

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss 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

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Darvadstrocel (Alofisel®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens	3
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	4
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4 Therapiekosten	10
3. Bürokratiekosten	13
4. Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Darvadstrocel ist der 1.

Juni 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 31. Mai 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Darvadstrocel zur Behandlung komplexer perianaler Fisteln bei Morbus Crohn ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. September 2018 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G18-07) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Darvadstrocel nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Darvadstrocel (Alofisel®) gemäß Fachinformation

Alofisel ist zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem lumbalem 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.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Darvadstrocel wie folgt bewertet:

Für Darvadstrocel liegt zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem lumbalem Morbus Crohn, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung ist die pivotale Phase-III-Zulassungsstudie ADMIRE-CD. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Darvadstrocel gegenüber Placebo in der Behandlung erwachsener Patienten mit komplexen perianalen Fisteln mit inaktivem oder leicht aktivem Morbus Crohn, die unzureichend auf eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben. Es handelt sich um eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign, in der die eingeschlossenen Patienten zum Teil „Add On“ zu ihrer laufenden Begleitbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren und/oder einer konventionellen immunsuppressiven Therapie therapiert wurden. In der Studie wurden insgesamt 212 Patienten auf die beiden Studienarme Darvadstrocel (n=107) bzw. Placebo/Kochsalzlösung (n=105) stratifiziert randomisiert unter Berücksichtigung der Faktoren TNF- α -Inhibitor-Begleitbehandlung (ja/nein) und/oder konventioneller immunsuppressiver Begleittherapie (ja/nein). Mindestens 2 Wochen vor Administration der Studienmedikation unterzogen sich alle Patienten einer vorbereitenden Prozedur, die eine Untersuchung des Fistelsystems unter Anästhesie, eine Fistel-Kürettage und ggf. eine Setoneinlage beinhaltete. Nach der standardisiert durchgeführten chirurgischen Prozedur der Fistelgangkürettage und Verschluss der inneren Fistelöffnungen, die in beiden Armen identisch durchgeführt wurde, erfolgte unter Anästhesie im Darvadstrocelarm die intraläsionale Applikation der Stammzellsuspension, während im Kontrollarm eine Kochsalzlösung verabreicht wurde.

In der Studie ADMIRE-CD folgten auf die initiale Studienphase von 24 Wochen zwei erweiterte Nachbeobachtungsphasen bis Woche 52 (verblindetes Follow-Up) bzw. Woche 104 (unverblindetes Follow-Up; Aufhebung der Verblindung nach Woche 52). Die Erhebung des primären Endpunkts „kombinierte Remission“ sowie der wichtigen sekundären Endpunkte erfolgte zu Woche 24 und zusätzlich zu Woche 52. Für die Nutzenbewertung stehen Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten zu Woche 24 (primäre Analyse) und zu Woche 52 (verblindete Nachbeobachtung) zur Verfügung. Sofern verfügbar, werden die Auswertungen zu beiden Zeitpunkten für die ITT- bzw. Sicherheitspopulation abgebildet und berücksichtigt.

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurden für alle mit dem Dossier eingereichten a priori geplanten Endpunkte nur Auswertungen auf Basis der imputierten Daten mittels LOCF (last observation carried forward)-Ansatz für die ITT-Population dargestellt, ohne konkrete Angaben zum Umfang der ersetzten Werte. Für die post-hoc ausgewerteten Endpunkte hingegen fehlen Angaben zum Imputationsverfahren. Zu Woche 24 waren noch 82,2 % der Patienten im Darvadstrocel-Arm und 79,0 % der Patienten im Vergleichsarm in der Studie. Zu Woche 52 waren es noch 65,4 % im Darvadstrocel-Arm und 58,1 % der Patienten im Vergleichsarm. Es bleibt auch unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Ausführungen insgesamt unklar, mit welchen Imputationsverfahren und/oder in welchem Umfang die fehlenden Werte zu den Datenschnitten (Woche 24 und Woche 52) ersetzt und fortgeführt wurden; gleichzeitig liegen geringe Rücklaufquoten aufgrund hoher Studienabbruchraten vor. Diese methodischen Limitationen erschweren die Interpretierbarkeit der vorgelegten Analysen.

Mortalität

In der Studie ADMIRE-CD wurde die Mortalität im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse als Sicherheitsendpunkt erfasst. Bis Woche 52 wurden keine Todesfälle berichtet.

Morbidität

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (klinische Remission inklusive Zeit bis zur klinischen Remission), Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission sowie der Krankheitsaktivität (PDAI) dargestellt.

Remission – Kombinierte Remission (primärer Endpunkt)

Als primärer Endpunkt wurde in der bewertungsrelevanten Studie ADMIRE-CD die kombinierte Remission untersucht, definiert als der Verschluss aller behandelten externen Fistelöffnungen nach klinischer Untersuchung, die zu Studienbeginn bei sanfter Fingerkompression sezernierten, und das Fehlen von Flüssigkeitsansammlungen > 2 cm in den behandelten Fisteln, bestätigt mittels MRT. Dieser zusammengesetzte Endpunkt wurde in Woche 24 und Woche 52 erhoben und wird der Vollständigkeit halber als primärer Endpunkt in der Nutzenbewertung abgebildet, geht jedoch nicht in die Bewertung des Zusatznutzens ein. Auch wenn die MRT-Diagnostik im klinischen Alltag als Verfahren zur Diagnostik und Klassifikation perianaler Fisteln etabliert ist, bleibt bei der Bewertung der Fisteln mittels Bildgebung die für den Patienten spürbare Symptomatik unberücksichtigt. Mit der MRT-Untersuchung sollte im Rahmen der Studie geprüft werden, ob sich in der Fistel mehr als 2 cm Flüssigkeit befindet. Eine Validierung dieser vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Definition auf Basis einer Grenze von > 2 cm sowie der Nachweis, dass das Fehlen von Flüssigkeit > 2 cm mit einem kompletten Verschluss der Fistelöffnung gleichzusetzen ist, ist jedoch nicht erfolgt. Die gewählte Grenze wird daher kritisch gesehen. Vor diesem Hintergrund ist dieser kombinierte Endpunkt nicht als patientenrelevant anzusehen.

Remission - Klinische Remission und Zeit bis zur klinischen Remission

Eine Remission wird in Abhängigkeit von der Operationalisierung als patientenrelevant betrachtet. Die Remission wurde in der Studie ADMIRE-CD durch mehrere Endpunkte bewertet. Die klinische Remission – definiert als der Verschluss aller behandelten externen Fistelöffnungen nach klinischer Untersuchung, die zu Studienbeginn bei sanfter Fingerkompression sezernierten – wurde im Rahmen einer klinischen Untersuchung durch den Prüfarzt erhoben. Bei einem klinisch identifizierten Fistelverschluss ist von einer Verbesserung der Gesamtsymptomatik für den Patienten auszugehen, so dass der Endpunkt als patientenrelevant für die Nutzenbewertung berücksichtigt wird.

In der ADMIRE-CD-Studie erreichten zu Woche 24 im Darvadstrocel-Arm mehr Patienten eine klinische Remission der behandelten perianalen Fisteln als im Placebo-Arm; dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (53,3 % vs. 41%; RR: 1,30 (95%-KI [0,97; 1,74], p = 0,064). Zum Datenschnitt in Woche 52 hingegen, ist für den Endpunkt klinische Remission ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Darvadstrocel vorhanden (57 % vs. 40%; RR: 1,43 (95%-KI [1,07; 1,90], p = 0,014).

Der Endpunkt klinische Remission wurde des Weiteren auch als Ereigniszeitanalyse als „Zeit bis zur klinischen Remission“ dargestellt. Die Zeit bis zur klinischen Remission ist definiert als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum ersten klinisch bewerteten Verschluss aller behandelten externen Fistelöffnungen, die zu Studienbeginn sezernierten. Die mediane Zeit bis zum (erstmaligen) Erreichen einer klinischen Remission war mit 6,7 Wochen im Vergleich zu 14,6 Wochen sowohl zum Datenschnitt in Woche 24 als auch zu Woche 52 im Darvadstrocel-Arm kürzer als im Placebo-Vergleichsarm. Bis Woche 24 erreichten insgesamt 76,6 % Patienten der Interventionsgruppe und 59,0 % Patienten der Placebogruppe

mindestens einmal eine klinische Remission (HR = 0,57; 95%-KI [0,41; 0,79]). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen blieb zu Woche 52 bestehen (80,4 % vs. 65,7 %; HR = 0,58; 95%-KI [0,42; 0,80]). Daten zum Verlauf der Remission, d. h. zur Dauer der klinischen Remission, liegen - abgesehen von der Rezidivfreiheit in Woche 24 bzw. 52 nach vorheriger klinischer Remission - nicht vor.

Die Ergebnisse sind aufgrund vorhandener Limitationen zur Beurteilung der klinischen Remission (klinische Untersuchung mittels sanfter Fingerkompression: subjektives Untersuchungsverfahren ohne Standardisierung, Über- und Unterbewertung des Fistelverschlusses möglich, interne Verzweigungen und die weiter proximal gelegenen Abschnitte der Fistel nicht beurteilbar) mit starken Unsicherheiten behaftet. Das Ausmaß der vorhandenen Vorteile zugunsten von Darvadstrocel lassen sich nicht mit ausreichender Sicherheit abschließend beurteilen.

Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission

Die Rezidivfreiheit nach klinischer Remission in Woche 24 bzw. 52 ist als das Erreichen einer klinischen Remission vor Woche 24 und Ausbleiben eines Rezidivs im Sinne einer Wiedereröffnung einer der behandelten externen Fistelöffnungen, die zu Studienbeginn sezernierten, definiert. In die Bewertung des Endpunktes ging lediglich die klinische Untersuchung der behandelten externen Fistelöffnungen durch den Prüfarzt ein.

Es handelt sich um einen post-hoc definierten und ausgewerteten Endpunkt, der einer anhaltenden klinischen Remission der behandelten Perianalfisteln bis zu Woche 24 bzw. bis zu Woche 52 nach Auftreten der klinischen Remission bis Woche 24 entspricht. Zum Datenschnitt in Woche 24 erreichten im Darvadstrocel-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch signifikant mehr Patienten eine Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission (45,8 % vs. 26,7 %; RR = 1,72, 95%-KI [1,18; 2,51], $p = 0,005$). Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zum Endpunkt Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission zu Woche 52 bestätigen die Ergebnisse der Auswertung in Woche 24. Der Unterschied zugunsten von Darvadstrocel geht im Verlauf gegenüber Woche 24 zurück, bleibt jedoch bis zum Datenschnitt in Woche 52 statistisch signifikant (RR = 1,52, 95%-KI [1,04; 2,18], $p = 0,032$). Es wurden weder Daten zu Rezidivraten, noch zum zeitlichen Auftreten von Rezidiven vorgelegt oder mit der Stellungnahme nachgereicht.

Aufgrund der post-hoc durchgeführten Analyse ist eine potentiell ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht auszuschließen; Angaben zum Imputationsverfahren fehlen. Auch die für den Endpunkt „klinische Remission“ in der Beurteilung gesehenen Limitationen kommen weiterhin zum Tragen, so dass die Interpretierbarkeit der Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet ist; eine Quantifizierung des Vorteils ist nicht mit ausreichender Sicherheit möglich.

Symptomatik mittels Perianal Disease Activity Index (PDAI)

Im Rahmen der Studie ADMIRE-CD wurde die Krankheitssymptomatik mittels PDAI erhoben. Es handelt sich beim PDAI um einen Symptomfragebogen, der für die Erfassung der Schwere der perianalen Erkrankung bei Morbus Crohn entwickelt und validiert wurde. Die fünf Subscores des PDAI werden teilweise vom Patienten berichtet (Sekretbildung, Schmerzen/Aktivitätseinschränkungen, Einschränkung der sexuellen Aktivität) und teilweise vom behandelnden Arzt erfasst (Art der perianalen Erkrankung, Grad der Induration). Die Beurteilung erfolgt auf einer 5-Punkt-Likert-Skala. Der Gesamtscore umfasst die Summe der fünf Subscores, wobei eine höhere Punktzahl auf eine schwerere Erkrankung hinweist. Eine Einschätzung der Punktwertangaben hinsichtlich der Symptome kann nicht getroffen werden,

weil Angaben zur Einstufung (leicht, mittel, schwer) nicht vorliegen. Der PDAI wurde zu jeder Studienvsiste bis Woche 104 erfasst.

Die Symptomatik der komplexen perianalen Fistel wurde mittels PDAI als Veränderung zu Baseline zu Woche 24 und Woche 52 für den Gesamtscore und für die fünf Subscores ausgewertet und dargestellt. Zusätzlich wurden die drei mit dem Dossier vorgelegten Post-hoc-Analysen über den Anteil der Patienten, die einen PDAI-Gesamtscore = 0 (vollständige Symptombfreiheit) zu Woche 24 und Woche 52, einen PDAI-Subscore Sekretbildung = 0 zu Woche 24 bzw. Woche 52 und eine Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von ≥ 1 zu Baseline auf 0 zu Woche 24 bzw. Woche 52 aufwiesen, dargestellt. Darüber hinaus wurden mit der Stellungnahme zwei weitere post-hoc Auswertungen zum vollständigen Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI-Subscore Sekretbildung = 0) vorgelegt: Zeit bis zum vollständigen Ausbleiben der Sekretbildung bis Woche 52 und Dauer des vollständigen Ausbleibens der Sekretbildung bis Woche 52.

Die Auswertung des PDAI als Veränderung zu Baseline zu Woche 24 und Woche 52 zeigte weder für den Gesamtscore, noch für vier der fünf Subscores statistisch signifikante Unterschiede zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten zwischen den Gruppen. Allein für den PDAI-Subscore Sekretbildung zeigte sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen (MWD = -0,321; 95%-KI [-0,635; -0,007]). Mangels fehlender individueller Responseschwelle (MID) bleibt unklar, ob die Höhe der Veränderung der Gruppendifferenz des PDAI-Subscores Sekretbildung als klinisch relevant anzusehen ist.

Die post-hoc-Analyse über den Anteil der Patienten, die einen PDAI-Gesamtscore = 0 (vollständige Symptombfreiheit) zu Woche 24 und Woche 52 aufwiesen, zeigt sowohl zu Woche 24, als auch zu Woche 52 mehr Patienten mit PDAI-Gesamtscore = 0 im Darvadstrocel-Arm als im Placebo-Vergleichsarm. Die Ergebnisse zwischen den Gruppen sind zum Datenschnitt in Woche 52 statistisch signifikant (RR = 2,09 [95%-KI 1,00; 4,38]).

Für die Post-hoc- Analysen des PDAI-Subscores Sekretbildung zeigte sich zu Woche 24, dass unter Darvadstrocelbehandlung gegenüber Placebo statistisch signifikant mehr Patienten einen Subscore von 0 (keine Sekretbildung) aufwiesen (44,9 % vs. 31,4 %, RR = 1,44 [95%-KI 1,01; 2,06]; $p=0,039$). Die Ergebnisse blieben zu Woche 52 statistisch signifikant (43,9 % vs. 27,6 %, RR = 1,61 [95%-KI 1,10; 2,37]; $p=0,012$) und bestätigten die Vorteile zugunsten von Darvadstrocel aus dem Datenschnitt zu Woche 24. Darüber hinaus zeigen die post-hoc-Analysen zur Veränderung des PDAI-Subscores Sekretbildung von ≥ 1 zu Baseline auf 0 zu Woche 24 bzw. Woche 52 für den Anteil der Patienten mit Ereignis ausschließlich zu Woche 52 eine signifikante Verbesserung im Darvadstrocel-Arm gegenüber dem Vergleichsarm (36,4 % vs. 21,9 %; RR: 1,70 [95%-KI 1,08; 2,67]).

Zum Nachweis der Dauer eines positiven Effektes von Darvadstrocel reichte der pharmazeutische Unternehmer mit seiner Stellungnahme zur Nutzenbewertung zwei weitere post-hoc-Auswertungen zum vollständigen Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI-Subscore Sekretbildung = 0) ein. In beide Auswertungen gingen jeweils nur Patienten ein, die zu Baseline einen PDAI-Subscore Sekretbildung von > 0 aufwiesen. Für die Zeit bis zum vollständigen Ausbleiben der Sekretbildung ergab sich mit 16,1 Wochen im Vergleich zu 36,6 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darvadstrocel gegenüber Placebo (HR: 1,69 [95%-KI 1,015; 2,49]; $p= 0,0079$). Für Patienten mit Eintreten des vollständigen Ausbleibens der Sekretbildung vor Woche 52, hielt der Zustand im Mittel 221,2 Tage im Darvadstrocel-Arm und 133,8 Tage im Placebo-Arm an.

Die Ergebnisse zum PDAI Subscore Sekretbildung lassen nur eingeschränkt Rückschlüsse auf das Ergebnis der klinischen Remission zu, da der Verschluss der äußeren Fistelöffnungen mit einem Ausbleiben des Sekrets aus der Öffnung einhergeht, selbst wenn mittels klinischer Untersuchung die inneren Fistelöffnungen und proximalen Fisteltrakte nicht beurteilt werden können. Es sind jedoch bedeutende methodische Limitationen zu berücksichtigen, einerseits aufgrund einer potentiell ergebnisgesteuerten Berichterstattung durch post-hoc durchgeführte Auswertungen und andererseits aufgrund unvollständiger Angaben zum Umgang mit und zum Umfang fehlender Werte bei gleichzeitig geringen Rücklaufquoten aufgrund hoher Studienabbruchraten. Auch aufgrund der patientenberichteten Symptomatik (Einschätzung, dass das Sekret ausschließlich aus den externen Fistelöffnungen stammt) sind die Ergebnisse der Endpunkte zur Sekretbildung mit Unsicherheiten behaftet. Des Weiteren ergibt sich eine auffällige zeitliche Verzögerung bezüglich des Eintretens der Wirksamkeit im Sinne eines Verschlusses der äußeren Fistelöffnung bzw. Ausbleibens der Sekretbildung zwischen der patientenberichteten Perspektive (PDAI Subscore Sekretbildung) und der klinischen Beurteilung durch einen verblindeten Prüfarzt (Endpunkt „Zeit bis zur klinischen Remission“). Das vollständige Ausbleiben von Sekretbildung aus den äußeren Fistelöffnungen trat im Interventions-Arm nach klinischer Untersuchung bereits nach 6,7 Wochen ein, durch den Patienten berichtet jedoch erst nach 16,1 Wochen, d. h. 9,4 Wochen später (Placebo: klinisch beurteilt 14,6 Wochen vs. vom Patienten berichtet 36,6 Wochen). Eine Abschätzung des zeitlichen Eintretens des Behandlungseffektes erscheint aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse nicht möglich. Unbenommen dessen ergeben sich in der Gesamtschau sowohl in der klinischen Beurteilung, als auch für die vom Patienten wahrgenommene Symptomatik in Woche 52 gleichgerichtete, statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Darvadstrocel. Aufgrund der grundsätzlich gesehenen Limitationen beider Endpunkte - durch die klinische Beurteilung mittels sanfter Fingerkompression (siehe Ausführungen zum Endpunkt klinische Remission) einerseits und der patientenberichteten Symptomatik (Einschätzung, dass Sekret ausschließlich aus den externen Fistelöffnungen stammt) andererseits - sind die Ergebnisse beider Endpunkte mit Unsicherheiten behaftet; eine Quantifizierung der vorhandenen Vorteile ist nicht mit ausreichender Sicherheit möglich.

Lebensqualität

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

In der Studie ADMIRE-CD wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels IBDQ erhoben. Der IBDQ ist ein krankheitsspezifischer Lebensqualitätsfragebogen, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mithilfe von 32 Fragen/Items in vier Dimensionen (Darmsymptome, Emotionale Funktion, systemische Funktion, Sozialfunktion) erfasst. Dieser wurde ab Screening zu Woche 24, Woche 52, Woche 78 und Woche 104 erhoben. Abgebildet wurden die Veränderungen zu Baseline zu Woche 24 und Woche 52. Der Gesamtscore umfasst die Summe der vier Dimensionen (maximal 224 Punkte), wobei eine höhere Punktzahl eine bessere Lebensqualität anzeigt.

Insgesamt verbesserte sich der durchschnittliche Gesamtscore im Vergleich zu Baseline zu Woche 24 im Darvadstrocel-Arm um 3,81 Punkte (SD: 25,53) und im Placebo-Arm um 4,01 Punkte (SD: 25,56). Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind dabei weder für den Gesamtscore, noch für die vier Dimensionen statistisch signifikant.

Für die Auswertungen des IBDQ erfolgte die Imputation fehlender Werte mittels LOCF-Methode. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten bedingt durch die hohen Abbruchraten in beiden Studienarmen ergeben sich auch für die Ergebnisse zur Lebensqualität bedeutende methodischen Limitationen, die einer abschließenden Beurteilung entgegenstehen. Des Weiteren bleibt unklar, ob der gewählte Fragebogen für die hier zu bewertende Indikation zur Behandlung komplexer perianaler Fisteln adäquat ist oder eher die Lebensqualitätsaspekte der Grunderkrankung erfasst.

Nebenwirkungen

UE, SUE, Abbruch wegen UE

Weder die Anzahl der Patienten mit UE, noch die der Patienten mit schweren UE, SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE unterscheidet sich bis Woche 52 statistisch signifikant zwischen einer Behandlung mit Darvadstrocel gegenüber der Vergleichsbehandlung.

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE) erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) und den Preferred Terms (PT). Die am häufigsten aufgetretenen UE nach PT – darunter Analabszess, Proktalgie, Analfistel, Nasopharyngitis – unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den Studienarmen. In beiden Studienarmen traten bis Woche 52 am häufigsten schwere UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf, wobei auch hier keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ableitbar sind. In beiden Studienarmen war der Anteil der Patienten mit SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zu Woche 52 am Größten. Das am häufigsten berichtete SUE nach PT war ein Analabszess.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass einige Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen die Grundsymptomatik von Patienten mit perianalen Fisteln bei Morbus Crohn abbilden und daher zu Überschneidungen mit der Kategorie Morbidität führen.

Gesamtbewertung

Zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem lumbalem Morbus Crohn indiziert, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben, liegen auf Basis der pivotalen Phase-III-RCT ADMIRE-CD Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Zusammenfassend zeigen sich in den Endpunktkategorien Lebensqualität sowie Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen.

In der Kategorie der Morbidität sind für die Endpunkte zur Remission (klinische Remission, Zeit bis zur klinischen Remission, Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission) sowie Krankheitssymptomatik (PDAI) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Darvadstrocel vorhanden. Die gezeigten statistisch signifikanten Vorteile zugunsten von Darvadstrocel in Bezug auf die klinische Remission und Symptomatik mittels PDAI sind in der Gesamtschau aufgrund bedeutender Limitationen in ihrem Ausmaß nicht mit ausreichender Sicherheit beurteilbar. Aus den vorliegenden Ergebnissen zugunsten von Darvadstrocel ergibt sich – trotz gleichgerichteter, statistisch signifikanter Effektgrößen – eine zeitliche Verzögerung bezüglich des Eintretens der Wirksamkeit im Sinne eines Verschlusses der äußeren

Fistelöffnung bzw. Ausbleibens der Sekretbildung zwischen der patientenberichteten Perspektive (PDAI) und der klinischen Beurteilung durch einen verblindeten Prüfarzt (klinische Remission). Das vollständige Ausbleiben von Sekretbildung aus den äußeren Fistelöffnungen trat nach klinischer Untersuchung früher ein als durch den Patienten anhand der wahrgenommenen Symptomatik berichtet. Vor diesem Hintergrund ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich.

Aufgrund der Limitationen der Endpunkterhebung und -analyse in der Studie sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage sowie ausstehender Langzeitergebnisse stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Darvadstrocel auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier stützen. Die dort angegebene Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation ist allerdings mit Unsicherheiten behaftet. So wurde innerhalb der Patientengruppe mit Morbus Crohn und gleichzeitiger Fistelerkrankung keine Einschränkung des Fistelleidens auf perianale Fisteln vorgenommen. Auch die Einschränkung der Indikation auf Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Vortherapien („mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie“) wurde nur unvollständig berücksichtigt; so wurde z.B. eine ausschließliche Vorbehandlung mit Fadendrainage und das Nichtansprechen der Fisteln auf diese Vorbehandlung nicht mit in die Berechnung der Patientenzahl einbezogen. Aus den genannten Gründen wird davon ausgegangen, dass die Obergrenze insgesamt eine Überschätzung der Patientenzahl darstellt.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben des Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3. Alofisel ist nicht in der Lauer-Taxe gelistet, da Darvadstrocel als Stammzelltherapie nur an entsprechende Zentren abgegeben wird. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers zu Grunde gelegt.

Darvadstrocel wird entsprechend der Angaben in der Fachinformation von Alofisel als Einmalgabe intraläsional unter Anästhesie verabreicht.

Eine Einzeldosis Alofisel enthält eine Suspension aus 120 Millionen expandierte, humane, allogene, mesenchymale, adulte Stammzellen, die aus Fettgewebe gewonnen wurden (eASC), verteilt auf vier Durchstechflaschen (5 Millionen Zellen/ml). Laut Fachinformation muss der gesamte Inhalt der vier Durchstechflaschen zur Behandlung von bis zu zwei internen und bis zu drei externen Fistelöffnungen verabreicht werden. Mit einer Dosis von 120 Millionen eASC können bis zu drei Fistelgänge mit einer Fistelöffnung im Perianalbereich behandelt werden.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Darvadstrocel (Alofisel)	Einmalgabe	1	1	1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlung	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-Verbrauch nach Wirkstärke
Darvadstrocel (Alofisel)	120 Millionen Zellen (eASC)	120 Millionen Zellen (eASC)	1	1

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Abgabepreis des pU) ²	Mehrwertsteuer	Kosten
Zu bewertendes Arzneimittel				
Darvadstrocel	4 Durchstechflaschen (5 Millionen Zellen/ml)	60.000 €	11.400€	71.400 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Die Anwendung von Darvadstrocel erfolgt laut Fachinformation in einem Operationsumfeld unter Anästhesie. Vor der Behandlung ist eine Charakterisierung der Fisteln erforderlich. Bei Abszessen sind eine Inzision und eine Drainage notwendig. Zur Vorbereitung der Anwendung gehören zudem das Entfernen etwaiger Seton-Einlagen, die Identifizierung der Fistelöffnung mittels Kochsalzlösung, die Kürettage der Fistelgänge und das Vernähen der Fistelöffnungen. Die Stammzell-Suspension wird intraläsional appliziert und die außenliegenden Wunden anschließend 20 - 30 Sekunden massiert.

Demnach fallen für Darvadstrocel regelhaft Kosten für die derzeit nicht bezifferbaren GKV-Leistungen für die unmittelbare Vorbereitung der Fistelgänge an, darunter für die Kürettage sowie das Vernähen der internen Fistelöffnungen, wobei die resultierenden Kosten pro Anwendung in ihrer Höhe nicht quantifizierbar sind.

Auch die intraläsionale Applikation von Darvadstrocel ist derzeit nicht bezifferbar.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Kosten pro Anwendung
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Darvadstrocel		
Vorbereitung der Fistelgänge (Kürettage,	Nicht bezifferbar	Nicht quantifizierbar

² Angaben des Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3

Vernähen der internen Fistelöffnungen)		
Intraläsionale Verabreichung von Darvadstrocel	Nicht bezifferbar	Nicht quantifizierbar

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 31. Mai 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Darvadstrocel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 3. September 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. September 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Oktober 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. November 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. November 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. August 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	1. Oktober 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Oktober 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung; Beauftragung der Fachberatung Medizin mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	10. Oktober 2018 16. Oktober 2018	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu

		Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. November 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 22. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken