18 [0,71; 1,97] 0,616
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte					
Abbruch wegen UE bis Woche 24	103	5 (4,9)	102	6 (5,9)	0,83 [0,26; 2,62] 0,768
Abbruch wegen UE bis Woche 52	103	9 (8,7)	102	9 (8,8)	0,99 [0,41; 2,39] 1,00

Studie ADMIRE-CD ^s MedDRA-Systemorganklasse ^v Preferred Term	Darvadstrocel		Placebo		Darvadstrocel vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
UE mit einer Inzidenz ≥ 5% in einem der Studienarme bis Woche 52					
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	103	44 (42,7)	102	46 (45,1)	0,95 [0,70; 1,29] 0,779

Studie ADMIRE-CD ^s MedDRA-Systemorganklasse ^v Preferred Term	Darvadstrocel		Placebo		Darvadstrocel vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
Proktalgie	103	15 (14,6)	102	12 (11,8)	1,24 [0,61; 2,51] 0,68 ^f
Morbus Crohn ^w	103	4 (3,9)	102	8 (7,8)	k. A.
Diarrhoe	103	9 (8,7)	102	3 (2,9)	k. A.
Bauchschmerzen	103	5 (4,9)	102	7 (6,9)	k. A.
Analfistel	103	11 (10,7)	102	8 (7,8)	1,36 [0,57; 3,25] 0,63 ^f
Allg. Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	103	20 (19,4)	102	19 (18,6)	1,04 [0,59; 1,83] 1,00
Pyrexie	103	6 (5,8)	102	5 (4,9)	k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	103	46 (44,7)	102	45 (44,1)	1,01 [0,75; 1,38] 1,00
Analabszess	103	20 (19,4)	102	14 (13,7)	1,41 [0,76; 2,64] 0,35 ^f
Nasopharyngitis	103	11 (10,7)	102	5 (4,9)	2,18 [0,78; 6,05] 0,19 ^f
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	103	6 (5,8)	102	9 (8,8)	0,66 [0,24; 1,79] 0,436
Untersuchungen	103	8 (7,8)	102	7 (6,9)	1,13 [0,43; 3,01] 1,00
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	103	16 (15,5)	102	18 (17,6)	0,88 [0,48; 1,63] 0,711
Arthralgie	103	6 (5,8)	102	4 (3,9)	k. A.
Erkrankungen der Haut und Unterhaut	103	10 (9,7)	102	7 (6,9)	1,41 [0,56; 3,57] 0,614

Studie ADMIRE-CD ^s MedDRA-Systemorganklasse ^v Preferred Term	Darvadstrocel		Placebo		Darvadstrocel vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] ^x p-Wert
Schwere UE mit Inzidenz ≥ 5 % bis Woche 52 in einem der Studienarme					
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	103	4 (3,9)	102	6 (5,9)	0,66 [0,19; 2,27] 0,51
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	103	6 (5,8)	102	6 (5,9)	0,99 [0,33; 2,97] 0,99

Studie ADMIRE-CD ^s MedDRA-Systemorganklasse ^v Preferred Term	Darvadstrocel		Placebo		Darvadstrocel vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] ^x p-Wert
SUE mit Inzidenz ≥ 2 % bis Woche 52 in der Studie ADMIRE-CD – Sicherheitspopulation					
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	103	5 (4,9)	102	8 (7,8)	0,62 [0,21; 1,83] 0,41
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	103	16 (15,5)	102	10 (9,8)	1,58 [0,76; 3,32] 0,29
Analabszess	103	14 (13,6)	102	8 (7,8)	1,73 [0,76; 3,95] 0,26 ^f

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.

b: Imputation nach LOCF. Nach Notfalltherapie wurde ein Therapieversagen (Non-Responder) unterstellt.

c: Die Erfassung der Mortalität erfolgte im Rahmen der Sicherheitsendpunkte.

d: p-Werte basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel, stratifiziert nach Begleittherapie (TNF- α -Antikörper und/oder immunsuppressive Therapie).

e: ITT-Population (mit Imputation fehlender Werte).

f: Daten aus dem Amendment entnommen.

g: ITT-Population.

h: Der Endpunkt Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission entspricht einer anhaltenden klinischen Remission zu Woche 24 bzw. 52 nach Auftreten der klinischen Remission zu Woche 24. Post hoc-Analyse: eigene Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers. RR, 95%-KI und p-Werte (Fishers exakter Test, unstratifiziert, asymptotische Konfidenzintervalle).

i: Patienten ohne Ereignis zu Woche 24 und zu Woche 52 wurden zensiert.

j: Veränderung zu Baseline mittels ANCOVA mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsfaktoren und Baseline-Wert als Kovariate. Imputation fehlender Werte mittels LOCF-Methode (last observation carried forward). Fehlende Werte wurden durch den letzten verfügbaren Wert (Post-Baseline) ersetzt.

k: Der PDAI besteht aus insgesamt 5 Fragen (Subscores). Alle Subscores werden anhand einer 5-Punkt-Likert-Skala quantifiziert, wobei eine Punktzahl von 0 „keine Symptome“ und 4 Punkte „schwere Symptome“ bezeichnet. Der Gesamtscore umfasst die Summe der fünf Subscores (0–20 Punkte). Die fünf Subscores des PDAI werden teilweise vom Patienten berichtet und teilweise vom behandelnden Arzt beurteilt: So bewerten die Patienten die Subscores Sekretbildung, Schmerzen/Aktivitätsbeeinträchtigungen und Einschränkung sexueller Aktivität, während der Grad der Induration und die Art der perianalen Erkrankung vom behandelnden Arzt quantifiziert werden. Eine höhere Punktzahl weist auf eine schwerere Erkrankung hin.

l: Anzahl randomisierter Patienten in der Studie ADMIRE-CD.

m: Baseline ist der letzte Wert vor Verabreichung der Intervention und Kontrolle.

n: Post hoc, im Rahmen des Nutzendossiers definierte Auswertung für den PDAI. p-Werte basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel, stratifiziert nach Begleittherapie (TNF- α -Antikörper und/oder immunsuppressive Therapie).
o: Anzahl Patienten in der Auswertung, hier: Patienten mit PDAI-Subscore Sekretbildung zu Baseline von > 0, die vor Woche 52 einen PDAI-Subscore Sekretbildung von 0 erreichten.
p: Anzahl Patienten in der Auswertung, hier: Patienten mit PDAI-Subscore Sekretbildung zu Baseline von > 0.
q: HR für Darvadstrocel vs. Placebo und p-Wert (Wald ChiSquare) adjustiert für kombinierte Stratifikationsfaktoren.
r: Der IBDQ besteht aus insgesamt 32 Fragen unterteilt in vier Dimensionen. Dabei kann die Antwort der Items zwischen 1 (schlechteste Situation) und 7 (beste Situation) variieren. Daraus ergibt sich ein Gesamtscore zwischen 32 und 224, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen.
s: Safetypopulation.
t: Eigene Berechnungen (Review Manager).
u: Prozedurbezogene UE sind definiert als UE, die im Zeitraum zwischen der vorbereitenden Operation und der Applikation der Studienmedikation auftraten. Ein MRT wurde innerhalb des 5-wöchigen Screening-Zeitraums erstellt, um die chirurgische Kürettage vor der Applikation des Studienpräparates durchzuführen. Zwischen der Vorbereitungsprozedur und der Verabreichung der Behandlung lagen mindestens 14 Tage, Angaben zur mittleren Dauer zwischen diesen beiden Visiten werden im Studienbericht nicht gemacht.
v: Bei mehreren Ereignissen eines Studienteilnehmers in einer bestimmten SOC oder einem Preferred Term wurde dies als einmaliges Ereignis in der SOC oder im Preferred Term gezählt.
w: Es bleibt unklar, was der Preferred Term Morbus Crohn umfasst.
x: Eigene Berechnungen (Review Manager).

Abkürzungen:

ANCOVA: Kovarianzanalyse; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n.a.: nicht anwendbar; n/N: Anzahl; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse/n; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem luminalem Morbus Crohn mit komplexen perianalen Fisteln, die unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben

ca. 90 - 230 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Alofisel[®] (Wirkstoff: Darvadstrocel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. November 2018):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alofisel-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Darvadstrocel sollte nur durch in der Diagnose und Therapie von Patienten mit komplexen perianalen Fisteln erfahrene Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zur Vorbereitung und Durchführung der chirurgischen, intraläsionalen Anwendung von Darvadstrocel in einem Operationsfeld unter Anästhesie.

Der Risikomanagement-Plan (RMP) sieht im Detail vor, dass das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal relevante Informationen über das Risiko von Medikationsfehlern und das Potenzial für die Übertragung von Infektionserregern und Details dazu bereitstellt, wie diese minimiert werden können, einschließlich Hinweisen zur Entgegennahme, Lagerung

und Anwendung (d. h. Vorbereitung der Fistel, Vorbereitung und Injektion) sowie Anweisungen für den Umgang mit Medikationsfehlern und der Übertragung von Infektionserregern.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem lumbalem Morbus Crohn mit komplexen perianalen Fisteln, die unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Patient
Darvadstrocel	71.400 € ^{1, 2}
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	Nicht quantifizierbar ³

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 22. November 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 22. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

¹ Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu seinem Abgabepreis aus Modul 3 plus Mehrwertsteuer.

² Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Alofisel.

³ Die der Fistelbehandlung zugrundeliegenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nicht quantifizierbar. Weder die intraläsionale Applikation von Darvadstrocel, noch die unmittelbare Vorbereitung der Fistelgänge, ist derzeit bezifferbar.