



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

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekosten	14
4.	Verfahrensablauf	14
5.	Beschluss	16
6.	Anhang	27
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	27
B.	Bewertungsverfahren	36
1.	Bewertungsgrundlagen	36
2.	Bewertungsentscheidung	36
2.1	Nutzenbewertung	36
2.1.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	36
2.1.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	36
2.1.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36
2.1.4	Therapiekosten	36
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	37
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	38
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	42
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	43
5.1	Stellungnahme der Takeda GmbH	43
5.2	Stellungnahme des Berufsverbands Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V. (bng)	106
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie	114

5.4	Stellungnahme der DGVS.....	125
5.5	Stellungnahme des vfa.....	161
5.6	Stellungnahme der Medac GmbH.....	166
D.	Anlagen	170
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	170
2.	Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung von der Takeda GmbH.....	196

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Studiervisite 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 Symptombefreiheit) 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 Symptombefreiheit) 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	120 Millionen Zellen	1	1

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlung	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- Verbrauch nach Wirkstärke
	Zellen (eASC)	(eASC)		

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Abgabe- preis des pU) ²	Mehrwert- steuer	Kosten
Zu bewertendes Arzneimittel				
Darvadstrocel	4 Durchstech- flaschen (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.

² Angaben des Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3

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

5. Beschluss

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

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 14.12.2018 B3

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 ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	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 ^b	Patienten mit Ereignis ⁱ n (%)	Median [95%-KI] (Woche n)	N ^b	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)^l 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)^r 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 \geq 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 \geq 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 luminalem 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.

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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

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

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.

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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der 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 lumbalem 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 lumbalem 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 RR [95 %-KI]; p-Wert
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					- ^c

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studie ADMIRE-CD Endpunktkategorie Endpunkt	Darvadstrocel		Placebo		Darvadstrocel vs. Placebo ^g		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	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, i}	107	46 (43,0)	105	30 (28,4)	1,52 [1,04; 2,18] 0,032		
Studie ADMIRE-CD Endpunktkategorie Endpunkt	Darvadstrocel			Placebo			Darvadstrocel vs. Placebo
	N ^b	Patienten mit Ereignis ⁱ n (%)	Median [95 %-KI] (Wochen)	N ^b	Patienten mit Ereignis ⁱ n (%)	Median [95 %-KI] (Wochen)	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 ² /N ^k (%)	MW (SD)	n ² /N ^k (%)	MW (SD)	MWD [95 %-KI]		
Morbidität^e							
Krankheitsaktivität – Perianal Disease Activity Index (PDAI)^l Gesamtscore (0 bis 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]		



Studie ADMIRE-CD Endpunktkategorie Endpunkt	Darvadstrocel		Placebo		Darvadstrocel vs. Placebo ^l
	n ^a /N ^k (%)	MW (SD)	n ^a /N ^k (%)	MW (SD)	MWD [95 %-KI]
Sekretbildung (0 bis 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 bis 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 bis 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 bis 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]
Grad der Induration (0 bis 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^o					
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.



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
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 ^l
	n ^o /N ^k (%)	MW (SD)	n ^o /N ^k (%)	MW (SD)	MWD [95 %-KI]
Lebensqualität ^a					
Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) ^f Gesamtscore (32 bis 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]



Studie ADMIRE-CD Endpunktkategorie Endpunkt	Darvadstrocel		Placebo		Darvadstrocel vs. Placebo ^f
	n ^a /N ^k (%)	MW (SD)	n ^a /N ^k (%)	MW (SD)	MWD [95 %-KI]
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^g					
UE					
UEs bis Woche 24					
Gesamtrate	103	68 (66,0)	102	66 (64,7)	-
Mild	103	47 (45,6)	102	52 (51,0)	-
Moderat	103	31 (30,1)	102	38 (37,3)	-
Schwer ¹	103	10 (9,7)	102	10 (9,8)	1,10 [0,47; 2,59] 0,83
Fehlend	103	1 (< 1,0)	102	6 (5,9)	-
UEs bis Woche 52					
Gesamtrate	103	79 (76,7)	102	74 (72,5)	-
Mild	103	57 (55,3)	102	59 (57,8)	-
Moderat	103	54 (52,4)	102	52 (51,0)	-
Schwer ¹	103	10 (9,7)	102	12 (11,8)	0,83 [0,37; 1,82] 0,64
Fehlend	103	2 (1,9)	102	5 (4,9)	-
Prozedurbezogene UE ^h	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 [®] MedDRA-Systemorganklasse ^y 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
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 ^a MedDRA-Systemorganklasse ^b Preferred Term	Darvadstrocel		Placebo		Darvadstrocel vs. Placebo RR [95 %-KI] ^c p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
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 ^a MedDRA-Systemorganklasse ^b Preferred Term	Darvadstrocel		Placebo		Darvadstrocel vs. Placebo RR [95 %-KI] ^c p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
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 lumbalem Morbus Crohn mit komplexen perianalen Fisteln, die unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben
ca. 90 bis 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.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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 pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Mai 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Darvadstrocel eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 3. September 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 15. Oktober 2018 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Darvadstrocel](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Darvadstrocel

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Darvadstrocel
- **Handelsname:** Alofisel®
- **Therapeutisches Gebiet:** Perianale Fisteln bei Morbus Crohn (Krankheiten des Verdauungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.09.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.09.2018
- **Beschlussfassung:** Ende November 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-06-01-D-366)

- [Modul 1 \(217,2 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2432/2018-05-31_Modul1_Darvadstrocel.pdf)
- [Modul 2 \(168,8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2433/2018-05-31_Modul2_Darvadstrocel.pdf)
- [Modul 3 \(1,1 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2434/2018-05-31_Modul3A_Darvadstrocel.pdf)
- [Modul 4 \(1,9 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2435/2018-05-31_Modul4A_Darvadstrocel.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.09.2018 veröffentlicht:

- **Nutzenbewertung G-BA (1,7 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2436/2018-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Darvadstrocel_D-366.pdf)
- **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG (192,1 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2437/2018-06-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Darvadstrocel_D-366.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.09.2018
- Mündliche Anhörung: 09.10.2018
Bitte melden Sie sich bis zum 01.10.2018 per E-Mail
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)**
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.09.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Darvadstrocel%20-%202018-06-01-D-366) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Darvadstrocel - 2018-06-01-D-366*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/366/>

03.09.2018

Die mündliche Anhörung wird am 09.10.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.10.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende November 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.10.2018 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Darvadstrocel**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Takeda GmbH	24.09.2018
Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V. (bng)	10.09.2018
Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK)	21.09.2018
Deutsche Gesellschaft für Gastro-entérologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	24.09.2018
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.09.2018
Medac GmbH	25.09.2018 (verfristet)

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Takeda GmbH						
Knierim, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Orzechowski, Hr. PD Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hahn, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fanter, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)						
Kucharzik, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Reinshagen, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Kumpf, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Medac GmbH						
Johannes, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Takeda GmbH

Datum	24. September 2018
Stellungnahme zu	Darvadstrocel / Alofisel®
Stellungnahme von	Takeda GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Takeda nimmt nachfolgend zu folgenden Aspekten der Nutzenbewertung zu Darvadstrocel Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Bewertung des Endpunktes klinische Remission: Es werden weitere Auswertungen aus der randomisierten, doppelt-verblindeten kontrollierten Studie ADMIRE-CD zur Verfügung gestellt zu den Endpunkten Rezidiv-Freiheit zu Woche 52 nach vorheriger klinischer Remission bis Woche 24, Zeit bis zum vollständigen Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI Subscore Sekretbildung = 0) und Dauer des vollständige Ausbleibens von Sekretbildung (PDAI Subscore Sekretbildung = 0).<ul style="list-style-type: none">➤ Die vorgelegten Daten zur klinischen Remission werden durch die weiteren Analysen in ihrer klinischen Relevanz bestätigt.➤ Die Stärke der gezeigten Effekte von Darvadstrocel ggü. dem Kontroll-Arm stellt eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung der Morbidität dar. Deshalb ist Takeda der Auffassung, dass das Ausmaß des Zusatznutzens von Darvadstrocel als mindestens gering einzuschätzen ist.2. Umgang mit fehlenden Werten in der Studie ADMIRE-CD: Die Rationale für das präspezifizierte Vorgehen laut Statistischem Analyseplan (SAP) wird dargelegt und es werden die Anteile tatsächlich vorliegender sowie die Anteile ersetzter Werte benannt. Sensitivitätsanalysen belegen die Robustheit der SAP-konform und somit präspezifiziert analysierten Effekte.<ul style="list-style-type: none">➤ Das Verzerrungspotenzial der patientenrelevanten Endpunkte klinische Remission, Rezidiv-Freiheit nach vorheriger klinischer Remission, Gesamtsymptomatik (PDAI Gesamtscore, Veränderungen ab Baseline und PDAI Gesamtscore = 0) sowie der vom Patienten selbst berichteten Sekretbildung (PDAI Subscore Sekretbildung Verbesserung von ≥ 1 auf 0 sowie Subscore = 0) ist nach Auffassung von Takeda als gering einzustufen ist.➤ Die positiven Effekte von Darvadstrocel in der Studie ADMIRE-CD bestehen mit einer für die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens hinreichenden Ergebnissicherheit. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Darvadstrocel ist als mindestens gering einzuschätzen.	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Auswertungen zu allen fünf PDAI Subscores: Die Ergebnisse zum Subscore Sekretbildung sind besonders relevant im Anwendungsgebiet und nicht das Ergebnis einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung.</p> <p>4. Auswertung hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunkts Stuhlinkontinenz: Die im Dossier präsentierten Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt Stuhlinkontinenz sind relevant im Sinne der Nutzenbewertung von Darvastrocel.</p> <p>5. Darstellung der Sicherheitsdaten: Hinsichtlich der Nutzenbewertung der vorgelegten Sicherheitsdaten erbittet Takeda eine Neubewertung. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Schaden durch die Behandlung mit Darvadstrocel.</p> <p>6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung: Takeda erbittet die Ergänzung des Abschnitts „Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Darvadstrocel darf ausschließlich durch prä-qualifizierte Anwender bestellt und zur Anwendung gebracht werden, die folgende Kriterien erfüllen bzw. die erforderlichen Qualifizierungsschritte durchlaufen haben:<ul style="list-style-type: none">a) Es besteht ein interdisziplinäres Team (Gastroenterologe und Chirurg/Koloproktologe) mit Erfahrung in der Behandlung von perianalen Fisteln bei Morbus Crohn.b) Chirurgische Expertise im Indikationsgebiet ist vorhanden.c) Eine prä-qualifizierende Schulung eines Chirurgen/Koloproktologen der Einrichtung zur Anwendung ist erfolgt.d) Eine prä-qualifizierende Schulung des medizinischen Personals zur Sicherstellung der qualitätsgesicherten Entgegennahme und Handhabung ist erfolgt. <p>7. Bestimmung der Anzahl Patienten im Anwendungsgebiet: Takeda erläutert die Rationale der einzelnen Kriterien. Die im Dossier angegebene Anzahl Patienten im zugelassenen</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anwendungsgebiet von Darvadstrocel ist relevant im Sinne der Beschlussfassung.	
<p>Allgemeine Anmerkung zur Behandlungssituation der Patienten im Anwendungsgebiet:</p> <p>Das Auftreten komplexer perianaler Fisteln stellt bei Patienten mit Morbus Crohn eine schwere Komplikation der Grunderkrankung dar (1). Morbus Crohn (MC) ist eine chronische Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, die nicht heilbar ist und eine lebenslange Behandlung der Patienten erfordert. Die Patienten befinden sich daher regelhaft in medizinischer Behandlung durch einen auf die Behandlung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung spezialisierten Gastroenterologen und erhalten auch regelhaft eine immunsuppressive medikamentöse Therapie, die den Remissionserhalt der chronisch-entzündlichen Grunderkrankung zum Ziel hat.</p> <p>Bei Diagnose einer perianalen Beteiligung steht nach ggf. erforderlicher chirurgischer Erstversorgung und Fisteldrainage die Reduzierung der luminalen Entzündungsaktivität des Morbus Crohn im Vordergrund der therapeutischen Maßnahmen des Gastroenterologen. Eine Therapie der komplexen perianalen Fisteln über die Anti-MC-Therapie hinaus ist bisher nur konservativ und chirurgisch möglich – nicht medikamentös. Insofern stellt die Therapie mit Darvadstrocel eine erhebliche Erweiterung der Handlungsoptionen in der Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem lumbalem Morbus Crohn dar (1).</p> <p>Die Beurteilung des Ansprechens einer systemisch immunsuppressiven medikamentösen Therapie erfolgt dabei vorrangig hinsichtlich der Wirksamkeit in Bezug auf die Entzündungsaktivität des Morbus Crohn. Erst wenn diese auf ein nichtaktives oder leicht aktives Ausmaß reduziert werden konnte und die komplexe perianale Fistel weiterhin besteht, gerät die spezifische chirurgische Behandlung dieser lokalen Komplikation in den Fokus der Behandlung. In dieser Situation, in der an sich die komplexen perianalen Fisteln als Folgeerkrankung des Morbus Crohn behandlungsbedürftig sind, stellt eine Fortführung der systemisch immunsuppressiven Therapie des Morbus Crohn keine zweckmäßige Behandlung dieser komplexen perianalen Fisteln dar. Zur gezielten Behandlung nur der komplexen perianalen Fistel bei erwachsenen Morbus Crohn-Patienten, deren lumbale Entzündung nicht aktiv oder nur gering aktiv ist, sind keine Wirkstoffe zugelassen.</p> <p>Für Patienten mit einem komplexen perianalen Fistelleiden wird nach Ausschöpfen der systemisch</p>	Auch die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>immunsuppressiven medikamentösen Therapieoptionen die Anlage eines Deviationsstomas zum Trockenlegen der exazerbierten Perianalregion oder bei weiterhin unkontrolliertem Zustand die Durchführung einer Prokterektomie empfohlen (1) (<i>Empfehlung 6-8: Bei fehlendem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie bzw. stark eingeschränkter Lebensqualität sollte ein Deviationsstoma angelegt werden. (IV, ↑, starker Konsens), Empfehlung 6-9: Bei danach persistierendem Therapieversagen kann eine Prokterektomie erfolgen. (IV, ↑, starker Konsens).</i></p> <p>Die Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel befinden sich in einer sehr spezifischen, durch diverse Faktoren eng definierten Erkrankungssituation, sodass es sich um eine sehr kleine und gut abgegrenzte Patientenpopulation handelt, die mit Darvadstrocel die Chance auf eine dauerhafte und schonende Remission ihres komplexen perianalen Fistelleidens erhält. Die Patienten befinden sich nicht in einer akut entzündlichen Phase („Schub“) ihrer Morbus Crohn-Erkrankung, wo schnelle und wenn nötig umfassende therapeutische Maßnahmen erforderlich sind, um z.B. eine Notsituation in Griff zu bekommen. Vielmehr ist bei den betroffenen Patienten ein besonders umsichtiges und bedachtes therapeutisches Vorgehen angezeigt, das die Bedürfnisse der Patienten adressiert ohne sie einem erhöhten Risiko für Komplikationen wie zum Beispiel einer dauerhaften Sphinkterschädigung auszusetzen.</p> <p>In einer interdisziplinären Zusammenarbeit ist es Aufgabe des Gastroenterologen, den Morbus Crohn als Grunderkrankung systemisch zu behandeln und den richtigen Zeitpunkt zu erkennen, wann der Chirurg hinsichtlich einer spezifischen Fistelbehandlung hinzugezogen wird (1). Ist die lumenale Entzündung unter Kontrolle, wird gemeinsam mit dem Chirurgen das patienten-individuelle Vorgehen der Fistelbehandlung diskutiert. Dem koloproktologischen Chirurgen obliegt die Entscheidungs- und Verordnungshoheit für die Auswahl des lokalen chirurgischen Eingriffs und auch bzgl. der möglichen Anwendung von Darvadstrocel.</p> <p>Bei Entscheidung für eine vom Chirurgen zu erbringende Behandlung wird der Patient für den Zeitraum der Durchführung und Nachkontrolle der chirurgischen Therapie vom Gastroenterologen an den Chirurgen gemeinsam behandelt, wobei der Gastroenterologe kontinuierlich weiter für die Kontrolle hinsichtlich des luminalen Morbus Crohn verantwortlich bleibt. Die Zuweisung der Patienten an einen Chirurgen zur spezifischen chirurgischen Fisteltherapie sowie die Rücküberweisung des Patienten in die weitergehende gastroenterologische Betreuung erfordert eine enge und vertrauensvolle</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>interdisziplinäre Abstimmung zwischen den Vertretern der Facharzttrichtungen. Diese interdisziplinäre Zusammenarbeit ist bisher in Deutschland nur in wenigen Zentren etabliert.</p> <p>Bevor Darvadstrocel in Deutschland verfügbar war, wurden jene Patienten, die auf medikamentöse Anti-MC-Therapien nicht ausreichend angesprochen hatten, entweder ausschließlich mittels Fortführung der immunsuppressiven, remissionserhaltenden Therapie der Grunderkrankung Morbus Crohn mit oder ohne Fadendrainage behandelt, obwohl der Erfolg nicht zufriedenstellend war. Oder es wurde bei diesen Therapie-refraktären Patienten ein fistelverschließender Eingriff versucht, z.B. mittels Muskel-Schleimhaut-Lappen oder Analfistel-Plug. Zu bedenken gerade bei einem chirurgischen Eingriff ist, dass ein Eingriff stets mit dem Risiko einer iatrogenen Sphinkterschädigung verbunden sein kann. Es ist daher mit dem Patienten gemeinsam der richtige Zeitpunkt festzulegen, und dieser wird Schritt u.U. von den Patienten, aber auch von Ärzten, möglichst lange hinausgezögert, aus Angst vor der permanenten Schädigung des Sphinkters. Die Alternative der Wahl für diese Patienten war oftmals eine dauerhafte Fadendrainage, begleitet von der Symptomatik insbesondere einer Absonderung von übelriechenden Sekreten. Der Patient lebt dauerhaft mit einem Faden im Perianalbereich. Eine Behandlung der auslösenden Ursache, nämlich der andauernden Entzündung in der perianalen Fistel, erfolgt dann nicht.</p> <p>Mit Darvadstrocel steht diesen Patienten nun erstmalig eine Behandlungsoption zur Verfügung, die nach Versagen der medikamentösen Behandlung mit konventionellen und biologischen Wirkstoffen eine Chance auf einen dauerhaften Fistelverschluss bietet, und dadurch das Risiko für die Schließmuskelfunktionsschädigung im Rahmen konventioneller chirurgischer Verfahren minimiert. Der eingelegte Faden kann im Zuge der Behandlung mit Darvadstrocel entfernt werden, woraufhin der Sekretfluss abklingt und sich die Fistel verschließt. Die Wirkung von Darvadstrocel beruht wie im Dossier ausgeführt auf einer immunmodulierenden und antientzündlichen Wirkung.</p> <p>Aufgrund</p> <ul style="list-style-type: none">- der geringen Anzahl der betroffenen Patienten,- der speziellen Behandlungssituation,- dem Bedarf nach einer gut funktionierenden interdisziplinären Abstimmung zwischen Gastroenterologe und Koloproktologe sowie	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">- aufgrund der zellulären Beschaffenheit des Arzneimittels für neuartige Therapien Darvadstrocel, dessen qualitätsgesicherte Handhabung und Anwendung umfassende risikominimierende Maßnahmen erfordert, <p>hat sich Takeda für einen Direktvertrieb ausschließlich an prä-qualifizierte Anwender entschieden. Im Rahmen der Qualifizierung wird eine qualitätsgesicherte Anwendung gemäß den Vorgaben der Fachinformation und des Risk Management Plans trainiert, unter Bezugnahme auf die vorliegende Evidenz aus der Zulassungsstudie ADMIRE-CD sowie die laut Risk Management Plan vorgeschriebenen Schulungsmaterialien. Medizinisches Personal wird in der Handhabung und Lagerung trainiert, während die Ärzte hinsichtlich der Art der Anwendung, der zulassungskonformen Auswahl geeigneter Patienten und bzgl. der vorliegenden Evidenz geschult werden. Darin inbegriffen sind auch die wichtigen Aspekte, dass die vorliegende Evidenz aus der Studie ADMIRE-CD alleinig auf der einmaligen Applikation einer Dosis bestehend aus 120 Mio. Zellen für die Behandlung von bis zu zwei internen und bis zu drei externen Fistelöffnungen beruht, und dass es keine Evidenz für mehrfache Darvadstrocel-Anwendungen bei einem Patienten vorliegt. Bislang konnten nur wenige Anwender allen Qualitätskriterien genügen und die Schulungen abschließen.</p> <p>Darvadstrocel wurde in der zulassungsbegründenden Studie ADMIRE-CD nur einmal zur Anwendung gebracht (2, 3). Dies wird in der Fachinformation ebenfalls dargestellt. Die Fachinformation warnt ausdrücklich in Abschnitt 4.2 und 5.1 vor fehlenden Erkenntnissen zur Sicherheit und Wirksamkeit in der wiederholten Anwendung bei demselben Patienten (4). Die Ärzte, die an den Qualifizierungsschulungen teilnehmen, werden entsprechend unterrichtet. Es gibt somit weder aus medizinischer Sicht noch aus zulassungsrechtlicher Perspektive derzeit eine klinisch vertretbare Indikation zum wiederholten Einsatz von Darvadstrocel.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 58, Z. 18 – S. 59, Z. 30</p> <p>S. 60, Z. 27 – S. 61, Z. 25</p> <p>S. 19, Z. 27 – S. 20, Z. 3</p>	<p>Anmerkung zur klinischen Relevanz der Ergebnisse zur klinischen Remission</p> <p>Der G-BA bemängelt die vorgelegten Nachweise hinsichtlich des Endpunkts klinische Remission als eingeschränkt interpretierbar. Takeda legt nachfolgend weitere Analysen vor, die in der Zusammenschau mit den bereits im Dossier vorgelegten Daten zur Remission, Rezidivfreiheit und Sekretbildung die positiven Effekte der Behandlung mit Darvadstrocel in Bezug auf das Erreichen einer klinischen Remission sowohl durch die Bildgebung mittels MRT als auch vom Patienten berichtet bestätigen.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Takeda stimmt dem G-BA zu, dass der Beurteilung der Klinischen Remission einer komplexen perianalen Fistel eine wesentliche Bedeutung nicht nur im Rahmen der klinischen Studie ADMIRE-CD, sondern auch in der Routineversorgung in Deutschland zukommt. Die Beurteilung der Klinischen Remission war in der Studie ADMIRE-CD als wichtiger sekundärer Studienparameter definiert. Die Klinische Remission hatte dabei die umfassende Beurteilung des Zustands der perianalen Fistel und der Perianalregion des Patienten zum Ziel, die neben dem äußerlichen Befund der Heilung auch die ganzheitliche Beurteilung des Zustands des Patienten während der Untersuchung mittels Fingerdruck abbildet.</p> <p>Die korrekte Durchführung und Standardisierung der Erhebung dieses Parameters wurde im Rahmen der klinischen Studie mittels persönlicher Schulung der Prüfarzte sichergestellt.</p> <p>Darüber hinaus wurde zur Bestätigung der Heilung auch der Fisteltrakte ein magnetresonanztomografischer (MRT-) Befund erhoben. Beide Aspekte, die klinische Remission und der positive MRT-Befund, wurden definiert als primärer Endpunkt kombinierte Remission. Takeda möchte an dieser Stelle betonen, dass die klinische Remission ein</p>	<p>Morbidität</p> <p>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.</p> <p><i>Remission – Kombinierte Remission (primärer Endpunkt)</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

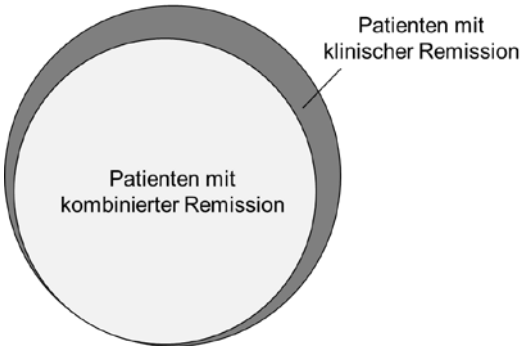
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wichtiger Endpunkt in sich selbst ist. Zum Erreichen des Endpunkts kombinierte Remission war das zusätzliche Erreichen des Kriteriums MRT-Befund-Negativität erforderlich. Entsprechend erfüllten alle Patienten mit kombinierter Remission gemäß Endpunktoptimalisierung die Kriterien einer klinischen Remission. Eine klinische Remission war somit notwendige Bedingung für das Erreichen einer kombinierten Remission.</p> <p>Neben den Remissions-Endpunkten wurde mittels Perianal Disease Activity Index (PDAI) unter anderem das Ausmaß der vom Patienten selbst wahrgenommenen Sekretabsonderung erfragt, dessen vollständiges Ausbleiben patientenrelevant im Sinne einer Fistelheilung ist.</p> <p>In Tabelle 1 finden sich die Ergebnisse für die klinische Remission gegenübergestellt mit den Ergebnissen zur kombinierten Remission und zum patientenberichteten vollständigen Ausbleiben von Sekretbildung (PDAI Subscore Sekretbildung = 0) sowie zur Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission. Die klinische Relevanz der Ergebnisse hinsichtlich der klinischen Remission wird sowohl durch die Bildgebung mittels MRT als auch durch die Wahrnehmung der Patienten bestätigt, bei konsistenten und signifikanten positiven Effekten bis Woche 24 und Woche 52: Das Relative Risiko belegt eine um 30-72% (Woche 24) bzw. 43-61% (Woche 52) bessere Wirksamkeit der Behandlung mit Darvadstrocel, verglichen mit der Kontroll-Intervention, was in der therapierefraktären, sehr spezifischen Erkrankungssituation der betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet von klinischer Relevanz ist und einen quantifizierbaren, mindestens geringen Zusatznutzen begründet.</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																								
	<p><i>Tabelle 1: Ergebnisse zur klinischen Remission, kombinierten Remission, Patienten mit PDAI Subscore Sekretbildung = 0 und Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission aus RCT ADMIRE-CD</i></p> <table border="1" data-bbox="264 657 1505 1383"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Remission</th> <th colspan="2">Woche 24</th> <th colspan="2">Woche 52</th> </tr> <tr> <th>Darvadstrocel n/N (%)</th> <th>Kontrolle n/N (%)</th> <th>Darvadstrocel n/N (%)</th> <th>Kontrolle n/N (%)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">RR (0,95-KI); p-Wert</th> <th colspan="2">RR (0,95-KI); p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Klinische Remission</td> <td>57/107 (53,3)</td> <td>43/105 (41,0)</td> <td>61/107 (57,0)</td> <td>42/105 (40,0)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">1,30 (0,97; 1,73); 0,064</td> <td colspan="2">1,43 (1,07; 1,90); 0,014</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Kombinierte Remission</td> <td>53/107 (49,5)</td> <td>36/105 (34,3)</td> <td>58/107 (54,2)</td> <td>39/105 (37,1)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">1,44 (1,04; 2,00); 0,024</td> <td colspan="2">1,46 (1,08; 1,98); 0,012</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Vom Patienten berichtetes vollständiges Ausbleiben von Sekretbildung (PDAI Subscore = 0)</td> <td>48/107 (44,9)</td> <td>33/105 (31,4)</td> <td>47/107 (43,9)</td> <td>29/105 (27,6)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">1,44 (1,01; 2,06); 0,039</td> <td colspan="2">1,61 (1,10; 2,37); 0,012</td> </tr> </tbody> </table>	Remission	Woche 24		Woche 52		Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)	RR (0,95-KI); p-Wert		RR (0,95-KI); p-Wert		Klinische Remission	57/107 (53,3)	43/105 (41,0)	61/107 (57,0)	42/105 (40,0)	1,30 (0,97; 1,73); 0,064		1,43 (1,07; 1,90); 0,014		Kombinierte Remission	53/107 (49,5)	36/105 (34,3)	58/107 (54,2)	39/105 (37,1)	1,44 (1,04; 2,00); 0,024		1,46 (1,08; 1,98); 0,012		Vom Patienten berichtetes vollständiges Ausbleiben von Sekretbildung (PDAI Subscore = 0)	48/107 (44,9)	33/105 (31,4)	47/107 (43,9)	29/105 (27,6)	1,44 (1,01; 2,06); 0,039		1,61 (1,10; 2,37); 0,012		<p>anzusehen.</p> <p><i>Remission - Klinische Remission und Zeit bis zur klinischen Remission</i></p> <p>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.</p> <p>In der ADMIRE-CD-Studie erreichten zu Woche</p>
Remission	Woche 24		Woche 52																																							
	Darvadstrocel n/N (%)		Kontrolle n/N (%)	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)																																					
	RR (0,95-KI); p-Wert		RR (0,95-KI); p-Wert																																							
Klinische Remission	57/107 (53,3)	43/105 (41,0)	61/107 (57,0)	42/105 (40,0)																																						
	1,30 (0,97; 1,73); 0,064		1,43 (1,07; 1,90); 0,014																																							
Kombinierte Remission	53/107 (49,5)	36/105 (34,3)	58/107 (54,2)	39/105 (37,1)																																						
	1,44 (1,04; 2,00); 0,024		1,46 (1,08; 1,98); 0,012																																							
Vom Patienten berichtetes vollständiges Ausbleiben von Sekretbildung (PDAI Subscore = 0)	48/107 (44,9)	33/105 (31,4)	47/107 (43,9)	29/105 (27,6)																																						
	1,44 (1,01; 2,06); 0,039		1,61 (1,10; 2,37); 0,012																																							

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<table border="1" data-bbox="264 528 1505 655"> <tr> <td data-bbox="264 528 638 592">Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Klinischer Remission bis Woche 24**</td> <td data-bbox="638 528 855 592">49/107 (45,8)</td> <td data-bbox="855 528 1050 592">28/105 (26,7)</td> <td data-bbox="1050 528 1290 592">46 (42,99)</td> <td data-bbox="1290 528 1505 592">30 (28,57)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2" data-bbox="638 592 1050 655">1,72 (1,18; 2,51); 0,0043</td> <td colspan="2" data-bbox="1050 592 1505 655">1,50 (1,04; 2,18); 0,032*/**</td> </tr> </table> <p data-bbox="264 655 1505 746">Abkürzungen: 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall, PDAI: Perianal Disease Activity Index, RR: Relatives Risiko</p> <p data-bbox="264 746 1505 954">Datenquelle: Darvadstrocel Dossier Modul 4, Tabelle 4-71, 4-72, 4-74 sowie für *Post-hoc Analyse Referenztabelle Table PHR1019.2.5.1 in (5) (eigene Berechnung der RD, RR, 95%-Konfidenzintervalle und p-Werte (Fishers exakter Test, unstratifiziert, asymptotische Konfidenzintervalle) ** Der Endpunkt Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Klinischer Remission bis Woche 24 entspricht einer anhaltenden klinischen Remission bis zu Woche 24 / Woche 52 nach Auftreten der klinischen Remission bis zu Woche 24</p> <p data-bbox="264 1018 1505 1121">Um die Frage des G-BA nach der Erhebung des Verschlusses auch der inneren Fisteltrakte zu beantworten, wird im Folgenden kurz auf die Rationale des Endpunktes kombinierte Remission eingegangen:</p> <p data-bbox="264 1137 1505 1273">In der Gegenüberstellung der klinischen Ergebnisse aus dem Dossier zu den Endpunkten klinische und kombinierte Remission wird deutlich, dass der weit überwiegende Teil der Patienten, die eine klinische Remission erreichten, auch das Kriterium der kombinierten Remission erfüllten (siehe auch Tabelle 1).</p> <ul data-bbox="309 1289 1505 1388" style="list-style-type: none"> • Zu Woche 24 erreichten von 57 Patienten im Darvadstrocel-Arm mit klinischer Remission 53 Patienten den Endpunkt kombinierte Remission (92,9%). Im Kontroll-Arm erreichten von 43 Patienten mit klinischer Remission 36 Patienten eine kombinierte 				Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Klinischer Remission bis Woche 24**	49/107 (45,8)	28/105 (26,7)	46 (42,99)	30 (28,57)		1,72 (1,18; 2,51); 0,0043		1,50 (1,04; 2,18); 0,032*/**		<p data-bbox="1518 528 2168 954">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).</p> <p data-bbox="1518 986 2168 1388">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</p>
Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Klinischer Remission bis Woche 24**	49/107 (45,8)	28/105 (26,7)	46 (42,99)	30 (28,57)											
	1,72 (1,18; 2,51); 0,0043		1,50 (1,04; 2,18); 0,032*/**												

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Remission (83,7%).</p> <ul style="list-style-type: none"> Zu Woche 52 erreichten von 61 Patienten im Darvadstrocel-Arm mit klinischer Remission 58 Patienten den Endpunkt kombinierte Remission (95,1%). Im Kontroll-Arm erreichten von 42 Patienten mit klinischer Remission 39 Patienten eine kombinierte Remission (92,9%). <p>Dies indiziert, dass die Beurteilung der klinischen Remission durch Fingerdruck der untersuchenden Gastroenterologen in der Studie valide durchgeführt worden ist. Takeda ist der Auffassung, dass durch Hinzunahme der MRT-Kontrolle, wie sie im Endpunkt kombinierte Remission erfolgt ist, der Beleg der Wirksamkeit von Darvadstrocel auch auf die inneren Fisteltrakte gegeben ist (siehe Abbildung 1).</p> 	<p>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.</p> <p>Die Ergebnisse sind aufgrund vorhandener Limitationen zur Beurteilung der klinischen Remission (klinische Untersuchung mittels sanfter Fingerkompression: subjektives Untersuchungsverfahren ohne Standardisierung, Über- und Unterbewertung</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Abbildung 1: Schnittmenge der Patienten mit kombinierter und klinischer Remission</i></p> <p>Der klinische Wert des Endpunktes kombinierte Remission liegt in der Beurteilung des Verschlusses innenliegender Fistelabschnitte, also auch der Fistelgänge und der inneren Fistelöffnungen. Aus diesem Grund spricht sich auch die CHMP Guidance zur Durchführung klinischer Studien im Anwendungsgebiet (CPMP/EWP/2284/99 Rev. 2) dafür aus, dass der optimale Endpunkt in einer kombinierten Erfassung sowohl der vollständigen Heilung (kein Sekret bei leichtem Fingerdruck) als auch des vollständigen Fistelverschlusses laut MRT-Befund besteht (6).</p> <p>Der in der pivotalen Studie ADMIRE-CD gewählte Schwellenwert von Flüssigkeitsansammlungen > 2cm stellt eine Abweichung von der CHMP-Guidance dar und wurde vor diesem Hintergrund bereits von der EMA im Zulassungsverfahren diskutiert. Daher ist Takeda der Ansicht, dass der gewählte Grenzwert von 2 cm geeignet ist, eine Aussage zur inneren Fistelheilung zu erlauben.</p> <p>Die Beurteilung der EMA schlussfolgerte, dass ein vollständiger Fistelverschluss im MRT nicht ermittelt werden kann, da die Sensitivität eines MRTs abhängig ist von der Schichtdicke und nur Flüssigkeitsansammlungen > 0,8 cm verlässlich gemessen werden können (7). Takeda hat im Rahmen des Zulassungsverfahrens weitere (post-hoc) Auswertungen zur kombinierten Remission vorgelegt, unter Verwendung geringerer Schwellenwerte der Flüssigkeitsansammlungen. Unabhängig von der Verwendung geringerer Schwellenwerte (> 1,2 cm; > 1,5 cm und > 1,7 cm) wiesen die Ergebnisse konsistent positive Effekte im Darvadstrocel-Arm nach (siehe Tabelle 2) und bestätigen die klinisch relevanten Ergebnisse hinsichtlich der klinischen Remission (7).</p> <p><i>Tabelle 2: Sensitivitätsanalyse MRT-Kriterium der kombinierten Remission aus RCT ADMIRE-CD</i></p>	<p>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.</p> <p><i>Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission</i></p> <p>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.</p> <p>Es handelt sich um einen post-hoc definierten</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																
	<p>Fehlen von Flüssigkeitsansammlungen laut zentral verblindetem MRT</p> <p>Schwellenwert</p>	<p>Kombinierte Remission n (%) Patienten % Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall); p-Wert</p> <table border="1" data-bbox="645 667 1518 1200"> <thead> <tr> <th colspan="2">Woche 24</th> <th colspan="2">Woche 52</th> </tr> <tr> <th>Darvadstrocel N = 107</th> <th>Kontrolle N = 105</th> <th>Darvadstrocel N = 107</th> <th>Kontrolle N = 105</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 2 cm</td> <td>53 (49,5)</td> <td>36 (34,3)</td> <td>58 (54,2)</td> <td>39 (37,1)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">1,44 (1,04; 2,00) 0,026</td> <td colspan="2">1,45 (1,07; 1,97) 0,013</td> </tr> <tr> <td>> 1,7 cm</td> <td>51 (47,7)</td> <td>34 (32,4)</td> <td>56 (52,3)</td> <td>37 (35,2)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">1,47 (1,04; 2,06) 0,025</td> <td colspan="2">1,57 (1,14; 2,16) 0,006</td> </tr> <tr> <td>> 1,5 cm</td> <td>48 (44,9)</td> <td>34 (32,4)</td> <td>54 (50,5)</td> <td>36 (34,3)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">1,38 (0,97; 1,96) 0,068</td> <td colspan="2">1,47 (1,06; 2,03) 0,018</td> </tr> <tr> <td>> 1,2 cm</td> <td>46 (43,0)</td> <td>31 (29,5)</td> <td>51 (47,7)</td> <td>34 (32,4)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">1,45 (1,00; 2,10) 0,046</td> <td colspan="2">1,47 (1,04; 2,06) 0,025</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelldatei: Patientenzahlen mit Ereignis entnommen aus Tabelle Q85 des JRAR d150; eigene Berechnung der 95%-Konfidenzintervalle und p-Werte (Fishers exakter Test, unstratifiziert, asytmotische Konfidenzintervalle) (7)</p>			Woche 24		Woche 52		Darvadstrocel N = 107	Kontrolle N = 105	Darvadstrocel N = 107	Kontrolle N = 105	> 2 cm	53 (49,5)	36 (34,3)	58 (54,2)	39 (37,1)		1,44 (1,04; 2,00) 0,026		1,45 (1,07; 1,97) 0,013		> 1,7 cm	51 (47,7)	34 (32,4)	56 (52,3)	37 (35,2)		1,47 (1,04; 2,06) 0,025		1,57 (1,14; 2,16) 0,006		> 1,5 cm	48 (44,9)	34 (32,4)	54 (50,5)	36 (34,3)		1,38 (0,97; 1,96) 0,068		1,47 (1,06; 2,03) 0,018		> 1,2 cm	46 (43,0)	31 (29,5)	51 (47,7)	34 (32,4)		1,45 (1,00; 2,10) 0,046		1,47 (1,04; 2,06) 0,025		<p>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</p>
Woche 24		Woche 52																																																			
Darvadstrocel N = 107	Kontrolle N = 105	Darvadstrocel N = 107	Kontrolle N = 105																																																		
> 2 cm	53 (49,5)	36 (34,3)	58 (54,2)	39 (37,1)																																																	
	1,44 (1,04; 2,00) 0,026		1,45 (1,07; 1,97) 0,013																																																		
> 1,7 cm	51 (47,7)	34 (32,4)	56 (52,3)	37 (35,2)																																																	
	1,47 (1,04; 2,06) 0,025		1,57 (1,14; 2,16) 0,006																																																		
> 1,5 cm	48 (44,9)	34 (32,4)	54 (50,5)	36 (34,3)																																																	
	1,38 (0,97; 1,96) 0,068		1,47 (1,06; 2,03) 0,018																																																		
> 1,2 cm	46 (43,0)	31 (29,5)	51 (47,7)	34 (32,4)																																																	
	1,45 (1,00; 2,10) 0,046		1,47 (1,04; 2,06) 0,025																																																		

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nicht palpatorisch identifizierbare Flüssigkeitsansammlungen im Bereich der komplexen perianalen Fistel werden im MRT sichtbar. Die in Tabelle 2 dargestellte Auswertung zeigt, dass auch bei der Definition mittels sehr kleiner Restvolumina als Schwellenwert in der MRT-Untersuchung eine konstante Überlegenheit von Darvadstrocel ggü. dem Kontrollarm verbleibt. Dies indiziert ebenfalls, dass auch die Palpation im Rahmen der klinischen Untersuchung verlässliche Ergebnisse liefert.</p> <p>Das vom Patienten anhand des PDAI Subscores Sekretbildung berichtete vollständige Ausbleiben eines Sekretabflusses wird ebenso als geeignet verstanden, die Ergebnisse hinsichtlich der klinischen Beurteilung zu validieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zu Woche 24 erreichten 57 Patienten im Darvadstrocel-Arm eine klinische Remission und 48 Patienten (84,2%) berichteten ein vollständiges Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI Subscore = 0). Im Kontroll-Arm erreichten 43 Patienten eine klinische Remission und 33 Patienten (76,7%) berichteten ein vollständiges Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI Subscore = 0). • Zu Woche 52 erreichten 61 Patienten im Darvadstrocel-Arm eine klinische Remission und 47 Patienten (77,0%) berichteten ein vollständiges Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI Subscore = 0). Im Kontroll-Arm erreichten 42 Patienten eine klinische Remission und 29 Patienten (69,0%) berichteten ein vollständiges Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI Subscore = 0). <p>In der randomisierten, doppelt-verblindeten kontrollierten Studie ADMIRE-CD erreichten die Patienten im Darvadstrocel-Arm nicht nur signifikant schneller und häufiger eine klinische</p>	<p>Stellungnahme nachgereicht.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Remission. Diese hielt auch bei signifikant mehr Patienten an.</p> <p>Die Erhebung von Rezidiven war im Rahmen der Studie ADMIRE-CD a priori als exploratives Studienziel geplant. Ein Rezidiv wurde festgestellt, wenn die Kriterien laut Operationalisierung für den Befund einer klinischen Remission oder kombinierten Remission nicht länger erfüllt waren. Konkret bedeutet dies, dass entweder im Rahmen der klinischen Untersuchung kein Verschluss der behandelten Fisteln trotz sanftem Fingerdruck mehr gegeben war (Rezidiv nach vorheriger klinischer Remission) oder dass entweder der klinische oder der MRT-Befund auffällig war (Rezidiv nach vorheriger kombinierter Remission).</p> <p>Takeda möchte an dieser Stelle richtigstellen, dass es sich bei der im Dossier vorgelegten Auswertung bezüglich der Rezidive nicht um eine post-hoc Analyse handelt, da die Fälle der a priori definierten Rezidiv-Erhebung unverändert eingingen. In Tabelle 32 des Studienberichts zu Woche 104 sind die Ergebnisse hinsichtlich der Patienten mit und ohne Rezidiv nach vorheriger Remission nebeneinander, entsprechend der a priori Studienplanung, dargestellt (8). Im Dossier wurde die Anzahl der Patienten ohne Rezidiv dargestellt, unter Bezugnahme auf die ITT-Population, was aus Sicht von Takeda dem Ziel einer möglichst niedrig verzerrten Ergebnisdarstellung entspricht.</p> <p>Um der Aufforderung des G-BA nachzukommen, Daten zur Rezidivfreiheit nach klinischer Remission auch für Woche 52 vorzulegen, wurden post-hoc die dokumentierten Rezidive bei Patienten mit klinischer Remission bis einschließlich Woche 24 analysiert (siehe Tabelle 1). Der Quelltablelle kann entnommen werden, dass 11 Patienten im Darvadstrocel-Arm und 13 Patienten im Kontroll-Arm zu Woche 52 keine klinische Remission mehr aufwiesen, was dem Eintritt eines Rezidivs entspricht. Dem gegenüber stehen 46 Patienten im Darvadstrocel-Arm (43,0%) und 30 Patienten im Kontroll-Arm (28,6%), die bis einschließlich Woche 24 eine klinische Remission erreichten und kein Rezidiv bis Woche 52 entwickelten, im Sinne einer</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anhaltenden klinischen Remission. Dieser Gruppenunterschied ist sowohl statistisch signifikant als auch klinisch relevant und trägt maßgeblich zu dem konsistenten Bild der positiven Effekte von Darvadstrocel hinsichtlich des Erreichens einer Remission bei.</p> <p>Hinsichtlich der regelhaften Hospitalisierung bei Eintritt eines Fistelrezidivs bezieht sich der Rückschluss Takedas auf die in Modul 3 des Dossiers vorgelegte retrospektive Analyse von GKV-Routinedaten zu Patienten mit Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln. Im Rahmen der Studie ADMIRE-CD wurden Hospitalisierungsraten im Zuge eines Rezidivs nicht als klinischer Parameter erhoben. Ein Rezidiv ist gekennzeichnet durch ein Wiedereröffnen der zuvor verschlossenen Fistel, durch eine erneute Sekretbildung oder –ansammlung im Fisteltrakt, was mit Induration, Schmerzen und oder entzündlichen Reaktionen einschließlich Fieber bis hin zur Sepsis verbunden sein kann. Eine erneute Fistelcharakterisierung und chirurgische Sanierung sind in einem solchen Fall klinisch indiziert, analog zur Diagnosestellung bei Erstmanifestation. Im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse basierend auf Abrechnungsdaten aus dem Jahr 2015 konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln (Gruppe 3 im Studienbericht) stationär durchgeführt worden waren (bei allen 58 Patienten dieser Kohorte), und nur bei zwei Patienten (3,4%) eine Prozedur ambulant vorgenommen worden ist (9, 10). Vor diesem Hintergrund erscheint die Annahme plausibel, dass eine Vermeidung eines Fistelrezidivs durch die Behandlung mit Darvadstrocel potenziell auch eine Hospitalisierung des Patienten vermeiden kann.</p> <p>Mit Bezug auf die Ergebnisse hinsichtlich der Zeit bis zum Erreichen einer klinischen Remission wünschte der G-BA weitergehende Daten hinsichtlich der Dauer und des Anhaltens der schneller erreichten Wirksamkeit. Für den Endpunkt klinische Remission wurden bereits, wie zuvor ausgeführt, weitere Auswertungen zur Dauerhaftigkeit der klinischen Remission im Sinne</p>	

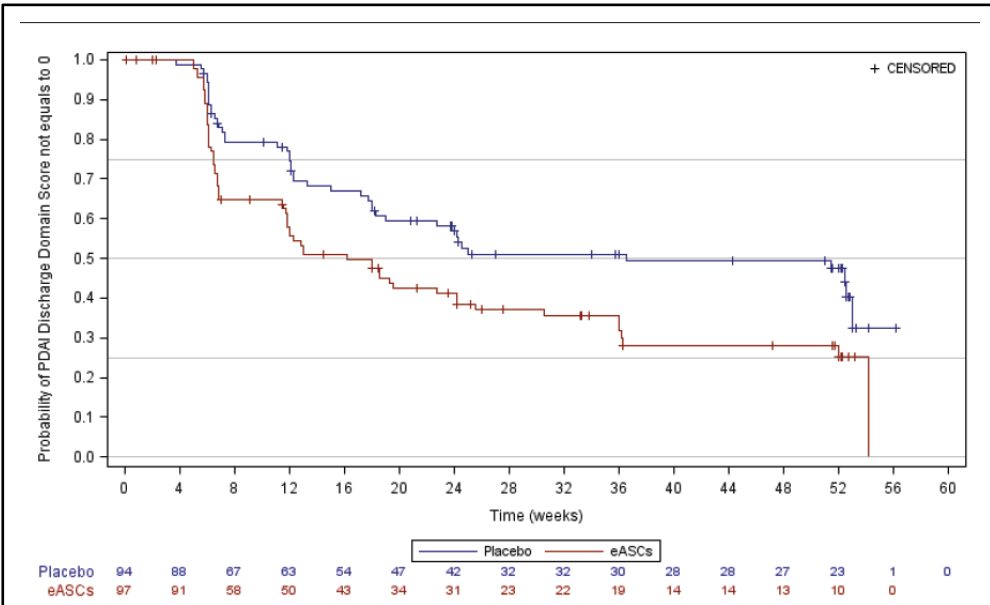
Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
<p>einer Rezidiv-Freiheit präsentiert. Takeda möchte der Aufforderung des G-BA zur Abbildung der Dauer des positiven Effekts nachkommen, indem die Zeit bis zum sowie die Dauer des vom Patienten wahrgenommene Erreichen eines vollständigen Ausbleibens der Sekretbildung (PDAI Subscore Sekretbildung = 0) über die Zeit vorgestellt wird (siehe Tabelle 3 und Abbildung 2).</p> <p>Die Ergebnisse dieser Auswertungen bestätigen, dass die vom Patienten wahrgenommenen Effekte infolge der einmaligen Darvadstrocel-Behandlung ggü. der Kontroll-Intervention mit einer medianen Dauer von 140 Tagen im Darvadstrocel-Arm und 85 Tagen im Kontroll-Arm auch ca. 2 Monate länger anhalten. Dieser Unterschied hinsichtlich des Zeitraums, in dem der Patient keinerlei Sekretabsonderung wahrnimmt, ist nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch und für den Patienten relevant.</p> <p><i>Tabelle 3: Ergebnisse für Zeit bis zur klinischen Remission, Zeit bis zum vollständigen Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI Subscore = 0) und Dauer des vollständigen Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI Subscore = 0) aus RCT ADMIRE-CD</i></p> <table border="1" data-bbox="264 1077 1505 1359"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="2">Woche 24</th> <th colspan="2">Woche 52</th> </tr> <tr> <th>Darvadstrocel</th> <th>Kontrolle</th> <th>Darvadstrocel</th> <th>Kontrolle</th> </tr> <tr> <th>n/N (%)</th> <th>n/N (%)</th> <th>n/N (%)</th> <th>n/N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="2">Median (Wochen)</td> <td colspan="2">Median (Wochen)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">HR (0,95-KI)</td> <td colspan="2">HR (0,95-KI)</td> </tr> </tbody> </table>				Woche 24		Woche 52		Darvadstrocel	Kontrolle	Darvadstrocel	Kontrolle	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		Median (Wochen)		Median (Wochen)			HR (0,95-KI)		HR (0,95-KI)	
	Woche 24			Woche 52																					
	Darvadstrocel	Kontrolle		Darvadstrocel	Kontrolle																				
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)																					
	Median (Wochen)		Median (Wochen)																						
	HR (0,95-KI)		HR (0,95-KI)																						

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				
	Zeit bis zur Klinischen Remission	82/107 (76,6)	62/105 (59,0)	86/107 (80,4)	69/105 (65,7)
		6,7	14,6	6,7	14,6
		0,57 (0,41; 0,79)		0,58 (0,42; 0,80)	
	Zeit bis zum vollständigen Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI Subscore = 0)			46/97 (47,4)	27/94 (28,7)
				16,1	36,6
				1,69 (1,15; 2,49); 0,0079	
		Woche 52			
		Darvadstrocel	Kontrolle	Darvadstrocel	Kontrolle
		Mittelwert in Tagen (SD) Differenz (0,95-KI)		Median in Tagen (Q1; Q3)	
	Dauer des vollständige Ausbleibens von Sekretbildung (PDAI Subscore = 0)	221,2 (204,44)	133,8 (140,29)	140	85
		99,6 (28,1; 171,2)		(50,0; 318,0)	(43,0; 176,0)
	Abkürzungen: MW: Arithmetischer Mittelwert in Tagen, SD: Standardabweichung, Median: Median in				

Stellungnehmer: Takeda GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																		
<p>Tagen, Q1: 1. Quartil, Q3: 3. Quartil, MWD: Arithmetische Mittelwertdifferenz in Tagen, 0,95-KI: 95%-Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio</p> <p>Datenquelle: Darvadstrocel Dossier Modul 4, Tabelle 4-71, Referenztabellen Table PHR1019.6-2.1.4.1 und Table PHR1019.6-2.1.1.5 in (5)</p>																																				
 <p>The figure is a Kaplan-Meier survival plot. The y-axis is labeled 'Probability of PDAI Discharge Domain Score not equals to 0' and ranges from 0.0 to 1.0. The x-axis is labeled 'Time (weeks)' and ranges from 0 to 60. Two curves are shown: a blue line for 'Placebo' and a red line for 'eASCs'. Both curves start at 1.0 at week 0. The Placebo curve shows a stepwise decline, reaching approximately 0.35 at week 56. The eASCs curve shows a steeper decline, reaching 0.0 at week 56. A legend at the bottom identifies the curves. Below the legend is a table of patient counts at various time points.</p> <table border="1" data-bbox="291 1308 1232 1356"> <tr> <td>Placebo</td> <td>94</td> <td>88</td> <td>67</td> <td>63</td> <td>54</td> <td>47</td> <td>42</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>30</td> <td>28</td> <td>28</td> <td>27</td> <td>23</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>eASCs</td> <td>97</td> <td>91</td> <td>58</td> <td>50</td> <td>43</td> <td>34</td> <td>31</td> <td>23</td> <td>22</td> <td>19</td> <td>14</td> <td>14</td> <td>13</td> <td>10</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </table>		Placebo	94	88	67	63	54	47	42	32	32	30	28	28	27	23	1	0	eASCs	97	91	58	50	43	34	31	23	22	19	14	14	13	10	0	0	
Placebo	94	88	67	63	54	47	42	32	32	30	28	28	27	23	1	0																				
eASCs	97	91	58	50	43	34	31	23	22	19	14	14	13	10	0	0																				

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum vollständigen Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI Subscore Sekretbildung = 0)</i></p> <p>Datenquelle: Figure PHR1019.6-2.1.1.4 in (5)</p> <p>Zusammenfassend belegen die klinischen Daten aus der pivotalen, randomisierten, doppelt-verblindeten kontrollierten Studie ADMIRE-CD klinisch relevante positive Effekte der Behandlung mit Darvadstrocel in Bezug auf die Wirksamkeit. Die Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt klinische Remission werden durch die gleichgerichteten Effekte im Endpunkt kombinierte Remission sowie durch die gleichgerichteten Effekte in der Wahrnehmung des Patienten (PDAI Subscore Sekretbildung) gestützt und somit die klinische Relevanz der Wirksamkeitserhebung bestätigt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die vorgelegten klinischen Daten zum Endpunkt klinische Remission werden als klinisch relevant anerkannt.</p> <p>Der Endpunkt kombinierte Remission wird aufgrund der klinischen Relevanz im Anwendungsgebiet im Rahmen der Beschlussfassung von Darvadtrocel anerkannt.</p> <p>Die zusätzlich zur Verfügung gestellten Analysen zu den Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none">• Rezidiv-Freiheit zu Woche 52 nach vorheriger klinischer Remission bis Woche 24• Zeit bis zum vollständigen Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI Subscore Sekretbildung = 0) und	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Dauer des vollständige Aus-bleibens von Sekretbildung (PDAI Subscore Sekretbildung = 0) <p>werden im Rahmen der Beschlussfassung zu Darvadstrocel berücksichtigt.</p> <p>Die Stärke der positiven Effekte der Behandlung mit Darvadstrocel hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte klinische Remission, Rezidiv-Freiheit nach vorheriger klinischer Remission, Gesamtsymptomatik (PDAI Gesamtscore, Veränderungen ab Baseline und PDAI Gesamtscore = 0) sowie der vom Patienten selbst berichteten Sekretbildung (PDAI Subscore Sekretbildung Verbesserung von ≥ 1 auf 0 sowie Subscore = 0) aus der randomisierten, doppelt-verblindeten kontrollierten klinischen Studie ADMIRE-CD ist klinisch relevant und stellt eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung der Morbidität dar. Deshalb ist Takeda der Auffassung, dass das Ausmaß des Zusatznutzens von Darvadstrocel als mindestens gering einzuschätzen ist.</p>	
S. 24 S. 60, Z. 18 – S. 63, Z. 2	<p>Anmerkung zum Umgang mit fehlenden Werten in der Studie ADMIRE-CD</p> <p>Darvadstrocel wird sowohl in der zulassungsbegründenden Studie ADMIRE-CD als auch gemäß Fachinformation nur einmalig zur Anwendung gebracht. Das primäre Studienziel der ADMIRE-CD war die Beurteilung der Wirksamkeit von Darvadstrocel gegenüber Kontrolle zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Applikation der Studienmedikation. Die nachträglich eingefügte Nachbeobachtung der Patienten bis Woche 52 bzw. später sogar bis Woche 104 stellte vor diesem Hintergrund hohe Anforderungen an die Bereitschaft der Patienten, sich auch ohne weitere Verabreichungen von Studienmedikation an den geplanten umfangreichen Datenerhebungen im Rahmen der klinischen Studie zu beteiligen. Dem Umgang mit zu</p>	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

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erwartenden fehlenden Daten in der Nachbeobachtung bis 52 bzw. 104 Wochen kam in der statistischen Analyseplanung demnach eine hohe Bedeutung zu.</p> <p>In welcher Weise eine vorgenommene Imputation zu Verzerrungen in der Schätzung von Behandlungseffekten führt, hängt wesentlich davon ab, weshalb es zu fehlenden Werten kommt, was in der Realität jedoch selten bekannt ist. Insofern ist zunächst keine Imputationsmethode grundsätzlich zu bevorzugen oder abzulehnen.</p> <p>Auch bei Zugrundelegung einer a priori festgelegten Imputationsregel, wonach die fehlenden Werte ausschließlich als Non-Responder imputiert werden, bleibt unklar, ob dies zu einer systematischen Unter- oder Überschätzung des Behandlungseffekts führt. Ein solches Vorgehen ist nicht konservativ, da dies unter anderem von der Verteilung der fehlenden Werte auf die Studienarme abhängt.</p> <p>In der randomisierten, doppelt-verblindet kontrollierten klinischen Studie ADMIRE-CD wurde ein Umgang mit fehlenden Werten definiert, der sowohl fehlende Werte aufgrund Non-Response als auch aufgrund des Nichterscheinens ohne Non-Response abbildet. Vor diesem Hintergrund wurde im Statistischen Analyseplan (SAP) folgendes Vorgehen zum Umgang mit fehlenden Werten a priori geplant (11):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Hauptanalyse basiert auf dem Intention-to-treat (ITT)-Ansatz, wonach jeder Patient mit einem fehlenden Wert als Non-Responder dokumentiert wird. • Der last observation carried forward-Ansatz (LOCF) kommt im Falle eines fehlenden Wertes zu Woche 24 zum Tragen, so dass der letzte verfügbare Post-Baseline-Wert in die Analyse einbezogen wird, unter Einschluss auch von Visiten vorzeitigem Abbruchs (early termination visit), soweit zutreffend. <ul style="list-style-type: none"> ○ Für den Fall eines vorzeitigen Abbruchs der Studie (early termination) ist im SAP 	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a priori und tag-genau definiert, welchem Erhebungszeitpunkt der Befund zum Early Termination Visit zugeordnet wird (siehe 4.1 des SAP)</p> <ul style="list-style-type: none">• Bei Fehlen eines MRT-Befunds zu Woche 24, aber Vorliegen eines MRT-Befunds vor Woche 24 aus einem early termination visit, wurde der LOCF-Ansatz auf den vorliegenden Befund angewendet. Der primäre Endpunkt Kombinierte Remission wurde anhand der vorhandenen MRT-Befunde analysiert.• Im Fall, dass kein MRT-Befund vorlag oder keine klinische Beurteilung Post-Baseline, war eine Beurteilung der Kombinierten Remission nicht möglich und wurde als Non-Response imputiert.• Im Fall, dass Rescue-Medikation zur Anwendung kam (siehe Klinisches Studienprotokoll Abschnitt 7.2.4.), wurden der primäre und die wesentlichen sekundären Endpunkte als Non-Response imputiert; alle anderen Imputationskonventionen sind in diesem Fall außer Kraft gesetzt. <p>Diese a priori Definition des Umgangs mit fehlenden Werten im SAP erlaubt demzufolge sowohl eine Berücksichtigung von Patienten, bei denen aufgrund einer Rescue-Therapie von einem Therapieversagen ausgegangen werden kann, als auch derer Patienten, die aufgrund des zeitlichen Abstands zur Verabreichung der Prüfindervention einzelne Datenerhebungen nicht wahrgenommen haben. Mit diesem Vorgehen wurde a priori ein Vorgehen zum Umgang mit fehlenden Werten definiert, das eine Annäherung an die realen Behandlungseffekte bei Patienten mit fehlenden Werten erlauben soll.</p> <p>Dabei hat jedes Verfahren zur Imputation fehlender Werte Limitationen, wobei das tatsächliche Ausmaß einer potenziellen Unter- oder Überschätzung des klinischen Effekts bei keinem Verfahren abschließend beurteilt werden kann. Aus diesem Grund präsentiert Takeda nachfolgend Sensitivitätsanalysen, welche die Robustheit der prädefinierten Auswertung der</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																										
	<p>Effekte hinsichtlich der Wirksamkeit von Darvadstrocel bestätigen.</p> <p>Es ist wichtig anzumerken, dass auch von Patienten, die die Datenerhebung zu Woche 52 nicht formal abgeschlossen haben, tatsächlich erhobene Werte vorliegen. Dies resultiert aus der Definition laut SAP zum Umgang mit fehlenden Werten bei vorzeitigem Studienabbruch. Demnach werden die erhobenen Daten eines early termination visits, der in einem begrenzten aber genau definierten Zeitraum z.B. vor Woche 52 stattfindet, für die Studiauswertung dem Erhebungszeitpunkt Woche 52 zugeordnet – auch dann, wenn die Patienten formal die Follow-Up-Phase bis Woche 52 nicht vollständig abgeschlossen haben. Über die tatsächlich vorliegenden Werte je Endpunkt soll im Folgenden ein Überblick gegeben werden (siehe Tabelle 4).</p> <p><i>Tabelle 4: Patientendisposition und tatsächlich verfügbare Werte aus RCT ADMIRE-CD</i></p> <table border="1" data-bbox="264 986 1440 1399"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ADMIRE-CD</th> <th colspan="2">Darvadstrocel (N = 107)</th> <th colspan="2">Kontrolle (N = 105)</th> <th rowspan="2">Referenz-Tabelle</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert (ITT)</td> <td>107</td> <td>100,0%</td> <td>105</td> <td>100,0%</td> <td>Table 14.3.1.1.1</td> </tr> <tr> <td>Woche 24 abgeschlossen</td> <td>88</td> <td>82,2%</td> <td>83</td> <td>79,0%</td> <td>Table 14.3.1.1.1</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Anzahl / Anteil tatsächlich vorliegender Werte</td> </tr> <tr> <td>Kombinierte Remission</td> <td>97</td> <td>90,7%</td> <td>93</td> <td>88,6%</td> <td>Table 14.1.2.2.3</td> </tr> <tr> <td>Klinische Remission</td> <td>90</td> <td>84,1%</td> <td>89</td> <td>84,8%</td> <td>Table 14.1.3.1.2.3</td> </tr> <tr> <td>PDAI Gesamtscore</td> <td>100</td> <td>93,5%</td> <td>94</td> <td>89,5%</td> <td>Table PHF 2.7</td> </tr> <tr> <td>PDAI Subscore Sekretbildung</td> <td>100</td> <td>93,5%</td> <td>94</td> <td>89,5%</td> <td>Table PHF 2.7</td> </tr> <tr> <td>IBDQ</td> <td>99</td> <td>92,5%</td> <td>94</td> <td>89,5%</td> <td>Table PHF 2.15</td> </tr> </tbody> </table>	ADMIRE-CD	Darvadstrocel (N = 107)		Kontrolle (N = 105)		Referenz-Tabelle	n	%	n	%	Randomisiert (ITT)	107	100,0%	105	100,0%	Table 14.3.1.1.1	Woche 24 abgeschlossen	88	82,2%	83	79,0%	Table 14.3.1.1.1	Anzahl / Anteil tatsächlich vorliegender Werte						Kombinierte Remission	97	90,7%	93	88,6%	Table 14.1.2.2.3	Klinische Remission	90	84,1%	89	84,8%	Table 14.1.3.1.2.3	PDAI Gesamtscore	100	93,5%	94	89,5%	Table PHF 2.7	PDAI Subscore Sekretbildung	100	93,5%	94	89,5%	Table PHF 2.7	IBDQ	99	92,5%	94	89,5%	Table PHF 2.15	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
ADMIRE-CD	Darvadstrocel (N = 107)		Kontrolle (N = 105)		Referenz-Tabelle																																																							
	n	%	n	%																																																								
Randomisiert (ITT)	107	100,0%	105	100,0%	Table 14.3.1.1.1																																																							
Woche 24 abgeschlossen	88	82,2%	83	79,0%	Table 14.3.1.1.1																																																							
Anzahl / Anteil tatsächlich vorliegender Werte																																																												
Kombinierte Remission	97	90,7%	93	88,6%	Table 14.1.2.2.3																																																							
Klinische Remission	90	84,1%	89	84,8%	Table 14.1.3.1.2.3																																																							
PDAI Gesamtscore	100	93,5%	94	89,5%	Table PHF 2.7																																																							
PDAI Subscore Sekretbildung	100	93,5%	94	89,5%	Table PHF 2.7																																																							
IBDQ	99	92,5%	94	89,5%	Table PHF 2.15																																																							

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	Eintritt in w52 Follow-Up	84	78,5%	80	76,2%	Table 14.3.1.1.1
	Woche 52 abgeschlossen	70	65,4%	61	58,1%	Table 14.3.1.1.1
	Anzahl / Anteil tatsächlich vorliegender Werte					
	Kombinierte Remission	74	69,2%	68	64,8%	Table 2.1
	Klinische Remission	75	70,1%	71	67,6%	Table 2.7
	PDAI Gesamtscore	79	73,8%	76	72,4%	Table PHF 2.7
	PDAI Subscore Sekretbildung	79	73,8%	76	72,4%	Table PHF 2.7
	IBDQ	77	72,0%	69	65,7%	Table PHF 2.15
	Safety Population	103	96,3%	102	97,1%	Table 14.3.1.1.1
	Referenz: ADMIRE-CD CSR w104 (8)					
	<p>Die Übersicht verdeutlicht, dass sowohl für die Auswertung zu Woche 24 als auch für die Auswertung zu Woche 52 für mehr Patienten tatsächlich Werte zu allen präsentierten Endpunkten vorliegen, als formal die Datenschnitte abgeschlossen hatten.</p> <p>Im Folgenden wird die Robustheit der Effekte hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte klinische Remission, vollständige Symptombefreiheit (PDAI Gesamtscore = 0) und vollständiges Ausbleiben von Sekretbildung (PDAI Subscore Sekretbildung = 0) bzw. Verbesserung der Sekretbildung von PDAI Subscore ≥ 1 auf 0 anhand von Sensitivitätsanalysen nachgewiesen. Der Anteil imputierter Werte wird in diesem Zuge ebenfalls benannt.</p> <p>Im Weiteren wird auf die tatsächlichen Rücklaufquoten des PDAI und des IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) sowie auf die Veränderungen ab Baseline ohne Imputation</p>					

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>mittels LOCF-Ansatz eingegangen.</p> <p><u>Im Einzelnen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Klinische Remission <p>Laut klinischem Studienbericht der pivotalen Studie ADMIRE-CD lagen zum Endpunkt klinische Remission zu Woche 24 im Darvadstrocel-Arm 90 Werte vor (54 mit und 36 ohne klinische Remission) und im Kontroll-Arm 89 Werte (41 mit und 41 ohne klinische Remission). Demzufolge wurden 17 Werte im Darvadstrocel-Arm (15,9% bezogene auf die ITT-Population) und 16 Werte im Kontroll-Arm (15,2%) mittels Imputation ersetzt.</p> <p>Zu Woche 52 lagen zur klinischen Remission im Darvadstrocel-Arm 75 Werte vor (52 mit und 23 ohne klinische Remission) und im Kontroll-Arm 71 Werte (37 mit und 34 ohne klinische Remission). Demnach wurden 32 Werte im Darvadstrocel-Arm (29,9% bezogene auf die ITT-Population) und 34 Werte im Kontroll-Arm (32,4%) mittels Imputation ersetzt.</p> <p>Für den patientenrelevanten Endpunkt klinische Remission werden im Folgenden in Tabelle 5 die Sensitivitätsanalysen abgebildet, die das Erreichen des Zielkriteriums zunächst unter der Annahme einer Non-Response für alle fehlenden Werte analysierten sowie ohne Ersetzen fehlender Werte.</p> <p><i>Tabelle 5: Sensitivitätsanalyse: Klinische Remission aus RCT ADMIRE-CD</i></p> <table border="1" data-bbox="264 1305 1357 1398"> <thead> <tr> <th colspan="7">Patienten mit klinischer Remission</th> </tr> <tr> <th>ADMIRE-</th> <th>Behandlungsarm</th> <th>Patienten</th> <th>Patienten</th> <th>RD</th> <th>RR</th> <th>P-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Patienten mit klinischer Remission							ADMIRE-	Behandlungsarm	Patienten	Patienten	RD	RR	P-Wert								
Patienten mit klinischer Remission																							
ADMIRE-	Behandlungsarm	Patienten	Patienten	RD	RR	P-Wert																	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>						
	CD		je Arm, N	mit Ereignis (Rate) n(%)	(0,95-KI)	(0,95-KI)	
	Woche 24	Non-Responder-Imputation (Table Table PHR1019.2.2.2)					
		Darvadstrocel	107	54 (50,5)	11,4	1,31	0,079
		Kontrolle	105	41 (39,0)	(-2,0; 24,4)	(0,96; 1,78)	
		Ohne Imputation (Table PHR1019.2.2.3)					
		Darvadstrocel	90	54 (60,0)	13,9	1,32	0,048
		Kontrolle	89	41 (46,1)	(-0,7; 28,0)	(1,00; 1,75)	
	Woche 52	Non-Responder-Imputation (Table PHR1019.2.4.2)					
		Darvadstrocel	107	52 (48,6)	13,4	1,38	0,055
		Kontrolle	105	37 (35,2)	(0,0; 26,2)	(0,99; 1,92)	
		Ohne Imputation (Table PHR1019.2.4.3)					
		Darvadstrocel	75	52 (69,3)	17,2	1,33	0,042
		Kontrolle	71	37 (52,1)	(1,3; 32,3)	(1,00; 1,76)	
	Abkürzungen: RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall						
							<p><i>Symptomatik mittels Perianal Disease Activity Index (PDAI)</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="264 523 1355 598" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>Datenquelle: Ereignisraten entnommen aus den angegebenen Referenztabellen je Sensitivitätsanalyse (5)</p> </div> <p>Die Sensitivitätsanalysen für den patientenrelevanten Endpunkt klinische Remission zu Woche 24 und zu Woche 52 bestätigen die per SAP protokollgemäß analysierten Effekte. Selbst die konservative Annahme, dass der Grund für alle fehlenden Werte ein Therapieversagen ist, führt nicht zu einem reduzierten Effekt: Das Relative Risiko, eine klinische Remission zu Woche 24 zu erreichen, beträgt bei SAP-konformer Auswertung 1,30 verglichen mit 1,31 bei Non-Responder-Imputation und 1,32 ohne Imputation fehlender Werte. Für Woche 52 beträgt das Relative Risiko einer klinischen Remission per SAP-konformer Auswertung 1,43, verglichen mit 1,38 bei Non-Responder-Imputation und 1,33 ohne Imputation fehlender Werte.</p> <p>In der Zusammenschau sind die im Dossier aufgezeigten positiven Effekte unter Darvadstrocel hinsichtlich des Erreichens einer klinischen Remission robust. Da es sich hierbei um eine Sensitivitätsanalyse handelt, haben die dargestellten Konfidenzintervalle nur informativen Charakter und stellen selbst keine schließenden Analysen dar.</p> <p>➤ Perianal Disease Activity Index (PDAI)</p> <p>Takeda möchte an dieser Stelle richtigstellen, dass die im Dossier angegebene Rücklaufquote (RLQ) der PDAI-Werte sich nicht auf eine imputierte Anzahl Patienten in der Studie bezieht, sondern die tatsächlich erhobenen Werte korrekt und ohne Anwendung des LOCF-Ansatzes beziffert.</p> <p>Jedoch wurden in den Tabellen 4-36 und 4-40 des Dossiers die Ergebnisse zu den</p>	<p>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 Studienvisite bis Woche 104 erfasst.</p> <p>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 Symptombefreiheit) zu Woche 24 und Woche 52, einen PDAI-Subscore Sekretbildung = 0 zu</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																											
	<p>Mittelwertsdifferenzen, die auf imputierten Daten (LOCF) beruhen, mit den tatsächlichen Rücklaufquoten (RLQ, Angabe des Anteils in Klammern) kombiniert und damit missverständlich dargestellt. Daher werden im Folgenden zunächst die Rücklaufquote basierend auf tatsächlich vorhandenen Daten (ohne LOCF, siehe Tabelle 6 und Tabelle 7) sowie anschließend die Veränderung ab Baseline ohne Anwendung des LOCF-Ansatzes im Sinne einer Sensitivitätsanalyse präsentiert (siehe Tabelle 8 und Tabelle 9), um eine separate Beurteilung der Rücklaufquote und des Einflusses der Imputation mittels LOCF-Ansatz auf die Ergebnisse zu erlauben.</p> <p><i>Tabelle 6: Rücklaufquoten (tatsächlich vorliegende Werte) zum PDAI Gesamtscore aus RCT ADMIRE-CD</i></p> <table border="1" data-bbox="264 901 1106 1398"> <thead> <tr> <th colspan="5">Rücklaufquoten (RLQ) PDAI Gesamtscore je Erhebungszeitpunkt</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">ADMIRE-CD</th> <th colspan="2">Darvadstrocel (N = 107)</th> <th colspan="2">Kontrolle (N = 105)</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>107</td> <td>100,0%</td> <td>105</td> <td>100,0%</td> </tr> <tr> <td>Woche 6</td> <td>99</td> <td>92,5%</td> <td>94</td> <td>89,5%</td> </tr> <tr> <td>Woche 12</td> <td>94</td> <td>87,9%</td> <td>87</td> <td>82,9%</td> </tr> <tr> <td>Woche 18</td> <td>88</td> <td>82,2%</td> <td>85</td> <td>81,0%</td> </tr> <tr> <td>Woche 24</td> <td>100</td> <td>93,5%</td> <td>94</td> <td>89,5%</td> </tr> <tr> <td>Woche 36</td> <td>77</td> <td>72,0%</td> <td>71</td> <td>67,6%</td> </tr> <tr> <td>Woche 52</td> <td>79</td> <td>73,8%</td> <td>76</td> <td>72,4%</td> </tr> <tr> <td>Woche 78</td> <td>23</td> <td>21,5%</td> <td>13</td> <td>12,4%</td> </tr> <tr> <td>Woche 104</td> <td>23</td> <td>21,5%</td> <td>14</td> <td>13,3%</td> </tr> </tbody> </table>	Rücklaufquoten (RLQ) PDAI Gesamtscore je Erhebungszeitpunkt					ADMIRE-CD	Darvadstrocel (N = 107)		Kontrolle (N = 105)		n	%	n	%	Baseline	107	100,0%	105	100,0%	Woche 6	99	92,5%	94	89,5%	Woche 12	94	87,9%	87	82,9%	Woche 18	88	82,2%	85	81,0%	Woche 24	100	93,5%	94	89,5%	Woche 36	77	72,0%	71	67,6%	Woche 52	79	73,8%	76	72,4%	Woche 78	23	21,5%	13	12,4%	Woche 104	23	21,5%	14	13,3%	<p>Woche 24 bzw. Woche 52 und eine Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von ≥ 1 zu Baseline auf 0 zu Woche 24 bzw. Woche 52 aufwies, 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.</p> <p>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 [-</p>
Rücklaufquoten (RLQ) PDAI Gesamtscore je Erhebungszeitpunkt																																																													
ADMIRE-CD	Darvadstrocel (N = 107)		Kontrolle (N = 105)																																																										
	n	%	n	%																																																									
Baseline	107	100,0%	105	100,0%																																																									
Woche 6	99	92,5%	94	89,5%																																																									
Woche 12	94	87,9%	87	82,9%																																																									
Woche 18	88	82,2%	85	81,0%																																																									
Woche 24	100	93,5%	94	89,5%																																																									
Woche 36	77	72,0%	71	67,6%																																																									
Woche 52	79	73,8%	76	72,4%																																																									
Woche 78	23	21,5%	13	12,4%																																																									
Woche 104	23	21,5%	14	13,3%																																																									

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																											
	<p>Referenz: ADMIRE-CD CSR w104, table PHF 2.7 (8)</p> <p>Tabelle 7: Rücklaufquoten (tatsächlich vorliegende Werte) zum PDAI Subscore Sekretbildung aus RCT ADMIRE-CD</p> <table border="1" data-bbox="264 671 1182 1214"> <thead> <tr> <th colspan="5">Rücklaufquoten (RLQ) PDAI Subscore Sekretbildung je Erhebungszeitpunkt</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">ADMIRE-CD</th> <th colspan="2">Darvadstrocel (N = 107)</th> <th colspan="2">Kontrolle (N = 105)</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>107</td> <td>100,0%</td> <td>105</td> <td>100,0%</td> </tr> <tr> <td>Woche 6</td> <td>100</td> <td>93,5%</td> <td>94</td> <td>89,5%</td> </tr> <tr> <td>Woche 12</td> <td>95</td> <td>88,8%</td> <td>87</td> <td>82,9%</td> </tr> <tr> <td>Woche 18</td> <td>90</td> <td>84,1%</td> <td>85</td> <td>81,0%</td> </tr> <tr> <td>Woche 24</td> <td>101</td> <td>94,4%</td> <td>95</td> <td>90,5%</td> </tr> <tr> <td>Woche 36</td> <td>77</td> <td>72,0%</td> <td>71</td> <td>67,6%</td> </tr> <tr> <td>Woche 52</td> <td>79</td> <td>73,8%</td> <td>76</td> <td>72,4%</td> </tr> <tr> <td>Woche 78</td> <td>23</td> <td>21,5%</td> <td>14</td> <td>13,3%</td> </tr> <tr> <td>Woche 104</td> <td>24</td> <td>22,4%</td> <td>14</td> <td>13,3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Referenz: ADMIRE-CD CSR w104, table PHF 2.7 (8)</p> <p>Sowohl für den PDAI Gesamtscore als auch für den PDAI Subscore Sekretbildung liegt die Rücklaufquote zu den Erhebungszeitpunkten zu Woche 24 und zu Woche 52 über 70%. Die Ergebnisse des PDAI sind demzufolge relevant im Rahmen der vorliegenden</p>	Rücklaufquoten (RLQ) PDAI Subscore Sekretbildung je Erhebungszeitpunkt					ADMIRE-CD	Darvadstrocel (N = 107)		Kontrolle (N = 105)		n	%	n	%	Baseline	107	100,0%	105	100,0%	Woche 6	100	93,5%	94	89,5%	Woche 12	95	88,8%	87	82,9%	Woche 18	90	84,1%	85	81,0%	Woche 24	101	94,4%	95	90,5%	Woche 36	77	72,0%	71	67,6%	Woche 52	79	73,8%	76	72,4%	Woche 78	23	21,5%	14	13,3%	Woche 104	24	22,4%	14	13,3%	<p>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.</p> <p>Die post-hoc-Analyse über den Anteil der Patienten, die einen PDAI-Gesamtscore = 0 (vollständige Symptombefreiheit) 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]).</p> <p>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</p>
Rücklaufquoten (RLQ) PDAI Subscore Sekretbildung je Erhebungszeitpunkt																																																													
ADMIRE-CD	Darvadstrocel (N = 107)		Kontrolle (N = 105)																																																										
	n	%	n	%																																																									
Baseline	107	100,0%	105	100,0%																																																									
Woche 6	100	93,5%	94	89,5%																																																									
Woche 12	95	88,8%	87	82,9%																																																									
Woche 18	90	84,1%	85	81,0%																																																									
Woche 24	101	94,4%	95	90,5%																																																									
Woche 36	77	72,0%	71	67,6%																																																									
Woche 52	79	73,8%	76	72,4%																																																									
Woche 78	23	21,5%	14	13,3%																																																									
Woche 104	24	22,4%	14	13,3%																																																									

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzenbewertung.</p> <p>In Gegenüberstellung der tatsächlich verfügbaren PDAI Werte und der Anzahl einbezogener Werte laut Tabellen 4-36 und 4-40 des Dossiers (fortgeschrieben im Rahmen des LOCF-Ansatzes) beträgt der Anteil imputierter Werte sowohl für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtsymptomatik anhand des PDAI Gesamtscores als auch für den patientenrelevanten Endpunkt der vom Patienten selbst berichteten Sekretbildung mittels PDAI Subscore demnach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baseline: Es wurden ausschließlich tatsächlich erhobene Werte herangezogen, sowohl für den Darvadstrocel- als auch für den Kontroll-Arm. - Woche 6: Es wurden ausschließlich tatsächlich erhobene Werte herangezogen, sowohl für den Darvadstrocel- als auch für den Kontroll-Arm (Darvadstrocel: 99 Patienten bei Anwendung von LOCF, davon 99 tatsächlich verfügbar; Kontrolle: 94 Patienten bei Anwendung von LOCF, davon 94 tatsächlich verfügbar). - Woche 12: Im Darvadstrocel-Arm wurden die fehlenden Werte von 5 Patienten mittels LOCF fortgeschrieben (99 Patienten mit LOCF, davon 94 Werte vorliegend; Differenz 5 Patienten entspricht 4,7% der ITT-Population); im Kontroll-Arm wurden die fehlenden Werte von 7 Patienten fortgeschrieben (94 Patienten mit LOCF, davon 87 Werte vorliegend; Differenz 7 entspricht 6,7% der ITT-Population). - Woche 18: Im Darvadstrocel-Arm wurden die fehlenden Werte von 11 Patienten mittels LOCF fortgeschrieben (99 Patienten mit LOCF, davon 88 Werte vorliegend; Differenz 11 Patienten entspricht 10,3% der ITT-Population); im Kontroll-Arm wurden die fehlenden Werte von 10 Patienten fortgeschrieben (95 Patienten mit LOCF, davon 85 Werte vorliegend; Differenz 10 entspricht 9,5% der ITT-Population). - Woche 24: Im Darvadstrocel-Arm wurden die fehlenden Werte von 3 Patienten mittels 	<p>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]).</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>LOCF fortgeschrieben (103 Patienten mit LOCF, davon 100 Werte vorliegend; Differenz 3 Patienten entspricht 2,8% der ITT-Population); im Kontroll-Arm wurden die fehlenden Werte von 5 Patienten fortgeschrieben (99 Patienten mit LOCF, davon 94 Werte vorliegend; Differenz 5 entspricht 4,8% der ITT-Population).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Woche 36: Im Darvadstrocel-Arm wurden die fehlenden Werte von 26 Patienten mittels LOCF fortgeschrieben (103 Patienten mit LOCF, davon 77 Werte vorliegend; Differenz 26 Patienten entspricht 24,3% der ITT-Population); im Kontroll-Arm wurden die fehlenden Werte von 28 Patienten fortgeschrieben (99 Patienten mit LOCF, davon 71 Werte vorliegend; Differenz 28 entspricht 26,7% der ITT-Population). - Woche 52: Im Darvadstrocel-Arm wurden die fehlenden Werte von 24 Patienten mittels LOCF fortgeschrieben (103 Patienten mit LOCF, davon 79 Werte vorliegend; Differenz 24 Patienten entspricht 22,4% der ITT-Population); im Kontroll-Arm wurden die fehlenden Werte von 23 Patienten fortgeschrieben (99 Patienten mit LOCF, davon 76 Werte vorliegend; Differenz 24 entspricht 22,9% der ITT-Population). <p>Die Ergebnisse für den PDAI Gesamtscore und für den PDAI Subscore Sekretbildung hinsichtlich der Veränderung ab Baseline ohne Anwendung des LOCF-Ansatzes oder eines anderen Imputationsverfahrens sind nachfolgend in Tabelle 8 und Tabelle 9 dargestellt.</p> <p><i>Tabelle 8: Sensitivitätsanalyse: Veränderung des PDAI Gesamtscores ab Baseline je Erhebungszeitpunkt aus RCT ADMIRE-CD</i></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;"> <p>PDAI Gesamtscore ohne LOCF: Veränderungen ab Baseline</p> </div>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ADMIRE-CD</th> <th colspan="2">Darvadstrocel (N = 107)</th> <th colspan="2">Kontrolle (N = 105)</th> <th rowspan="2">MWD (0,95-KI)</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>MW (SD)</th> <th>n</th> <th>MW (SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>107</td> <td>6,77 (2,475)</td> <td>105</td> <td>6,55 (2,919)</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td>Woche 6</td> <td>99</td> <td>4,37 (2,827)</td> <td>94</td> <td>5,10 (2,966)</td> <td>-1,002 (-1,707; -0,296)</td> </tr> <tr> <td>Woche 12</td> <td>94</td> <td>3,76 (2,766)</td> <td>87</td> <td>4,60 (3,269)</td> <td>-1,181 (-2,002; -0,361)</td> </tr> <tr> <td>Woche 18</td> <td>88</td> <td>3,58 (2,872)</td> <td>85</td> <td>4,47 (3,138)</td> <td>-1,180 (-2,022; -0,338)</td> </tr> <tr> <td>Woche 24</td> <td>100</td> <td>4,33 (3,613)</td> <td>94</td> <td>5,05 (3,914)</td> <td>-0,840 (-1,844; 0,164)</td> </tr> <tr> <td>Woche 36</td> <td>77</td> <td>3,35 (3,398)</td> <td>71</td> <td>4,03 (2,937)</td> <td>-1,020 (-2,058; 0,017)</td> </tr> <tr> <td>Woche 52</td> <td>79</td> <td>3,70 (3,542)</td> <td>76</td> <td>4,13 (3,304)</td> <td>-0,643 (-1,732; 0,446)</td> </tr> </tbody> </table>	ADMIRE-CD	Darvadstrocel (N = 107)		Kontrolle (N = 105)		MWD (0,95-KI)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	Baseline	107	6,77 (2,475)	105	6,55 (2,919)	0,000	Woche 6	99	4,37 (2,827)	94	5,10 (2,966)	-1,002 (-1,707; -0,296)	Woche 12	94	3,76 (2,766)	87	4,60 (3,269)	-1,181 (-2,002; -0,361)	Woche 18	88	3,58 (2,872)	85	4,47 (3,138)	-1,180 (-2,022; -0,338)	Woche 24	100	4,33 (3,613)	94	5,05 (3,914)	-0,840 (-1,844; 0,164)	Woche 36	77	3,35 (3,398)	71	4,03 (2,937)	-1,020 (-2,058; 0,017)	Woche 52	79	3,70 (3,542)	76	4,13 (3,304)	-0,643 (-1,732; 0,446)					<p>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 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 Symptomatik (Einschätzung, dass das Sekret ausschließlich aus den externen Fistelöffnungen stammt) und der klinischen Beurteilung durch einen verblindeten Prüfarzt</p>
ADMIRE-CD	Darvadstrocel (N = 107)		Kontrolle (N = 105)		MWD (0,95-KI)																																																					
	n	MW (SD)	n	MW (SD)																																																						
Baseline	107	6,77 (2,475)	105	6,55 (2,919)	0,000																																																					
Woche 6	99	4,37 (2,827)	94	5,10 (2,966)	-1,002 (-1,707; -0,296)																																																					
Woche 12	94	3,76 (2,766)	87	4,60 (3,269)	-1,181 (-2,002; -0,361)																																																					
Woche 18	88	3,58 (2,872)	85	4,47 (3,138)	-1,180 (-2,022; -0,338)																																																					
Woche 24	100	4,33 (3,613)	94	5,05 (3,914)	-0,840 (-1,844; 0,164)																																																					
Woche 36	77	3,35 (3,398)	71	4,03 (2,937)	-1,020 (-2,058; 0,017)																																																					
Woche 52	79	3,70 (3,542)	76	4,13 (3,304)	-0,643 (-1,732; 0,446)																																																					
	<p>Referenz: ADMIRE-CD CSR w104, table PHF 2.7 (8)</p> <p>Bei Gegenüberstellung der Veränderungen des PDAI Gesamtscores ab Baseline im Dossier (Tabelle 4-36, präspezifizierte Analyse mittels LOCF) mit der in Tabelle 8 präsentierten Sensitivitätsanalyse wird deutlich, dass der beobachtete Effekt unabhängig von der Anwendung des LOCF-Ansatzes besteht und somit robust ist: Der Effektschätzer verändert sich zu Woche 24 nicht bzw. zu Woche 52 minimal (Woche 24: MWD -0,840 mit und ohne LOCF-Ansatz; Woche 52: MWD -0,699 mit LOCF vs. -0,643 ohne LOCF).</p>																																																									

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																										
	<p><i>Tabelle 9: Sensitivitätsanalyse: Veränderung des PDAI Subscores Sekretbildung ab Baseline je Erhebungszeitpunkt aus RCT ADMIRE-CD</i></p> <table border="1" data-bbox="264 608 1223 1193"> <thead> <tr> <th colspan="6">PDAI Subscore Sekretbildung ohne LOCF: Veränderungen ab Baseline</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">ADMIRE-CD</th> <th colspan="2">Darvadstrocel (N = 107)</th> <th colspan="2">Kontrolle (N = 105)</th> <th rowspan="2">MWD (0,95-KI)</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>MW (SD)</th> <th>n</th> <th>MW (SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>107</td> <td>1,64 (0,946)</td> <td>105</td> <td>1,45 (0,855)</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td>Woche 6</td> <td>100</td> <td>0,90 (0,893)</td> <td>94</td> <td>1,20 (0,957)</td> <td>-0,386 (-0,641; -0,130)</td> </tr> <tr> <td>Woche 12</td> <td>95</td> <td>0,91 (1,032)</td> <td>87</td> <td>1,14 (1,036)</td> <td>-0,301 (-0,606; 0,005)</td> </tr> <tr> <td>Woche 18</td> <td>90</td> <td>0,86 (1,066)</td> <td>85</td> <td>1,14 (1,002)</td> <td>-0,327 (-0,635; -0,019)</td> </tr> <tr> <td>Woche 24</td> <td>101</td> <td>0,99 (1,127)</td> <td>95</td> <td>1,23 (1,125)</td> <td>-0,288 (-0,606; 0,030)</td> </tr> <tr> <td>Woche 36</td> <td>77</td> <td>0,69 (0,977)</td> <td>71</td> <td>1,13 (1,055)</td> <td>-0,508 (-0,840; -0,176)</td> </tr> <tr> <td>Woche 52</td> <td>79</td> <td>0,76 (1,089)</td> <td>76</td> <td>1,05 (1,070)</td> <td>-0,339 (-0,692; 0,013)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Referenz: ADMIRE-CD CSR w104, table PHF 2.7 (8)</p> <p>Bei Gegenüberstellung der Veränderungen des PDAI Subscores Sekretbildung ab Baseline im Dossier (Tabelle 4-40, präspezifizierte Analyse mittels LOCF) mit der in Tabelle 9 präsentierten Sensitivitätsanalyse wird deutlich, dass der beobachtete Effekt unabhängig von der Anwendung des LOCF-Ansatzes besteht und somit robust ist: Der Effektschätzer verändert</p>	PDAI Subscore Sekretbildung ohne LOCF: Veränderungen ab Baseline						ADMIRE-CD	Darvadstrocel (N = 107)		Kontrolle (N = 105)		MWD (0,95-KI)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	Baseline	107	1,64 (0,946)	105	1,45 (0,855)	0,000	Woche 6	100	0,90 (0,893)	94	1,20 (0,957)	-0,386 (-0,641; -0,130)	Woche 12	95	0,91 (1,032)	87	1,14 (1,036)	-0,301 (-0,606; 0,005)	Woche 18	90	0,86 (1,066)	85	1,14 (1,002)	-0,327 (-0,635; -0,019)	Woche 24	101	0,99 (1,127)	95	1,23 (1,125)	-0,288 (-0,606; 0,030)	Woche 36	77	0,69 (0,977)	71	1,13 (1,055)	-0,508 (-0,840; -0,176)	Woche 52	79	0,76 (1,089)	76	1,05 (1,070)	-0,339 (-0,692; 0,013)	(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
PDAI Subscore Sekretbildung ohne LOCF: Veränderungen ab Baseline																																																												
ADMIRE-CD	Darvadstrocel (N = 107)		Kontrolle (N = 105)		MWD (0,95-KI)																																																							
	n	MW (SD)	n	MW (SD)																																																								
Baseline	107	1,64 (0,946)	105	1,45 (0,855)	0,000																																																							
Woche 6	100	0,90 (0,893)	94	1,20 (0,957)	-0,386 (-0,641; -0,130)																																																							
Woche 12	95	0,91 (1,032)	87	1,14 (1,036)	-0,301 (-0,606; 0,005)																																																							
Woche 18	90	0,86 (1,066)	85	1,14 (1,002)	-0,327 (-0,635; -0,019)																																																							
Woche 24	101	0,99 (1,127)	95	1,23 (1,125)	-0,288 (-0,606; 0,030)																																																							
Woche 36	77	0,69 (0,977)	71	1,13 (1,055)	-0,508 (-0,840; -0,176)																																																							
Woche 52	79	0,76 (1,089)	76	1,05 (1,070)	-0,339 (-0,692; 0,013)																																																							

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich zu Woche 24 nicht bzw. zu Woche 52 minimal (Woche 24: MWD -0,288 mit und ohne LOCF-Ansatz; Woche 52: MWD -0,321 mit LOCF vs. -0,339 ohne LOCF).</p> <p>Zusammenfassend sind die im Dossier aufgezeigten positiven Effekte unter Darvadstrocel hinsichtlich der Veränderungen des PDAI Gesamtscores als auch des PDAI Subscores Sekretbildung ab Baseline robust und bleiben auch bei Nicht-Anwendung des LOCF-Ansatzes bestehen. Anzumerken ist, dass im Rahmen der gezeigten Sensitivitätsanalysen eine Imputation fehlender Daten nicht erfolgt ist und die Effekte stabil blieben. Dass die zu Woche 52 beobachtete Veränderung des PDAI Subscores Sekretbildung die Signifikanzschwelle nicht mehr erreicht, ist aufgrund der geringeren Power nicht verwunderlich. Da es sich hierbei um eine Sensitivitätsanalyse handelt, haben die dargestellten Konfidenzintervalle nur informativen Charakter und stellen selbst keine schließenden Analysen dar.</p> <p>Für die Responder-Analysen des PDAI Gesamtscores (PDAI Gesamtscore = 0) und des PDAI Subscores Sekretbildung (Subscore Sekretbildung = 0, Verbesserung von ≥ 1 auf 0) werden im Folgenden in Tabelle 10, Tabelle 11 und Tabelle 12 Sensitivitätsanalysen präsentiert, die das Erreichen des Zielkriteriums zunächst unter der Annahme einer Non-Response für alle fehlenden Werte analysierten sowie ohne Ersetzen fehlender Werte.</p> <p><i>Tabelle 10: Sensitivitätsanalyse: Responder-Analyse PDAI Gesamtscore = 0 aus RCT ADMIRE-CD</i></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>Posthoc-Analyse: Patienten mit vollständiger Symptombefreiheit (PDAI-Gesamtscore = 0)</p> </div>	<p>Remission) einerseits und der patientenberichteten Symptomatik (Einschätzung, das 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.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						
	ADMIRE- CD	Behandlungsarm	Patienten je Arm, N	Patienten mit Ereignis (Rate) n(%)	RD (0,95- KI)	RR (0,95- KI)	P-Wert
	Woche 24	Non-Responder-Imputation (Table PHR1019.6-1.2.2.2)					
		Darvadstrocel	107	17 (16,5)	7,3	1,86	0,1056
		Kontrolle	105	9 (8,6)	(-1,6, 16,5)	(0,87, 4,02)	
		Ohne Imputation (Table PHR1019.6-1.2.3.2)					
		Darvadstrocel	100	17 (17,0)	7,4	1,77	0,1352
		Kontrolle	94	9 (9,6)	(-2,3, 17,3)	(0,83, 3,80)	
	Woche 52	Non-Responder-Imputation (Table PHR1019.6-1.3.2.2)					
		Darvadstrocel	107	20 (18,7)	9,2	2,09	0,0433
		Kontrolle	105	10 (9,5)	(-0,2, 18,8)	(1,00, 4,38)	
		Ohne Imputation (Table PHR1019.6-1.3.3.2)					
		Darvadstrocel	79	20 (25,3)	12,2	2,20	0,0290
		Kontrolle	76	10 (13,2)	(-0,3, 24,6)	(1,06, 4,57)	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																										
<p>Abkürzungen: RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall Datenquelle: Referenztabellen siehe Sensitivitätsanalyse (5)</p> <p><i>Tabelle 11: Sensitivitätsanalyse: Responder-Analyse PDAI Subscore Sekretbildung = 0 aus RCT ADMIRE-CD</i></p> <table border="1" data-bbox="264 719 1406 1356"> <thead> <tr> <th colspan="7">Posthoc-Analyse: Patienten mit vollständigem Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI Subscore Sekretbildung = 0)</th> </tr> <tr> <th>ADMIRE-CD</th> <th>Behandlungsarm</th> <th>Patienten je Arm, N</th> <th>Patienten mit Ereignis (Rate) n(%)</th> <th>RD (0,95-KI)</th> <th>RR (0,95-KI)</th> <th>P-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Woche 24</td> <td colspan="6">Non-Responder-Imputation (Table PHR1019.6-2.2.2.1)</td> </tr> <tr> <td>Darvadstrocel</td> <td>107</td> <td>48 (44,9)</td> <td rowspan="2">13,4 (0,3, 26,1)</td> <td rowspan="2">1,44 (1,01, 2,06)</td> <td rowspan="2">0,0405</td> </tr> <tr> <td>Kontrolle</td> <td>105</td> <td>33 (31,4)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Ohne Imputation (Table PHR1019.6-2.2.3.1)</td> </tr> <tr> <td>Darvadstrocel</td> <td>101</td> <td>48 (47,5)</td> <td rowspan="2">12,8 (-1,0, 26,1)</td> <td rowspan="2">1,38 (0,98, 1,96)</td> <td rowspan="2">0,0630</td> </tr> <tr> <td>Kontrolle</td> <td>95</td> <td>33 (34,7)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Woche 52</td> <td colspan="6">Non-Responder-Imputation (Table PHR1019.6-2.3.2.1)</td> </tr> <tr> <td>Darvadstrocel</td> <td>107</td> <td>47 (43,9)</td> <td>16,3</td> <td>1,61</td> <td>0,0125</td> </tr> </tbody> </table>		Posthoc-Analyse: Patienten mit vollständigem Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI Subscore Sekretbildung = 0)							ADMIRE-CD	Behandlungsarm	Patienten je Arm, N	Patienten mit Ereignis (Rate) n(%)	RD (0,95-KI)	RR (0,95-KI)	P-Wert	Woche 24	Non-Responder-Imputation (Table PHR1019.6-2.2.2.1)						Darvadstrocel	107	48 (44,9)	13,4 (0,3, 26,1)	1,44 (1,01, 2,06)	0,0405	Kontrolle	105	33 (31,4)	Ohne Imputation (Table PHR1019.6-2.2.3.1)						Darvadstrocel	101	48 (47,5)	12,8 (-1,0, 26,1)	1,38 (0,98, 1,96)	0,0630	Kontrolle	95	33 (34,7)	Woche 52	Non-Responder-Imputation (Table PHR1019.6-2.3.2.1)						Darvadstrocel	107	47 (43,9)	16,3	1,61	0,0125	<p>Die Ausführungen zum IBDQ werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)</i></p> <p>In der Studie ADMIRE-CD wurde die</p>
Posthoc-Analyse: Patienten mit vollständigem Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI Subscore Sekretbildung = 0)																																																												
ADMIRE-CD	Behandlungsarm	Patienten je Arm, N	Patienten mit Ereignis (Rate) n(%)	RD (0,95-KI)	RR (0,95-KI)	P-Wert																																																						
Woche 24	Non-Responder-Imputation (Table PHR1019.6-2.2.2.1)																																																											
	Darvadstrocel	107	48 (44,9)	13,4 (0,3, 26,1)	1,44 (1,01, 2,06)	0,0405																																																						
	Kontrolle	105	33 (31,4)																																																									
	Ohne Imputation (Table PHR1019.6-2.2.3.1)																																																											
	Darvadstrocel	101	48 (47,5)	12,8 (-1,0, 26,1)	1,38 (0,98, 1,96)	0,0630																																																						
Kontrolle	95	33 (34,7)																																																										
Woche 52	Non-Responder-Imputation (Table PHR1019.6-2.3.2.1)																																																											
	Darvadstrocel	107	47 (43,9)	16,3	1,61	0,0125																																																						

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																					
<table border="1"> <tr> <td>Kontrolle</td> <td>105</td> <td>29 (27,6)</td> <td>(3,4, 28,7)</td> <td>(1,10, 2,37)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Ohne Imputation (Table PHR1019.6-2.3.3.1)</td> </tr> <tr> <td>Darvadstrocel</td> <td>79</td> <td>47 (59,5)</td> <td>21,3</td> <td>1,62</td> <td rowspan="2">0,0049</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Kontrolle</td> <td>76</td> <td>29 (38,2)</td> <td>(5,6, 36,1)</td> <td>(1,15, 2,29)</td> </tr> </table> <p>Abkürzungen: RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall Datenquelle: Referenztabellen siehe Sensitivitätsanalyse (5)</p>							Kontrolle	105	29 (27,6)	(3,4, 28,7)	(1,10, 2,37)			Ohne Imputation (Table PHR1019.6-2.3.3.1)							Darvadstrocel	79	47 (59,5)	21,3	1,62	0,0049		Kontrolle	76	29 (38,2)	(5,6, 36,1)	(1,15, 2,29)												
Kontrolle	105	29 (27,6)	(3,4, 28,7)	(1,10, 2,37)																																								
Ohne Imputation (Table PHR1019.6-2.3.3.1)																																												
Darvadstrocel	79	47 (59,5)	21,3	1,62	0,0049																																							
Kontrolle	76	29 (38,2)	(5,6, 36,1)	(1,15, 2,29)																																								
<p><i>Tabelle 12: Sensitivitätsanalyse: Responder-Analyse PDAI Subscore Sekretbildung Verbesserung von ≥1 auf 0 aus RCT ADMIRE-CD</i></p>																																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="7">Posthoc-Analyse: Patienten mit Patienten mit Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von ≥ 1 auf 0</th> </tr> <tr> <th>ADMIRE-CD</th> <th>Behandlungsarm</th> <th>Patienten je Arm, N</th> <th>Patienten mit Ereignis (Rate) n(%)</th> <th>RD (0,95-KI)</th> <th>RR (0,95-KI)</th> <th>P-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Woche 24</td> <td colspan="6">Non-Responder-Imputation (Table PHR1019.6-2.2.2.2)</td> </tr> <tr> <td>Darvadstrocel</td> <td>107</td> <td>39 (36,4)</td> <td>11,7</td> <td>1,47</td> <td rowspan="2">0,075</td> </tr> <tr> <td>Kontrolle</td> <td>105</td> <td>26 (24,8)</td> <td>(-0,61; 23,99)</td> <td>(0,97; 2,23)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Ohne Imputation (Table PHR1019.6-2.2.3.2)</td> </tr> </tbody> </table>							Posthoc-Analyse: Patienten mit Patienten mit Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von ≥ 1 auf 0							ADMIRE-CD	Behandlungsarm	Patienten je Arm, N	Patienten mit Ereignis (Rate) n(%)	RD (0,95-KI)	RR (0,95-KI)	P-Wert	Woche 24	Non-Responder-Imputation (Table PHR1019.6-2.2.2.2)						Darvadstrocel	107	39 (36,4)	11,7	1,47	0,075	Kontrolle	105	26 (24,8)	(-0,61; 23,99)	(0,97; 2,23)	Ohne Imputation (Table PHR1019.6-2.2.3.2)					
Posthoc-Analyse: Patienten mit Patienten mit Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von ≥ 1 auf 0																																												
ADMIRE-CD	Behandlungsarm	Patienten je Arm, N	Patienten mit Ereignis (Rate) n(%)	RD (0,95-KI)	RR (0,95-KI)	P-Wert																																						
Woche 24	Non-Responder-Imputation (Table PHR1019.6-2.2.2.2)																																											
	Darvadstrocel	107	39 (36,4)	11,7	1,47	0,075																																						
	Kontrolle	105	26 (24,8)	(-0,61; 23,99)	(0,97; 2,23)																																							
	Ohne Imputation (Table PHR1019.6-2.2.3.2)																																											
<p>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.</p> <p>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-</p>																																												

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
		Darvadstrocel	101	39 (42,9)	11,3	1,41	0,098	<p>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.</p> <p>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.</p>	
		Kontrolle	95	26 (30,6)	(-1,81; 24,30)	(0,94; 2,12)			
	Woche 52	Non-Responder-Imputation (Table PHR1019.6-2.3.2.2)							
		Darvadstrocel	107	39 (36,4)	14,5	1,66	0,024		
		Kontrolle	105	23 (21,9)	(2,47; 26,62)	(1,07; 2,58)			
		Ohne Imputation (Table PHR1019.6-2.3.3.2)							
		Darvadstrocel	79	39 (49,4)	19,1	1,63	0,021		
		Kontrolle	76	23 (30,3)	(4,00; 34,21)	(1,08; 2,45)			
	<p>Abkürzungen: RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall Datenquelle: Ereignisraten entnommen aus den angegebenen Referenztabellen je Sensitivitätsanalyse (5), eigene Berechnung der RD, RR, 95%-Konfidenzintervalle und p-Werte (Fishers exakter Test, unstratifiziert, asymptotische Konfidenzintervalle)</p>								
	<p>Die vorgelegten Sensitivitätsanalysen der Responder-Analysen für die Endpunkte PDAI Gesamtscore = 0, PDAI Subscore Sekretbildung = 0 und Verbesserung des PDAI Subscores Sekretbildung von ≥ 1 auf 0 bestätigen die SAP-konform analysierten Effekte. Auch die konservative Annahme, dass der Grund für alle fehlenden Werte ein Therapieversagen ist, führt nicht zu einem reduzierten Effekt.</p> <p>➤ Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)</p>								

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
	<p>Wie bereits für den PDAI erläutert wurde, bildet die Darstellung im Dossier (Tabelle 4-50) die Ergebnisse zum IBDQ Gesamtscore (Veränderungen ab Baseline) basierend auf imputierten Daten (LOCF) neben den tatsächlichen Rücklaufquoten (RLQ, Angabe des Anteils in Klammern) ab. Zur Trennung dieser beiden Sachverhalte werden im Folgenden zunächst die Rücklaufquote basierend auf tatsächlich vorhandenen Daten (ohne LOCF) sowie anschließend die Veränderung ab Baseline ohne Anwendung des LOCF-Ansatzes im Sinne einer Sensitivitätsanalyse präsentiert, um eine separate Bewertung der Rücklaufquote und des Einflusses der Imputation mittels LOCF-Ansatz auf die Ergebnisse zu erlauben (siehe Tabelle 13 und Tabelle 14).</p> <p><i>Tabelle 13: Rücklaufquoten (tatsächlich vorliegende Werte) zum IBDQ Gesamtscore aus RCT ADMIRE-CD</i></p> <table border="1" data-bbox="264 951 1106 1241"> <thead> <tr> <th colspan="5">Rücklaufquoten (RLQ) IBDQ Gesamtscore je Erhebungszeitpunkt</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">ADMIRE-CD</th> <th colspan="2">Darvadstrocel (N = 107)</th> <th colspan="2">Kontrolle (N = 105)</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>107</td> <td>100,0%</td> <td>105</td> <td>100,0%</td> </tr> <tr> <td>Woche 24</td> <td>99</td> <td>92,5%</td> <td>94</td> <td>89,5%</td> </tr> <tr> <td>Woche 52</td> <td>77</td> <td>72,0%</td> <td>69</td> <td>65,7%</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Referenz: ADMIRE-CD CSR w104, table PHF 2.15 (8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Rücklaufquoten des IBDQ liegen zu Woche 24 in beiden Studienarmen deutlich über 70%, und zu Woche 52 auch im Darvadstrocel-Arm; im Kontroll-Arm mit 65,2% nur geringfügig</p>	Rücklaufquoten (RLQ) IBDQ Gesamtscore je Erhebungszeitpunkt					ADMIRE-CD	Darvadstrocel (N = 107)		Kontrolle (N = 105)		n	%	n	%	Baseline	107	100,0%	105	100,0%	Woche 24	99	92,5%	94	89,5%	Woche 52	77	72,0%	69	65,7%	Referenz: ADMIRE-CD CSR w104, table PHF 2.15 (8)					
Rücklaufquoten (RLQ) IBDQ Gesamtscore je Erhebungszeitpunkt																																				
ADMIRE-CD	Darvadstrocel (N = 107)		Kontrolle (N = 105)																																	
	n	%	n	%																																
Baseline	107	100,0%	105	100,0%																																
Woche 24	99	92,5%	94	89,5%																																
Woche 52	77	72,0%	69	65,7%																																
Referenz: ADMIRE-CD CSR w104, table PHF 2.15 (8)																																				

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>darunter.</p> <p>In Gegenüberstellung der tatsächlich verfügbaren Werte und der Anzahl einbezogener Werte laut Tabelle 4-50 des Dossiers (fortgeschrieben im Rahmen des LOCF-Ansatzes) beträgt der Anteil imputierter Werte für den IBDQ demnach:</p> <ul style="list-style-type: none">- Baseline: Es wurden ausschließlich tatsächlich erhobene Werte herangezogen, sowohl für den Darvadstrocel- als auch für den Kontroll-Arm.- Woche 24: Es wurden ausschließlich tatsächlich erhobene Werte herangezogen, sowohl für den Darvadstrocel- als auch für den Kontroll-Arm (Darvadstrocel: 99 Patienten bei Anwendung von LOCF, davon 99 tatsächlich verfügbar; Kontrolle: 94 Patienten bei Anwendung von LOCF, davon 94 tatsächlich verfügbar).- Woche 52: Im Darvadstrocel-Arm wurden die fehlenden Werte von 23 Patienten mittels LOCF fortgeschrieben (100 Patienten mit LOCF, davon 77 Werte vorliegend; Differenz 23 Patienten entspricht 21,5% der ITT-Population); im Kontroll-Arm wurden die fehlenden Werte von 26 Patienten fortgeschrieben (95 Patienten mit LOCF, davon 69 Werte vorliegend; Differenz 26 entspricht 24,8% der ITT-Population). <p>Die Ergebnisse für den IBDQ Gesamtscore hinsichtlich der Veränderung ab Baseline ohne Imputation fehlender Werte sind nachfolgend in Tabelle 14 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 14: Sensitivitätsanalyse: Veränderung des IBDQ Gesamtscores ab Baseline je Erhebungszeitpunkt aus RCT ADMIRE-CD</i></p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="6">IBDQ Gesamtscore ohne LOCF: Veränderungen ab Baseline</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">ADMIRE-CD</th> <th colspan="2">Darvadstrocel (N = 107)</th> <th colspan="2">Kontrolle (N = 105)</th> <th rowspan="2">MWD (0,95-KI)</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>MW (SD)</th> <th>n</th> <th>MW (SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>107</td> <td>174,06 (31,151)</td> <td>105</td> <td>169,05 (36,688)</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td>Woche 24</td> <td>99</td> <td>178,30 (34,602)</td> <td>94</td> <td>174,66 (36,152)</td> <td>0,340 (-6,587; 7,268)</td> </tr> <tr> <td>Woche 52</td> <td>77</td> <td>179,47 (36,981)</td> <td>69</td> <td>179,49 (38,486)</td> <td>-1,006 (-9,445; 7,433)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Referenz: ADMIRE-CD CSR w104, table PHF 2.15 (8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bei Gegenüberstellung der Veränderungen des IBDQ Gesamtscores ab Baseline im Dossier mit der präsentierten Sensitivitätsanalyse wird deutlich, dass der beobachtete Effekt unabhängig von der Anwendung des LOCF-Ansatzes besteht und somit robust ist: Der Effektschätzer verändert sich zu Woche 24 nicht bzw. zu Woche 52 minimal (Woche 24: MWD 0,340 mit und ohne LOCF-Ansatz; Woche 52: MWD 0,721 mit LOCF vs. -1,006 ohne LOCF). Relativ zu den Ausgangswerten sind die Veränderungen über den Verlauf pro Studienarm schwach positiv wobei sich zwischen den Studienarmen nur äußerst minimale numerische Differenzen mit Konfidenzintervallen ergeben, die zu jedem Zeitpunkt die 0 deutlich einschließen. Die Punktschätzer selbst streuen um den Nullpunkt.</p> <p>Zusammenfassend sind die im Dossier aufgezeigten Effekte unter Darvadstrocel hinsichtlich der Veränderungen des IBDQ Gesamtscores ab Baseline robust und bleiben auch bei Nicht-Anwendung des LOCF-Ansatzes bestehen.</p> <p>Zu diesem patientenrelevanten Endpunkt ist anzumerken, dass die Patienten der Studie</p>	IBDQ Gesamtscore ohne LOCF: Veränderungen ab Baseline						ADMIRE-CD	Darvadstrocel (N = 107)		Kontrolle (N = 105)		MWD (0,95-KI)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	Baseline	107	174,06 (31,151)	105	169,05 (36,688)	0,000	Woche 24	99	178,30 (34,602)	94	174,66 (36,152)	0,340 (-6,587; 7,268)	Woche 52	77	179,47 (36,981)	69	179,49 (38,486)	-1,006 (-9,445; 7,433)	Referenz: ADMIRE-CD CSR w104, table PHF 2.15 (8)						
IBDQ Gesamtscore ohne LOCF: Veränderungen ab Baseline																																										
ADMIRE-CD	Darvadstrocel (N = 107)		Kontrolle (N = 105)		MWD (0,95-KI)																																					
	n	MW (SD)	n	MW (SD)																																						
Baseline	107	174,06 (31,151)	105	169,05 (36,688)	0,000																																					
Woche 24	99	178,30 (34,602)	94	174,66 (36,152)	0,340 (-6,587; 7,268)																																					
Woche 52	77	179,47 (36,981)	69	179,49 (38,486)	-1,006 (-9,445; 7,433)																																					
Referenz: ADMIRE-CD CSR w104, table PHF 2.15 (8)																																										

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ADMIRE-CD bereits zu Baseline einen mittleren IBDQ-Gesamtscore aufwies, der oberhalb des Schwellenwertes für das Vorliegen einer klinischen Remission (der zugrundeliegenden chronisch-entzündlichen Darmerkrankung) von 168 Punkten lag (12). Dies bestätigt zum einen den guten Zustand der Patienten hinsichtlich ihrer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung zu Studienbeginn, erlaubt jedoch keine Aussage zu der durch das komplexe, therapierefraktäre Fistelleiden beeinflussten Lebensqualität. Die Aussagekraft des IBDQ bzgl. der durch das Vorliegen einer therapierefraktären, sezernierenden komplexen perianalen Fistel beeinträchtigten Lebensqualität wird als fraglich und potenziell stark limitiert eingeschätzt.</p> <p>In Zusammenschau der Limitationen des verwendeten Fragebogens und der IBDQ-Rücklaufquote von 65% im Kontroll-Arm der Studie ADMIRE-CD bestehen für diesen patientenrelevanten Endpunkt Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der klinischen Ergebnisse aus der Studie ADMIRE-CD.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das Verzerrungspotenzial der patientenrelevanten Endpunkte klinische Remission, Rezidiv-Freiheit nach vorheriger klinischer Remission, Gesamtsymptomatik (PDAI Gesamtscore, Veränderungen ab Baseline und PDAI Gesamtscore = 0) sowie der vom Patienten selbst berichteten Sekretbildung (PDAI Subscore Sekretbildung Verbesserung von ≥ 1 auf 0 sowie Subscore = 0) wird als gering eingestuft.</p> <p>Die positiven Effekte von Darvadstrocel aus der randomisierten, doppelt-verblindeten kontrollierten klinischen Studie ADMIRE-CD hinsichtlich dieser patientenrelevanten Endpunkte bestehen mit einer für die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens hinreichenden Ergebnissicherheit.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Deshalb ist Takeda der Auffassung, dass das Ausmaß des Zusatznutzens von Darvadstrocel als mindestens gering einzuschätzen ist.	
S. 61, Z. 45 – S. 62, Z. 3	<p>Anmerkung zu der Auswahl des Subscores Sekretbildung aus den fünf Domänen des Perianal Disease Activity Index (PDAI)</p> <p>Takeda stellt im Folgenden anhand von Auswertungen zu allen fünf PDAI Subscores heraus, dass die Darstellung alleinig des PDAI Subscores Sekretbildung neben dem Gesamtscore adäquat ist. Die Ergebnisse im Subscore Sekretbildung sind relevant im Anwendungsgebiet ist und nicht das Ergebnis einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Der PDAI Subscore Sekretbildung wurde als einziger Subscore aus dem PDAI Gesamtscore separat mit post-hoc Analysen präsentiert, da es sich bei der Sekretbildung um die Kernsymptomatik der Patienten im Anwendungsgebiet handelt. Unter der Annahme, dass die in der Studie ADMIRE-CD eingeschlossenen Patienten die Zielpopulation repräsentativ abbilden, sind die mittels der PDAI Subscores erfassten Einschränkungen bzw. Symptome bei folgend dargestellten Anteilen betroffenen Patienten nicht vorhanden (PDAI Subscore = 0):</p> <ul style="list-style-type: none"> - PDAI Subscore Sekretbildung = 0: 9,3% (Darvadstrocel) vs. 10,5% (Kontrolle) (Ref. T.16a.0.0, T.16a.1.0, T.16a.2.0 in (5)) - PDAI Subscore Schmerzen / Aktivitätsbeeinträchtigung = 0: 22,4% (Darvadstrocel) vs. 26,7% (Kontrolle) (Ref. T.16b.0.0, T.16b.1.0, T.16b.2.0 in (5)) - PDAI Subscore Einschränkung der sexuellen Aktivität = 0: 46,7% (Darvadstrocel) vs. 55,2% (Kontrolle) (Ref. T.16c.0.0, T.16c.1.0, T.16c.2.0 in (5)) 	Die weiteren Ausführungen zum PDAI werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die vorangegangenen Kommentierungen zum PDAI verwiesen.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - PDAI Subscore Art der perianalen Erkrankung = 0: 0,9% (Darvadstrocel) vs. 0% (Kontrolle) (Ref. T.16d.0.0, T.16d.1.0, T.16d.2.0 in (5)) - PDAI Subscore Grad der Induration = 0: 27,1% (Darvadstrocel) vs. 42,9% (Kontrolle) (Ref. T.16e.0.0, T.16e.1.0, T.16e.2.0 in (5)) <p>Die Darstellungen a) bis e) zu den Anteilen der Patienten ohne die jeweilige Beeinträchtigung lassen folgende Rückschlüsse auf die Zulassungspopulation zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der weit überwiegende Teil (90,7% im Darvadstrocel-Arm bzw. 89,5% im Kontroll-Arm) der eingeschlossenen Patienten der ADMIRE-CD-Studie berichtete anhand des PDAI Subscores Sekretbildung das Vorhandensein einer Sekretabsonderung irgendeiner Ausprägung. Unter Darvadstrocel wird zu Woche 24 und 52 signifikant häufiger eine Verbesserung dieser Symptomatik hin zur vollständigen Abwesenheit einer Sekretabsonderung erreicht. - Wie bereits im Dossier (Modul 3, Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet) dargelegt wurde, ist nach Ausschluss eines Abszesses oder erfolgter Akuttherapie eines Abszesses z.B. durch Antibiose und Fadendrainage, bei den Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel nicht von einer akut schmerzhaften Situation auszugehen. Schmerzen / Aktivitätsbeeinträchtigungen jeglicher Ausprägung berichteten etwa Dreiviertel der in die Zulassungsstudie eingeschlossenen Patienten (77,6% im Darvadstrocel-Arm bzw. 73,3% im Kontroll-Arm) anhand des PDAI Subscores. Gegenüber dem Anteil der Patienten mit Sekretbildung kann demzufolge eine geringere Relevanz für die Patienten im Anwendungsgebiet angenommen werden. Laut Fachinformation ist vor Anwendung von Darvadstrocel ein Abszess auszuschließen oder zu behandeln (4). Infolge der 	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung mit Darvadstrocel ist zu Woche 24 gegenüber dem Kontroll-Arm eine stärkere Erhöhung des Anteil Patienten zu beobachten, die einen bestmöglichen Wert hinsichtlich der Schmerzen/Aktivitätsbeeinträchtigung berichten, wobei zu Woche 52 kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen feststellbar ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> - In der Studienpopulation der Studie ADMIRE-CD berichtete etwa die Hälfte der eingeschlossenen Patienten in beiden Armen, unter keiner Beeinträchtigung der sexuellen Aktivität zu leiden (46,7% im Darvadstrocel-Arm bzw. 55,2% im Kontroll-Arm). Demnach kann angenommen werden, dass etwaige Beeinträchtigungen der sexuellen Aktivität kein wesentliches Morbiditätskriterium im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel sind. Der positive Behandlungseffekt der einmaligen Darvadstrocel-Injektion ist vor dem Hintergrund des ungünstigeren Baseline-Wertes dem Effekt durch die Kontrollbehandlung überlegen, bei nicht statistisch signifikantem Gruppenunterschied zu Woche 52. - Für den PDAI Subscore Art der perianalen Erkrankung wurde nahezu in der gesamten ADMIRE-CD Studienpopulation ein Vorhandensein einer perianalen Erkrankung im Sinne von Hautanzeichen jeglicher Ausprägung berichtet. Nach Applikation der Studienmedikation ist hinsichtlich des Anteils der Patienten mit dem bestmöglichen Subscore-Wert = 0 ein zunehmender Gruppenunterschied zum Kontroll-Arm zugunsten Darvadstrocel zu beobachten, der jedoch erst zu Woche 104 statistische Signifikanz erreicht (Daten in Referenztabelle (Ref)). - Für 27-43% der Studienpopulation wurde zu Baseline bereits der bestmögliche Subscore-Wert Induration = 0 dokumentiert. Es kann demzufolge angenommen werden, dass eine Induration keine vorrangige Symptomatik im konkreten Anwendungsgebiet von Darvadstrocel darstellt, analog zu den PDAI Domänen 	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schmerzen und Beeinträchtigungen der sexuellen Aktivität. Der positive Behandlungseffekt der einmaligen Darvadstrocel-Injektion auf den Grad der Induration ist vor dem Hintergrund des statistisch signifikant ungünstigeren Baseline-Wertes dem Effekt durch die Kontrollbehandlung überlegen, bei nicht statistisch signifikantem Gruppenunterschied zu Woche 52.</p> <p>Die präsentierten Auswertungen zu den fünf PDAI Subscores = 0 legen die Annahme nahe, dass es sich von den mit dem PDAI erhobenen Parametern bei der Sekretbildung um die vorrangige Kernsymptomatik der Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Darvadstrocel handelt, wie sie vom Patienten wahrgenommen und berichtet wird.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine.</p>	
S. 22, Z. 17 - 25	<p>Anmerkung zum patientenrelevanten Endpunkt Stuhlinkontinenz</p> <p>Der G-BA merkt folgende Unstimmigkeit hinsichtlich der Operationalisierung des patientenrelevanten Endpunktes Stuhlinkontinenz an: „Entgegen der Darstellung findet sich sowohl in der vom pU angegebenen MedDRA Version 18.0 als auch in der aktuellsten MedDRA Version 21.0 (2018) und im Studienbericht kein entsprechender Preferred Term.“ Takeda stimmt dem G-BA zu, dass der spezifische Preferred Term „Anal incontinence“ in MedDRA Versionen 17 und 18 noch nicht als solcher kodierbar war. Vor diesem Hintergrund möchte Takeda das Vorgehen hinsichtlich der Auswertung des patientenrelevanten Endpunktes Stuhlinkontinenz im Dossier erläutern.</p> <p>Darüber hinaus formuliert der G-BA: „Außerdem bleibt offen, warum die Auswertung des</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Morbiditäts-Endpunktes nicht für die ITT-Population erfolgte. Die Bewertung des Endpunktes im Rahmen der Nutzenbewertung ist daher nicht möglich, obgleich die für den Patienten mit der Inkontinenz einhergehende starke Beeinträchtigung als patienten-relevant erachtet wird.“ Auch zu diesem Punkt nimmt Takeda im Folgenden Stellung.</p> <p>Darüber hinaus werden die berichteten Ereigniszahlen unter Bezugnahme auf die ITT-Population dargestellt.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Gemäß dem Statistischen Analyseplan (SAP) der Studie ADMIRE-CD wurden unerwünschte Ereignisse anhand MedDRA Version 17.0 dokumentiert. Dieses Vorgehen wird auch im klinischen Studienbericht der Studie zu Woche 24 beschrieben, während die klinischen Studienberichte zu den Auswertungen Woche 52 und Woche 104 abweichend vom SAP eine Anwendung der MedDRA Version 18.0 beschreiben.</p> <p>Sowohl in MedDRA Version 17.0 als auch in Version 18.0 war eine Stuhlinkontinenz nicht als PT „Anal Incontinence“, sondern als PT „Faecal incontinence“ dokumentierbar (HLT, High level term „Gastrointestinal signs and symptoms NEC“; SOC System Organ Class „Gastrointestinal disorders“). Der PT „Anal incontinence“ wurde mit Version 19.0 in das MedDRA aufgenommen und umfasste den vorherigen Kode „Faecal incontinence“ als LLT (lower level term). Der PT „Anal incontinence“ führte ebenso wie der mit Version 19 eingeführte PT „Anal incontinence“ zum HLT „Gastrointestinal signs and symptoms NEC“ und in die SOC „Gastrointestinal disorders“. Diese Benennung für das Ereignis einer Stuhlinkontinenz ist bis zur heute aktuellen MedDRA Version 21 gültig (13).</p> <p>Im Rahmen der Auswertung der verfügbaren Sicherheitsdaten aus der Studie ADMIRE-CD</p>	<p>Zum Nebenwirkungsprofil ist anzumerken:</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p><i>UE, SUE, Abbruch wegen UE</i></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hinsichtlich dokumentierter Fälle einer Stuhlinkontinenz wurde innerhalb der SOC „Gastrointestinal disorders“ nach Ereignissen (PT oder LLT) „Anal incontinence“ oder „Faecal incontinence“ gesucht. Für beide Terms liegt nicht ein Fall im Rahmen der 104-wöchigen Nachbeobachtung der Studienteilnehmer vor. Somit wurde dieser Endpunkt anhand von Preferred Terms dokumentiert und konnte wie beschrieben erhoben werden. Die Kriterien für das Vorliegen dieses Endpunkts waren in der Beschreibung der beiden Preferred Terms, die den Endpunkt Stuhlinkontinenz bilden, klar definiert.</p> <p>Die Auswertung dieses patientenrelevanten Endpunktes wurde im Dossier nicht auf die ITT-Population bezogen, weil die dokumentierten Ereignisraten nicht auf einer prä-definierten Wirksamkeitserhebung basierten. Stattdessen basieren sie auf der konservativen Sicherheitsdokumentation, wie sie gemäß Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung) gesetzlich vorgeschrieben ist. Diese konservative Dokumentation erlaubt eine unverzerrte Datenerhebung unabhängig von einer klinischen Beurteilung, sodass die erhobenen Daten auch im Sinne einer Beurteilung der Morbidität als robust und somit aussagekräftig angesehen werden.</p> <p>Unabhängig von der gewählten Bezugspopulation, Safety Population oder Intent-to-Treat-Population, wurde nicht ein einziger Fall einer Stuhlinkontinenz in der Studie ADMIRE-CD dokumentiert. Dieses klinische Ergebnis ist im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel von patientenrelevantem Nutzen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die im Dossier präsentierte Auswertung zum patientenrelevanten Endpunkt Stuhlinkontinenz ist</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	relevant im Sinne der Nutzenbewertung von Darvastrocel.	
S. 51, Z. 26- 28 S. 54, Z. 18- 20	<p>Anmerkung zu der Bewertung des G-BA hinsichtlich der Sicherheitsdaten</p> <p>Takeda bittet um eine Neubewertung der Rückschlüsse hinsichtlich der Sicherheitsdaten. So formuliert der G-BA z.B.: „So wurden bei mehr Patienten im Darvadstrocel-Arm als im Kontrollarm schwerwiegende UE (24,3 % vs. 20,6 %) bis Woche 52 berichtet“ oder „In beiden Studienarmen traten SUE der SOC ‚Infektionen und parasitäre Erkrankungen‘ am häufigsten auf, wobei die Mehrheit der Patienten im Darvadstrocel-Arm betroffen war (15,5% vs. 9,8%).“</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Bei den Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel handelt es sich um chronisch kranke Patienten, die regelhaft einer lebenslangen medikamentösen Behandlung mit konventionellen oder biologischen systemischen Immunsuppressiva bedürfen. Dass im Rahmen einer klinischen Studie, die die Patienten 52 bzw. 104 Wochen nach der einmaligen Gabe der Studienmedikation hinsichtlich der auftretender unerwünschter Ereignisse nachverfolgt, ein Großteil dieser Patienten ein unerwünschtes Ereignis entwickelt, ist vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankung einerseits, aber aufgrund des Bestehens eines komplexen perianalen Fistelleidens als Indikator einer komplizierten Verlaufsform der chronisch-entzündlichen Grunderkrankung klinisch plausibel erklärbar.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die klinischen Ergebnisse der pivotalen Studie ADMIRE-CD hinsichtlich der Sicherheit der Behandlung mit Darvadstrocel gegenüber der Kontroll-Intervention sind umfassend im Dossier dargestellt. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowohl in Hinblick auf die untersuchten Kategorien unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse oder bzgl. Prozedur-bezogener unerwünschter Ereignisse. Die Unterschiede in den Ereignisraten beider Studienarme erlauben demzufolge keinen Rückschluss auf ein erhöhtes Schadenspotenzial infolge der Darvadstrocel-Anwendung. Die Formulierung des G-BA hinsichtlich der Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse kann irreführend sein. Unterschiede in der Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ohne statistisch signifikante Gruppenunterschiede können Zufallsergebnisse darstellen und somit nicht bewertungsrelevant weil zufällig sein. Die Formulierung in der Nutzenbewertung suggeriert hingegen einen „nachgewiesenen“ negativen Effekt der Behandlung, welcher nicht vorhanden ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Schaden durch die Behandlung mit Darvadstrocel.</p>	
S. 65, Z. 1-5	<p>Anmerkung zu den Vorgaben an eine qualitätsgesicherte Anwendung Die Beschreibung der Vorgaben zur qualitätsgesicherten Anwendung in Abschnitt 4 der Nutzenbewertung bildet die erforderlichen qualitätssichernden Maßnahmen nicht vollumfänglich ab. Der G-BA führt lediglich die Vorgaben der Fachinformation an und nicht alle von Takeda dargestellten und zwingend erforderlichen Maßnahmen zur Sicherstellung einer</p>	<p>Es wird auf den Beschluss sowie auf die Tragenden Gründe zum Beschluss verwiesen. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung Die Vorgaben der Fachinformation sind zu</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>qualitätsgesicherten Anwendung.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Zur Sicherstellung einer qualitätsgesicherten Anwendung jeder einzelnen Dosis Darvadstrocel wird das Fertigarzneimittel gem. § 47 Abs. 1 Nr. 2 lit. a AMG ausschließlich und direkt an qualifizierte Anwender mit spezifischer Expertise ausgeliefert. Diese Notwendigkeit ergibt sich aus der Beschaffenheit des Fertigarzneimittels, dessen wirksamer Bestandteil allogene lebende Zellen sind. Es existiert bislang nur eine zentrale Herstellungsstätte in Spanien. Die Haltbarkeit von Darvadstrocel beträgt 48 Stunden, bei Einhaltung eines Temperaturkorridors von 15-25°C. Bei Anlieferung beträgt kann nur noch eine die garantierte Rest-Haltbarkeit nur noch von vier Stunden garantiert werden. Angesichts dieser tatsächlichen Limitationen in der Bereitstellung von Darvadstrocel müssen die Anwender den vordefinierten Anforderungen bezüglich Warenannahme, interner Logistik, Prüfung des Produkts und Handhabung bei der Anwendung genügen, um die Qualität und Sicherheit von Darvadstrocel im Moment der Applikation am Patienten zu gewährleisten.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass das Anwendungsgebiet wenige Patienten in Deutschland umfasst, die jedoch einer intensiven interdisziplinären Betreuung bedürfen, dient dieser gezielte Vertriebsansatz für Darvadstrocel als Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) der Umsetzung der seitens der Zulassungsbehörden geforderten Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Handhabung und Anwendung, und stellt zugleich die effiziente Koordination der erforderlichen Schritte von der Bestellung des Fertigarzneimittels bis zur intraläsionalen Injektion von Darvadstrocel innerhalb der Haltbarkeitsfrist von 48 Stunden sicher.</p> <p>Qualifizierte Anwender erfüllen die folgenden Kriterien:</p>	<p>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):</p> <p>https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alofisel-epar-product-information_de.pdf</p> <p>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.</p> <p>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,</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>										
	<p><i>Tabelle 15: Kriterien für qualifizierte Anwender zur qualitätsgesicherten Handhabung und Anwendung von Darvadstrocel</i></p> <table border="1" data-bbox="264 659 1505 1386"> <thead> <tr> <th data-bbox="264 659 566 738">Kriterium</th> <th data-bbox="566 659 1505 738">Definition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="264 738 566 898">Spezialisiertes und interdisziplinäres Team</td> <td data-bbox="566 738 1505 898">Im Krankenhaus werden Patienten durch ein interdisziplinäres Team aus einem Gastroenterologen und koloproktologischen Chirurgen behandelt. Das Team ist in der Behandlung von perianalen Fisteln bei Morbus Crohn erfahren.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="264 898 566 1086">Minimal erforderliche chirurgische Expertise</td> <td data-bbox="566 898 1505 1086">Im Krankenhaus werden jährlich eine Mindestfallzahl von Patienten mit Morbus Crohn und eine Mindestfallzahl von Patienten mit perianalen Fisteln behandelt und Faden-Drainagen durchgeführt, bemessen anhand der Qualitätsberichterstattung der Krankenhäuser, um einen sicheren und effektiven chirurgischen Team-Ablauf sicherzustellen.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="264 1086 566 1241">Experten-Schulung</td> <td data-bbox="566 1086 1505 1241">Ein/e Chirurg/in des Krankenhauses hat an einem prä-qualifizierenden Training teilgenommen, um die richtige Anwendung kennenzulernen sowie für die Behandlung mit Darvadstrocel richtige/n Patient/In identifizieren zu können</td> </tr> <tr> <td data-bbox="264 1241 566 1386">Qualitätssicherung</td> <td data-bbox="566 1241 1505 1386">Das Krankenhaus liegt in der Nähe eines größeren Flughafens und verfügt über ausreichende Warenempfangszeiten, um eine Anlieferung von Darvadstrocel binnen 48 Stunden nach Produktion des Arzneimittels sicherzustellen.</td> </tr> </tbody> </table>	Kriterium	Definition	Spezialisiertes und interdisziplinäres Team	Im Krankenhaus werden Patienten durch ein interdisziplinäres Team aus einem Gastroenterologen und koloproktologischen Chirurgen behandelt. Das Team ist in der Behandlung von perianalen Fisteln bei Morbus Crohn erfahren.	Minimal erforderliche chirurgische Expertise	Im Krankenhaus werden jährlich eine Mindestfallzahl von Patienten mit Morbus Crohn und eine Mindestfallzahl von Patienten mit perianalen Fisteln behandelt und Faden-Drainagen durchgeführt, bemessen anhand der Qualitätsberichterstattung der Krankenhäuser, um einen sicheren und effektiven chirurgischen Team-Ablauf sicherzustellen.	Experten-Schulung	Ein/e Chirurg/in des Krankenhauses hat an einem prä-qualifizierenden Training teilgenommen, um die richtige Anwendung kennenzulernen sowie für die Behandlung mit Darvadstrocel richtige/n Patient/In identifizieren zu können	Qualitätssicherung	Das Krankenhaus liegt in der Nähe eines größeren Flughafens und verfügt über ausreichende Warenempfangszeiten, um eine Anlieferung von Darvadstrocel binnen 48 Stunden nach Produktion des Arzneimittels sicherzustellen.	<p>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.</p>
Kriterium	Definition											
Spezialisiertes und interdisziplinäres Team	Im Krankenhaus werden Patienten durch ein interdisziplinäres Team aus einem Gastroenterologen und koloproktologischen Chirurgen behandelt. Das Team ist in der Behandlung von perianalen Fisteln bei Morbus Crohn erfahren.											
Minimal erforderliche chirurgische Expertise	Im Krankenhaus werden jährlich eine Mindestfallzahl von Patienten mit Morbus Crohn und eine Mindestfallzahl von Patienten mit perianalen Fisteln behandelt und Faden-Drainagen durchgeführt, bemessen anhand der Qualitätsberichterstattung der Krankenhäuser, um einen sicheren und effektiven chirurgischen Team-Ablauf sicherzustellen.											
Experten-Schulung	Ein/e Chirurg/in des Krankenhauses hat an einem prä-qualifizierenden Training teilgenommen, um die richtige Anwendung kennenzulernen sowie für die Behandlung mit Darvadstrocel richtige/n Patient/In identifizieren zu können											
Qualitätssicherung	Das Krankenhaus liegt in der Nähe eines größeren Flughafens und verfügt über ausreichende Warenempfangszeiten, um eine Anlieferung von Darvadstrocel binnen 48 Stunden nach Produktion des Arzneimittels sicherzustellen.											

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<table border="1" data-bbox="264 528 1505 655"> <tr> <td data-bbox="264 528 566 655"></td> <td data-bbox="566 528 1505 655">Das Krankenhauspersonal ist geschult, damit Darvadstrocel sicher angewendet wird und innerhalb des Krankenhauses sicher transportiert und innerhalb des verbleibenden Zeitfensters angewendet wird.</td> </tr> </table> <p data-bbox="264 724 1505 927">Im Jahr 2018 konnten sich in Deutschland maximal 16 Krankenhäuser für eine Bestellung von Darvadstrocel qualifizieren, davon drei Teilnehmer der klinischen Studie Cx601-0303 (ADMIRE-CD-II), da jeweils ein/e chirurgische/r Koloproktologe/In aus diesen Krankenhäusern an dem Anwendungstraining teilgenommen hat. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Stellungnahme hatten sechs Krankenhäuser alle Qualifizierungsschritte durchlaufen und waren demzufolge berechtigt, Darvadstrocel zu bestellen.</p> <p data-bbox="264 991 622 1026"><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p data-bbox="264 1042 1442 1077">Der Abschnitt „Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ wird wie folgt ergänzt:</p> <p data-bbox="264 1093 1505 1225">Über die Vorgaben der Fachinformation hinausgehend besteht die Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung, dass Darvadstrocel ausschließlich durch prä-qualifizierte Anwender bestellt und zur Anwendung gebracht werden darf, die folgende Kriterien erfüllen bzw. die erforderlichen Qualifizierungsschritte durchlaufen haben:</p> <ul data-bbox="315 1246 1505 1358" style="list-style-type: none"> ➤ Es besteht ein interdisziplinäres Team (Gastroenterologe und Chirurg/Koloproktologe) mit Erfahrung in der Behandlung von perianalen Fisteln bei Morbus Crohn. ➤ Chirurgische Expertise im Indikationsgebiet ist vorhanden. 		Das Krankenhauspersonal ist geschult, damit Darvadstrocel sicher angewendet wird und innerhalb des Krankenhauses sicher transportiert und innerhalb des verbleibenden Zeitfensters angewendet wird.	
	Das Krankenhauspersonal ist geschult, damit Darvadstrocel sicher angewendet wird und innerhalb des Krankenhauses sicher transportiert und innerhalb des verbleibenden Zeitfensters angewendet wird.			

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Eine prä-qualifizierende Schulung eines Chirurgen/Koloproktologen der Einrichtung zur Anwendung ist erfolgt. ➤ Eine prä-qualifizierende Schulung des medizinischen Personals zur Sicherstellung der qualitätsgesicherten Entgegennahme und Handhabung ist erfolgt. 	
IQWiG S. 9, Z. 12 - S. 11, Z. 14	<p>Anmerkung zur Bewertung des IQWiG hinsichtlich der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet</p> <p>Grundlegend stimmt Takeda dem IQWiG zu, dass die mittels einer retrospektiven Routinedatenanalyse abgeleiteten Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet sind. Dies ergibt sich zum einen aus der Tatsache, dass das Anwendungsgebiet mehrere Kriterien kumulativ verknüpft, wobei für jedes der Kriterien nur limitierte Daten in der publizierten Literatur zu finden sind sowie aus der Struktur des ICD-10-GM Katalogs, der eine spezifische Kodierung „komplexer perianaler Fisteln“ nicht vorsieht. Die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation basiert demnach auf Annahmen anhand der verfügbaren Daten und den Behandlungsleitlinien, die eine bestmögliche Annäherung an die Patientenzahlen mit den Kriterien des zugelassenen Anwendungsgebietes erlauben sollen.</p> <p><u>Zu den vom IQWiG als Schritte 1-4 benannten Herleitungsschritten im Einzelnen:</u></p> <p>Zu Schritt 1:</p> <p>Die Fallzahl der Patienten mit gesicherter Diagnose Morbus Crohn aus der retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse für das Kalenderjahr 2015 wird als repräsentativ für die GKV-Population angesehen. Die Studie war als Querschnittsanalyse mit einem Kalenderjahr als Bezugszeitraum prä-definiert, u.a. mit dem Ziel, gesicherte Morbus Crohn-Diagnosen für das Jahr 2015 abzubilden. Patienten mit einer Diagnosestellung nur in einem, z.B. dem letzten,</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Quartal, erfüllt dieses Studienziel und Einschlusskriterium für die nachfolgenden Analysen nicht. Diese Patienten könnten per individueller Nachverfolgung erfasst werden, was jedoch zum Nachteil hat, dass ein Index-Event, z.B. erstmalige Diagnose Perianale Fistel, im Studienzeitraum, festgelegt werden muss und damit ein strengerer zeitlicher Zusammenhang der Diagnosen Morbus Crohn und perianale Fistel angenommen wird. Ein solches Vorgehen schließt Patienten aus, deren Morbus Crohn und Fistel-Diagnose nicht in engem zeitlichen Zusammenhang (bspw. in einem Quartal) gestellt wurden. Um einen konservativen Ansatz mit einer möglichen Überschätzung der Patientenzahlen zu folgen, wurde ein fester Beobachtungszeitraum ohne zeitlichen Zusammenhang von Morbus Crohn und Fistel-Diagnose gewählt.</p> <p>Zu Schritt 2:</p> <p>Der Begriff einer „perianalen Fistel“ ist nicht standardisiert und kann verschiedene anatomische Fistelverläufe umfassen. Die Lagebezeichnung „perianal“ weist auf ein Geschehen „in der Umgebung des Afters“ hin (14). Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten, German Modification (ICD-10-GM) verwendet die Bezeichnungen einer Analfistel (ICD-10-GM K60.3), Rektalfistel (K60.4) oder Anorektalfistel (K60.5), wobei alle drei Codes Fisteln in der Umgebung des Afters beschreiben. Der Code K60.4 (Rektalfistel) beinhaltet auch Rektum-Haut-Fisteln, für die auch ein nicht-perianaler anatomischer Verlauf vorstellbar ist (15).</p> <p>Jedoch beschreibt die Definition einer komplexen perianalen Fistel der American Gastroenterology Association (AGA) auch anatomische Verläufe, die sowohl eine innere Öffnung sowohl unterhalb als auch oberhalb der Linea dentata beinhalten können (16), also auch ins Rektum reichende Fisteltrakte einschließen. Aus diesem Grund hat Takeda alle drei ICD-10-GM-Kodes (K60.3, K60.4 und K60.5) zur Abbildung der „perianalen Fistel“ einbezogen und nimmt bei diesem Schritt eine Überschätzung der Patientenzahlen bewusst in Kauf, um die</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bezugspopulation für die weiteren, im Folgenden dargestellten, Herleitungsschritte möglichst konservativ abzubilden.</p> <p>Hinsichtlich der Annahmen bzgl. der jährlichen durchschnittlichen Zunahme der Patientenzahl stimmt Takeda dem IQWiG zu, dass ein abweichender Verlauf zwischen Patienten mit Morbus Crohn und Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel nicht ausgeschlossen werden können. Es gibt jedoch auch keine medizinische Rationale, warum die jährliche durchschnittliche Zunahme zwischen den Populationen abweichen sollte. Es handelt sich hierbei um eine Annahme basierend auf den verfügbaren Daten, die eine bestmögliche Annäherung an die Patientenzahlen mit diesem Kriterium erlauben soll.</p> <p>Zu Schritt 3a und 3b:</p> <p>Die Verwendung der Durchführung einer Fadendrainage als repräsentatives Kriterium zur Abschätzung der Anteile von Patienten mit einer komplexen perianalen Fistel ist zum einen mit den klinischen Empfehlungen der S3-Leitlinie Morbus Crohn sowie mit den Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch vom 6. April 2018 plausibel begründbar.</p> <p>Gemäß S3-Leitlinie Morbus Crohn können „im Gegensatz zu einfachen Fisteln [können] komplexe Fisteln aufgrund des hohen Inkontinenzrisikos durch iatrogene Sphinkterschädigung nicht einfach exzidiert oder gespalten werden“ (1). Gemäß Empfehlung 6-5 sollte die sezernierende Fistel mit einer Setondrainage behandelt werden (IV, ↑, starker Konsens). Dies schließt sowohl einfache als auch komplexe Fisteln ein, jedoch dürfen komplexe Fisteln wegen des Risikos einer Stuhlinkontinenz in der Regel nicht gespalten werden (S3-LL MC). Demzufolge wird angenommen, dass jede perianale Fistel, die nicht mittels Fistelspaltung saniert werden kann, routinemäßig mittels Fadendrainage behandelt wird.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Während das IQWiG die grundsätzliche Eignung der Verwendung von Prozeduren zur Fadeneinlage in eine perianale Fistel zur Bestimmung der Fallzahl von Patienten mit komplexer perianaler Fisteln in Frage stellt, wurde die Fadendrainage im Sinne eines Therapiestandards im Vorauszgang zum Anwendungsgebiet vom G-BA bestätigt: „Es wird vorausgesetzt, dass für alle Patienten eine Abszessdrainage und Setoneinlage erfolgt, soweit angezeigt.“ (17) Ferner wird darin ausgeführt, dass die Fadendrainage Teil der konventionellen Therapie im Anwendungsgebiet ist, während eine biologische Therapie mit einem TNF-α-Antagonisten ein Nichtansprechen konventioneller Behandlung einschließlich Antibiotika, Drainage und immunsuppressiver Therapie voraussetzt (18). Demnach ist sowohl für Patienten nach konventioneller Therapie als auch nach biologischer Therapie davon auszugehen, dass eine Fadendrainage erfolgt ist. Es kann demnach davon ausgegangen werden, dass bei allen Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet routinemäßig eine Fadendrainage durchgeführt wird.</p> <p>In Zusammenschau der benannten Ausführungen erscheint die Annahme plausibel, dass eine Schätzung des Anteils der Patienten mit komplexer perianaler Fistel anhand der Patienten mit Fadendrainage hinreichend ist. Es verbleiben Unsicherheiten in Bezug auf die im Dossier angeführten Limitationen, die sich jedoch nicht genauer quantifizieren lassen.</p> <p>Innerhalb der Patientenpopulation mit komplexen perianalen Fisteln und Morbus Crohn weist jedoch nur ein geringer Anteil Patienten einen klinischen Zustand auf, der für einen chirurgischen Verschluss der Fistel, z.B. mittels Naht wie im Zuge der Behandlung mit Darvadstrocel, Voraussetzung ist.</p> <p>Zu Schritt 4:</p> <p>Wie bereits im Dossier dargelegt wurde, ist eine Abschätzung der Anzahl Patienten im</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet anhand des Versagens auf vorherige Therapien nicht zielführend, da diese Herangehensweise nicht das kumulative Kriterium des zugelassenen Anwendungsgebietes einer leicht aktiven bis nicht aktiven luminalen Morbus Crohn-Aktivität abbildet. Aus den in der Literatur referenzierten Daten lässt sich u.U. der Anteil Patienten mit Nichtansprechen auf eine konventionelle oder biologische Vortherapie ableiten, jedoch lässt sich daraus nicht ableiten, ob bei jenen Patienten eine (weitere) systemische immunsuppressive Therapie zur Remissionsinduktion des Morbus Crohn eingesetzt wird oder, z.B. weil die luminale Morbus Crohn-Aktivität bereits mit Hilfe der eingesetzten Wirkstoffe im Griff ist, ob die komplexe perianale Fistel einer weiteren, spezifischen Therapie bedarf. Ob bei einem leicht aktiven oder nicht aktiven luminalen Morbus Crohn nur aufgrund des lokalen Befunds der refraktären komplexen perianalen Fistel eine weitere systemisch immunsuppressive Therapie eingesetzt wird oder diese intensiviert wird, ist unklar. Auf diesen Aspekt des Therapieverlaufs geht auch Schneider et al 2016 (19) nicht ein. Gemäß S3-Leitlinie Morbus Crohn (Empfehlung 3-15) sollte bei Bestätigung eines aktiven M. Crohn die laufende Therapie optimiert werden (Dosis, Dosierungsintervalle) bevor eine Umstellung der Therapie erfolgt (IV, ↑, Mehrheit). Demnach ist bei Persistieren einer Fistel bei weiterhin aktivem luminalen Morbus Crohn der Einsatz einer (optimierten) medikamentösen Therapie nicht nur optional wählbar, sondern stellt die Behandlung der Wahl dar, während ausschließlich bei kontrollierter luminaler Aktivität eine Kann-Empfehlung (Empfehlung 6-10) für einen plastischen Fistelverschluss komplexer Fisteln besteht (1). Nur wenn sowohl die vorherige Therapie hinsichtlich der Fistelheilung versagt hat als auch die luminale Morbus Crohn-Aktivität kontrolliert (leicht aktiv oder nicht aktiv) ist, sind die Kriterien des Anwendungsgebietes von Darvadstrocel erfüllt.</p> <p>Aus diesem Grund hat sich Takeda für die Herangehensweise entschieden, die Bestimmung der Patientenzahlen basierend auf den Anforderungen an den klinischen Zustand der Patienten vorzunehmen, der für alle fistelverschließende Prozeduren bei leitliniengerechter Durchführung</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendung finden, denn auch die Applikation von Darvadstrocel geht gemäß Fachinformation mit einem Verschluss der inneren Fistelöffnung mittels Naht einher. Die Ableitung der für Darvadstrocel in Frage kommenden Patienten nur aufgrund der Anzahl dokumentierte fistelverschließender Prozeduren ist sehr konservativ und führt zu einer Abbildung derer Patienten, die aktuell eine (andere) fistelverschließende Prozedur erhalten. In der retrospektiven Routinedatenanalyse waren dies 4 von 58 Patienten. Darüber hinaus kommen noch Patienten potenziell für eine Behandlung mit Darvadstrocel in Frage, die sich bewusst gegen eine der bisherigen chirurgischen Optionen entschieden haben, auch wenn sie die klinischen Anforderungen für eine solche Therapie erfüllen. Eine Abschätzung dieses Anteils ist anhand der verfügbaren Daten jedoch nicht plausibel möglich.</p> <p>Daher wurde, wie im Dossier dargelegt, die absolute Anzahl der dokumentierten fistelverschließenden Prozeduren zur Abbildung einer möglichen oberen Spanne potenziell geeigneter Patienten herangezogen. Wie bereits in den vorherigen Schritten angemerkt wurde, handelt es sich hierbei um Annahmen basierend auf den verfügbaren Daten, die eine bestmögliche Annäherung an die Patientenzahlen im zugelassenen Anwendungsgebiet von Darvadstrocel erlauben sollen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die im Dossier angegebene Anzahl Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Darvadstrocel ist relevant im Sinne der Beschlussfassung von Darvastrocel.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignaß A, Häuser W, Hartmann F, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie – „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ 2014. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2014;52(12):1431-84.
2. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. The Lancet. 2016;388(10051):1281-90.
3. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology. 2017.
4. Takeda. Fachinformation Alofisel 5 Millionen Zellen/ml Injektionssuspension - Stand: Mai 2018. 2018.
5. Takeda. POST-HOC ANALYSES - WEEK 104. A Phase III, Randomised, Double blind, Parallel Group, Placebo Controlled, Multicentre Study to Assess Efficacy and Safety of Expanded Allogeneic Adipose-derived Stem Cells (eASC) for the Treatment of Perianal Fistulising Crohn's Disease over a Period of 24 Weeks and an Extended Follow-up Period up to 104 weeks. ADMIRE-CD study. 2018.
6. CHMP. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease CPMP/EWP/2284/99 Rev. 2 - Draft. 2016.
7. CHMP. Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC response assessment report - Alofisel (Expanded human allogeneic mesenchymal adult stem cells extracted from adipose tissue). 2017.
8. TIGENIX. CLINICAL STUDY REPORT - WEEK 104. A Phase III, Randomised, Double blind, Parallel Group, Placebo Controlled, Multicentre Study to Assess Efficacy and Safety of Expanded Allogeneic Adipose-derived Stem Cells (eASC) for the Treatment of Perianal Fistulising Crohn's Disease over a Period of 24 Weeks and an Extended Follow-up Period up to 104 weeks. ADMIRE-CD study. 2017.
9. Friedel H, Garal-Pantaler E, Georgiadou E. Claims data analysis Fistulizing Crohn's Disease - A retrospective observational study using the BKK German Sickness Fund Database. 2017.
10. Georgiadou E, Brandes A, Fanter L, Ratsch B, Garal-Pantaler E, Friedel H. P804 Retrospective observational claims data analysis of German statutory health insurance (SHI) patients with Crohn's disease reveals low prevalence of perianal fistulas (3.4%), but high rates of biologic treatment and inpatient surgical intervention. Journal of Crohn's and Colitis. 2018;12(supplement_1):S518-S9.
11. TIGENIX. Clinical Study Protocol No. Cx601-0302 - Statistical Analysis Plan Version 3 Final - A phase III, randomised, double blind, parallel group, placebo controlled, multicentre study to assess efficacy and safety of expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of perianal fistulising Crohn's disease over a period of 24 weeks and an extended follow-up period up to 104 weeks. ADMIRE-CD study. 2015.
12. Hlavaty T, Persoons P, Vermeire S, Ferrante M, Pierik M, Van Assche G, et al. Evaluation of short-term responsiveness and cutoff values of inflammatory bowel disease questionnaire in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2006;12(3):199-204.
13. Medical Dictionary for Regulatory Activities, Suchbegriff "incontinence" in Versionen 17, 17.1, 18, 18.1, 19, 19.1, 20, 20.1, 21, 21.1, Datum der Recherche: 06.09.2018. 2018.
14. Roche Medizin Lexikon, Suchbegriff "perianal": Datum der Recherche: 18.09.2018. 2018.

15. DIMDI. ICD-10-GM Version 2015 - Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Auszug K60.- 2018.
16. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1508-30.
17. G-BA. Niederschrift (Finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-011. 2017.
18. MSD. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: April 2018. 2018.
19. Schneider M, Misselwitz B. Morbus Crohn: zeitgemäße Therapie von perianalen Fisteln. *SWISS MEDICAL FORUM – SCHWEIZERISCHES MEDIZIN-FORUM* 2016;16(42):887-95.

5.2 Stellungnahme des Berufsverbands Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V. (bng)

Datum	08.09.2018
Stellungnahme zu	Darvadstrocel/Alofisel®
Stellungnahme von	<i>Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V. (bng)</i> Fachgruppenkoordinator: PD Dr. med. Bernd Bokemeyer Uferstr. 3 32423 Minden Tel. 0571/22567 Fax 0571/84249 eMail: bernd.bokemeyer@t-online.de www.gastroenterologie-minden.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: bng e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beim Morbus Crohn findet sich in verschiedenen Studien ein fistulierender Krankheitsverlauf in 17 – 50 % der Patienten (1-3). Durch die perianalen Fisteln und die häufig begleitenden perianalen Manifestationen des Morbus Crohn werden die Patienten nachhaltig beeinträchtigt und die Prognose wird durch diese Lokalisation bzw. Manifestation des Morbus Crohn im perianalen Bereich nachhaltig ungünstig beeinflusst. Neben den überwiegend auftretenden perianalen Fisteln (> 50 – 60% aller Fisteln beim Morbus Crohn) können sich auch enteroenterische Fisteln oder rektovaginale Fisteln neben auch selteneren enterovesikalen oder enterokutanen Fisteln ausbilden (4).</p> <p>Anders als bei nicht mit Morbus Crohn-assoziierten Analfisteln steht die Ausbildung der Fistelbildung beim Morbus Crohn wahrscheinlich mit der entzündeten Schleimhaut im distalen Rektumbereich am ehesten in Verbindung. Sie hält sich anatomisch nicht an die typischen Grenzlamellen des Analsphinkter-Apparates. Sie ist daher schwieriger zu klassifizieren und weist häufig einen komplexen Verlauf auf, anders als dies bei den normalen nicht Morbus Crohn bedingten kryptoglandulären Fisteln ist. Durch das perianale Fistelleiden und die häufig begleitende entzündliche Manifestation im distalen Rektumbereich findet sich eine deutlich erhöhte Beeinträchtigung und Beschwerdesymptomatik des Patienten, der die Krankheitssituation des Patienten nachhaltig mit verschlechtert.</p> <p>Es gibt verschiedene medikamentöse Therapieoptionen. Auch eine spontane Abheilung von perianalen Fisteln wurde in Placebo-kontrollierten Studien bei circa 10 % der Patienten beobachtet, sodass</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: bng e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zunächst eine abwartende Haltung unter einer entsprechenden induktionsinduzierenden und dann remissionserhaltenden Therapie beim Morbus Crohn gerechtfertigt erscheint. Bei einer Persistenz des perianalen Fistelleidens hat sich sonst eine Ersttherapie, zum Beispiel mit Metronidazol, eingebürgert, die wegen der Nebenwirkungen aber nicht längerfristig durchgeführt werden kann. Für Ciprofloxacin liegen als alternatives Antibiotikum eher weniger Daten vor, aber auch dies scheint, insbesondere in der kombinierten Gabe von Ciprofloxacin und Metronidazol die Symptomatik grundsätzlich zu verbessern, aber nicht in hohem Maße zur Fistelabheilung beim Morbus Crohn zu führen.</p> <p>In Therapieschemata zur remissionserhaltenden Therapie beim Morbus Crohn (MC) mit Thiopurinen (Azathioprin/6-Mercaptopurin) und mit TNF-alpha-Antagonisten (z.B. Infliximab) wird häufiger eine Besserung der Fistelsymptomatik beschrieben, insbesondere nimmt die Sekretion ab, aber der echte wirkliche Fistelverschluss ist relativ selten zu erreichen.</p> <p>Bei den teils komplexen Fistelverläufen gibt es einen hohen „unmet need“ für neue Therapien, da die bisherigen therapeutischen Ansätze auch mit operativen Interventionen bei vielen perianalen Fistelleiden keine komplette Abheilung erreichen lassen. Hier werden dann häufiger Fadendrainagen eingelegt, um Komplikationen zu vermeiden und den Verlauf einigermaßen zu kontrollieren. Eine besonders gute langfristige Option, ist dies aber insbesondere für junge Patienten nicht.</p> <p>Neue alternative Therapieansätze wurden überprüft und in diesem</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: bng e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenhang zeigte die Verwendung von allogenen mesenchymalen Stammzellen aus Adipozyten interessante Ergebnisse, wozu jetzt mit Cx601 (Darvadstrocel, Alofisel®) eine wichtige Studie mit nachhaltig positiven Ergebnissen 2016 vorgestellt (5).</p> <p>Die Stammzellen aus Adipozyten (Cx601) scheinen die Proliferation von Lymphozyten zu hemmen und die Bildung des von proinflammatorischen Zytokinen zu verringern. Diese immunregulatorische Aktivität der Stammzellen kann dann die Entzündung reduzieren und damit indirekt die Abheilung der perianalen Fisteln beim MC fördern. Dies war der Ansatz für eine durchgeführte doppelblinde Studie mit den Stammzellen aus Adipozyten (ADMIRE-CD) in einer großen multinationalen Studie mit 212 Patienten mit aktiver Morbus Crohn-Erkrankung und Fisteln in 52 Zentren (5). Die Patienten hatten komplexe perianale Fisteln mit zwei oder weniger internen Öffnungen und drei oder weniger äußeren Fistelöffnungen, die zumindest über 6 Wochen unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Antibiotika, Immunsuppressiva und Anti-TNF-alpha-Antikörper, reagiert hatten. Die Patienten wurden entweder in die Behandlungsgruppe mit Cx601 randomisiert oder es erfolgte eine Placebobehandlung, wobei zusätzlich das innere Ostium der Fistel auch in der Placebogruppe chirurgisch verschlossen wurde. Nach einer kulturellen Vermehrung in einem Labor des Herstellers werden die Fettgewebestammzellen gefrieretrocknet und an den anwendenden Arzt verschickt, der sie dann in den Fistelkanal injiziert. Zu Woche 24 zeigte sich hier ein Therapieerfolg von 50 % in der Verumgruppe gegenüber 34 % in der „Placebogruppe“ (allerdings hier erfolgte ja auch ein interner Verschluss des Fistelostiums chirurgisch), was statistisch signifikant war ($p = 0,024$).</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Darvadstrocel wie folgt bewertet:</p> <p>Für Darvadstrocel liegt zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem lumenalem Morbus Crohn, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.</p> <p>Begründung:</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: bng e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dieses Therapieprinzip mit allogenen Stammzellen aus Adipozyten wurde an der Universität in Leuven in Belgien entwickelt und dann in der Firma TiGenix weiterentwickelt und inzwischen vom japanischen Konzern Takeda übernommen. Aufgrund der positiven Phase 3 Studie erhielt Ende 2017 dieses Präparat Cx601 (Alofisel®) die EMA-Zulassung zur Therapie bei komplexen Fistelsystemen bei Morbus Crohn.</p>	<p>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 Darvadstrocclarm die intraläsionale Applikation der Stammzellsuspension, während im Kontrollarm eine Kochsalzlösung verabreicht wurde.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: bng e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: bng e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Da die bisherige Therapie von perianalen Fistel mit häufigen Komplikationen, wie Stuhlinkontinenz und Irritationen im perianalen Bereich sowie vermehrten weicheren Stuhlgängen und Schmerzen die Patientin häufig nachhaltig beeinträchtigen und auch in ihren psychosozialen Belangen betrifft mit Teilhabestörungen und die Arbeitsfähigkeit der Patienten einschränkt, wird auch vom Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands (bng)“ diese neue medikamentöse Option als wichtiger zusätzlicher Baustein im medikamentösen Therapiekonzept bei komplexen Morbus Crohn-Fisteln angesehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Diese Therapie sollte deshalb bei solchen komplexen Fistel-systemen beim Morbus Crohn, die auf die bisher üblichen Therapiemaßnahmen einschließlich anti-TNF nicht angesprochen haben, auch zur kassenärztlichen Behandlung der Morbus Crohn-Patienten in Deutschland in entsprechenden CED-Schwerpunktpraxen in Kooperation mit spezialisierten visceralchirurgischen / proktochirurgischen Einrichtungen zur Verfügung stehen.</p>	<p>Diese Anmerkung des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen, hat jedoch keine Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach §35a SGB V.</p>

Literaturverzeichnis

1. McKee RF, Keenan RA. Perianal Crohn's disease – is it all bad news? Diseases of the Colon and Rectum. 1996; 39:136-142.
2. Schwartz DA, Loftus EV jr., Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology. 2002; 122: 875-880.
3. van Dongen LM, Lubbers EJ. Perianal fistulas in patients with Crohn's disease. Archives of Surgery. 1986; 121: 1187-1190
4. Burisch, J., et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. Gut 63, 588-597 (2014).
5. Panes, J., et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. Lancet 388, 1281-1290 (2016).

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie

Datum	20. September 2018
Stellungnahme zu	Darvadstrocel
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Die Therapie zur Beseitigung von Fisteln bei Morbus Crohn ist ausschließlich operativ (s.u. Absatz 3). Dies wird im Antrag nicht korrekt dargestellt. Die operative Therapie - insbesondere mit dem Ziel der Beseitigung der Fistel - erfolgt in Deutschland ausschließlich operativ durch Koloproktologen, Viszeralchirurgen und Chirurgen. Nahezu alle Patienten werden auf Grund des Operationstraumas stationär versorgt.

Diese operativen Maßnahmen können zwar keine Heilung garantieren, aber sie sind bisher mit Erfolgsraten zwischen 50% und 90% (plastischer Fistelverschluss 50-75%, LIFT 40-60%, Plug 25-80%, OTSC 45% und wenn geeignet bei distalen, einfachen Fisteln Fistulektomie 81-91%) in Publikationen angegeben. Hieraus wird ersichtlich, dass die Wissenschaft auf der Suche nach einer Optimierung der Heilungsraten für jegliche Neuerung offen ist. Jedoch muss jede neue Methode wissenschaftlich belegt sein und das derzeitige Vorgehen verbessern. (Beurteilung der clinical effectiveness).

Die konservative Therapie (hier die medikamentöse Therapie der Morbus Crohn) hat das Ziel die Begleit-Entzündung im Darm speziell im Rektum zu behandeln. Es gab in der Vergangenheit immer wieder Therapieansätze (Antibiotika, Immunmodulatoren, Anti-TNF usw.) um ausschließlich konservativ Fisteln komplett zu heilen, ein Erfolg ist aber nur in wenigen Einzelfällen von kleinen Fallserien berichtet worden. In vielen Fällen war die berichtete „Heilung“ nur zeitlich vorübergehend für wenige Monate, was aber keiner korrekten Heilung entspricht. Bisher konnte sich weltweit keine Therapie etablieren, um Fisteln - speziell auch Fisteln bei Morbus Crohn - ausschließlich konservativ mit Medikamenten zu heilen.

Die Therapie mit unterschiedlichen Subtypen von Stammzellen wurde bei Fisteln bisher ohne großen Erfolg versucht. Beteiligt waren hier ausschließlich eine Arbeitsgruppe aus Korea und eine Arbeitsgruppe aus Spanien. Letzterer ist auch die Federführung der vorliegende Studie ADMIRE-CD zuzuschreiben.

Der Zulassungsantrag für Darvadstrocel stützt sich nur auf eine einzige Studie. Diese ist wissenschaftlich korrekt konzipiert und soweit dies anhand der Publikation nachzuvollziehen ist auch entsprechend wissenschaftlicher Kriterien durchgeführt. Details der Datenvalidierung sind uns nicht bekannt.

Die Untersuchung vergleicht die Applikation von Stammzellen mit einer Placebogruppe. In der Placebogruppe wird zwar Kochsalz injiziert, aber zusätzlich - wie auch in der Verumgruppe - das interne Fistelostium durch Naht verschlossen. Dies wiederum ist keine in Deutschland übliche Standardoperation, dies wäre hier - vermutlich in der Mehrzahl der Fälle - ein plastischer Fistelverschluss. Die Heilungsrate wird in der Literatur zwischen 50 und 75% beim Morbus Crohn publiziert (s.o.) und wird somit höher angegeben, als die Heilungsrate der Verumgruppe in der ADMIRE-CD Studie.

Das Ziel einer Fisteltherapie ist die komplette dauerhafte Heilung. Somit muss das primäre Zielkriterium auch der Verschluss aller vorhandenen Fistelöffnungen - intern und extern - sein. Dies wird nicht angegeben. Die Autoren haben mehrere unterschiedliche Erfolgskriterien zum Beleg eines Therapieerfolges eingesetzt: Ansprechen, klinische Remission und kombinierte Remission. Diese Problematik hat der GBA in seiner Beurteilung sehr ausführlich dargestellt, insbesondere das hohe Verzerrungspotential bei allen relevanten Parametern. Eine ITT-Analyse ergab bei klinischer Remission und kombinierter Remission dann einen signifikanten Therapieerfolg. Dieser ist jedoch mit einer Differenz von

17,6% und 17,7% nicht sehr überzeugend. Beide Kriterien sind aber sehr kritisch zu beurteilen:

- Eine „sanfte Palpation“ kann nicht sehr zuverlässig eine Fistelpersistenz ausschließen (s.u) .
- Das Vorhandensein von Flüssigkeitsansammlungen < 2cm ist ein Hinweis auf noch vorhandene Fistel und nicht als Zeichen einer Heilung derselben zu werten (s.u.).

Sämtliche anderen Parameter mit Ausnahme der auch subjektiven Beurteilung von Sekretion (keine präzise und exakte Definition vorgegeben, daher auch hier Verzerrungspotential) zeigen keinen signifikanten Vorteil der Therapie an. 9,3% bzw. 10,5% der Patienten hatten zu Beginn der Therapie keine Sekretion, was das Vorhandensein einer Fistel zumindest in Frage stellt oder diesen Parameter zur Beurteilung einer Heilung relativiert. Insbesondere die Lebensqualität - besonders wichtig bei Patienten mit Morbus Crohn - zeigen in allen Subgruppen keinen Unterschied zur Placebogruppe. Gerade die Lebensqualität ist aber bei Patienten mit chronischer Erkrankung von großer Bedeutung insbesondere, da es ja derzeit keine Behandlung zur Heilung eines Morbus Crohn gibt. In aktuellen Studien wird daher sehr oft die Lebensqualität als der entscheidende Parameter einer Therapie angegeben.

Die Rate an Komplikationen im Verlauf der gesamten Studien erscheint hoch, insbesondere die Anzahl von Analabszessen ist für eine derartige Prozedur ungewöhnlich hoch (19,4 vs 13,7%). Dies bedingt wiederum in den meisten Fällen eine oder mehrere weitere meist stationäre Operationen.

Abschließend sollte der finanzielle Aufwand in 2. Linie ebenfalls berücksichtigt werden (Beurteilung der cost effectiveness). Wenn die Kosten für die derzeitige operative Therapie mit rund 3.000,- bis 5.000,- € von den Kostenträgern erstattet werden, dann sind die Hochrechnungen und Kalkulationen für eine Stammzelltherapie nicht nachvollziehbar. Insbesondere wenn man die Kosten für die Komplikationen (v.a. die hohe Rate an Abszessen, die alle erneute bzw. dann mehrfach operiert werden müssen) und die primäre Heilungsrate von etwa 50% berücksichtigt.

Fazit:

Jede neue erfolgversprechende Therapie von Fisteln bei Morbus Crohn ist zu begrüßen, jedoch ist vor genereller Einführung die höhere Erfolgsrate wissenschaftlich und unabhängig im Vergleich mit der bisherigen Therapie eindeutig zu belegen. Eine randomisierte Studie mit knapp signifikantem Ergebnis und hohem Verzerrungspotential erscheint hier derzeit nicht ausreichend. Weitere randomisierte Studien mit dem Vergleich der Standardtherapie sind zu fordern.

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

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 lumenalem Morbus Crohn, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

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.

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

[...]

Gesamtbewertung

Zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem lumenalem 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 25 Tab. 8</p> <p>S. 27 Tab. 8</p>	<p>Anmerkung: zu 2.5.3 Definition klinische Remission: Die klinische Remission ist definiert als der Verschluss aller behandelten externen Fistelöffnungen nach klinischer Untersuchung, die zu Studienbeginn bei sanfter Fingerkompression sezernierten. Die Intensität des Fingerdrucks im Rahmen der klinischen Beurteilung der Remission liegt dabei im Ermessen des durchführenden Arztes und orientiert sich an dessen Erfahrungswert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die klinische Remission ist definiert als der Verschluss aller behandelten externen Fistelöffnungen, die <u>bei klinischer Untersuchung bei sanfter Fingerkompression</u> sezernierten.</p> <p>(siehe Publikation ADMIRE-CD: Clinical assessment of closure was defined as the absence of draining despite gentle finger compression)</p> <p>Kommentar: Eine sanfte Kompression ist nicht standardisierbar. Wenn keine Sekretion bei sanfter Kompression vorhanden ist, aber bei kräftiger Kompression Sekret austritt, dann ist die Fistel nicht geheilt, aber gilt per Protokoll als geheilt.</p> <p>(bei Operationalisierung: Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission ist die obige Kompression auch zum Zeitpunkt 24 korrekt beschrieben</p>	<p>[...] Morbidität</p> <p>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.</p> <p><i>Remission – Kombinierte Remission (primärer Endpunkt)</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 25 Tab. 8	<p>Anmerkung: zu 2.5.3 Definition kombinierte Remission: siehe Absatz zuvor</p> <p>Kommentar: Eine im MRT nachweisbare Flüssigkeitsansammlung ist ungeachtet ihrer Größe ein Hinweis auf ein vorhandenes Fistelsystem. Eine Fistel ist kein standardisierter schmaler, glatter Gang - wie in schematisierten Zeichnungen meist angegeben - sondern ein Gang und Höhlensystem mit Ausbuchtungen, Taschen, Seitengängen. Nur eine Narbe ohne Flüssigkeit ist im MRT ein Hinweis auf Heilung.</p>	<p>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.</p> <p><i>Remission - Klinische Remission und Zeit bis zur klinischen Remission</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einer Verbesserung der Gesamtsymptomatik für den Patienten auszugehen, so dass der Endpunkt als patientenrelevant für die Nutzenbewertung berücksichtigt wird.</p> <p>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).</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission</i></p>

Stellungnehmer: DGK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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>

Stellungnehmer: DGK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>p = 0,032). Es wurden weder Daten zu Rezidivraten, noch zum zeitlichen Auftreten von Rezidiven vorgelegt oder mit der Stellungnahme nachgereicht.</p> <p>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.</p> <p>[...]</p>

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der DGVS

Datum	24.09.2018
Stellungnahme zu	Nutzenbewertung Darvadstrocel
Stellungnahme von	Prof. Kucharzik, Prof. Reinshagen für die DGVS

Stellungnehmer: Prof. Kucharzik, Prof. Reinshagen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Behandlung von Patienten mit perianalem Fistelleiden bei Morbus Crohn ist nach wie vor unbefriedigend und stellt den Behandler auch in einem multidisziplinären Team immer wieder vor große Herausforderungen. Die therapeutischen Ziele wie Fistelverschluss und langanhaltende Rezidivfreiheit werden auch unter Einsatz aller derzeit verfügbaren Therapien häufig nicht erfüllt.</p> <p>Unter diesem Aspekt sind neue und innovative Therapieansätze, die einen erfolgsversprechenden Benefit zeigen, zu begrüßen.</p> <p>Die Behandlung mit Darvadstrocel, einem allogenen Stammzellpräparat stellt einen innovativen Therapieansatz dar, der in einer multizentrischen, randomisierten Studie untersucht wurde. In einer Langzeitbeobachtungsstudie konnten die Ergebnisse der einmaligen Behandlung mit Darvadstrocel über einen Zeitraum von 52 Wochen beobachtet werden.</p> <p>In der vorgelegten Studie zeigt sich unter Verwendung eines kombinierten Endpunktes, der den Verschluss der Fistelostien und das MRT-Ergebnis einbezieht, ein signifikantes Ergebnis in der Woche 24, welches auch in der Nachbeobachtung nach 52 Wochen anhält.</p> <p>Bezüglich des sekundären Endpunktes klinische Remission ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Darvadstrocel-Arm und Placebo erst in Woche 52. Das klinische Ansprechen weist nur in Subpopulationen eine Signifikanz in Woche 24 auf. Weitere sekundäre Endpunkte wie der CDAI, der Zeitraum bis zum Erreichen der kombinierten Remission, das Rezidiv, der Zeitraum bis zum Auftreten des Rezidivs sowie der van Assche Score weisen zu den erhobenen Zeitpunkten weder in Woche 24 noch in Woche 52 – soweit erhoben – eine Signifikanz zwischen den unterschiedlichen Untersuchungsarmen auf.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Kucharzik, Prof. Reinshagen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die im primären Endpunkt verwendete Kombination zweier Endpunkte bestehend aus einem klinischen Verfahren und dem MRT stellt zum gegenwärtigen Zeitpunkt vermutlich einen sinnvollen Endpunkt zur Beurteilung der klinischen Remission eines Fistelleidens dar. Dennoch muss berücksichtigt werden, dass dieser kombinierte Endpunkt erstens fehlerbehaftet sein kann und dass zweitens zum gegenwärtigen Zeitpunkt kein klar definiertes Ziel bzw. kein eindeutig definierter Zielparameter zur Beurteilung einer Remission bei perianalem Fistelleiden existiert. Die externe Beurteilung des Fistelostiums mit digitaler Kompression zur Beurteilung der Fistelsekretion ist ein sehr subjektives und potentiell fehlerhaftes Untersuchungsverfahren. Die Darstellung mittels MRT ist grundsätzlich ein objektiveres Verfahren. Die Definition eines Fistelverschlusses mit Fehlen von Flüssigkeitsansammlungen > 2 cm stellt jedoch ein relativ willkürlich gewähltes Kriterium dar, da auch kleinere Flüssigkeitsansammlungen durchaus noch für eine Aktivität der Fisteln sprechen können. Gleichzeitig erhebt die Messung von Flüssigkeitsansammlungen im MRT einen objektiven Parameter, der eine klinisch relevante Abszessbildung beschreibt. Eine Abszessbildung ist in der Regel mit einer Hospitalisierung und einer chirurgischen Intervention verbunden, weswegen die Messung eines Flüssigkeitsverhaltes mittels MRT als relevant angesehen wird. Einen klinischen oder bildgebenden Goldstandard zur Evaluation der Fistelheilung gibt es derzeit nicht, daher erscheint die Wahl des primären Endpunktes akzeptabel. Der verwendete kombinierte Endpunkt wird auch als patientenrelevant angesehen. Wenngleich dieser kombinierte Endpunkt nicht validiert ist für die Aktivitätsbestimmung des Fistelleidens und möglicherweise fehlerbehaftet ist, ist hier doch ein signifikantes Ergebnis klar erkennbar. Es besteht daher unter Verwendung von Darvadstrocel ein mindestens</p>	<p>Applikation der Stammzellsuspension, während im Kontrollarm eine Kochsalzlösung verabreicht wurde.</p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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, liegen auf Basis der pivotalen Phase-III-RCT ADMIRE-CD Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich in den Endpunktkategorien Lebensqualität sowie Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geringgradiger klinischer Zusatznutzen in Bezug auf die Reduktion der Fistelaktivität.</p> <p>In Bezug auf unerwünschte Nebenwirkungen zeigt sich im Darvadstrocel-Arm ein geringfügig vermehrtes Auftreten von Perianalabszessen, Proktalgien und Analfissuren. Die beschriebenen Unterschiede sind möglicherweise dem heterogenen Patientengut geschuldet. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sollten diese Ereignisse lediglich als Signal aufgefasst werden, welches in der klinischen Praxis in „real life“ Studien weiter beobachtet werden sollte. Darüber hinausgehende negative Sicherheitsaspekte unter Verwendung von Darvadstrocel sind in den bisher vorgelegten Studien nicht erkennbar.</p> <p>Patient Reported Outcome Parameter wie der IBDQ und der PDAI weisen weder in Woche 24 noch in Woche 52 signifikante Unterschiede in den Behandlungsarmen auf. Allerdings ist der IBDQ aber primär auch nicht geeignet, um Änderungen in der Lebensqualität in Bezug auf ein perianales Fistelleiden zu detektieren. Auch der PDAI weist keine eindeutigen Unterschiede zwischen beiden Gruppen in den Wochen 24 und 52 auf. Eine eindeutige Verbesserung von Lebensqualitätsparametern unter der Behandlung mit Darvadstrocel ist daher bei den verwendeten Scores nicht erkennbar; daher ist diesbezüglich auch kein relevanter Zusatznutzen quantifizierbar. Wenngleich in der Studie keine eindeutige Verbesserung der Lebensqualitätsparameter zu erkennen ist, stellt die Erreichung des kombinierten Endpunktes nach einmaliger Behandlung über eine Dauer von mindestens 52 Wochen aber einen klinischen Zusatznutzen dar. Es kann postuliert werden, dass dieser klinische Zusatznutzen sich langfristig auch positiv auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt. Möglicherweise reichen die aktuell verfügbaren Scores nicht aus, um</p>	<p>Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Kucharzik, Prof. Reinshagen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Aktivität der Fisteln in Bezug auf die Beschwerden der Patienten eindeutig zu beziffern.</p> <p>In der Summe aller Bewertungen sehen wir trotz einiger benannter Limitationen einen klinischen Zusatznutzen von Darvadstrocel bei der Behandlung des komplexen perianalen Fistelleidens und befürworten</p> <ol style="list-style-type: none">1) eine einmalige Therapie in einem klar definierten Patientenkollektiv.2) Die Therapie sollte ausschließlich in dafür zertifizierten Zentren und analog der ADMIRE Studie durchgeführt werden.3) Zur Finanzierung müsste für diese Patienten eine kombinierte ambulante/stationäre Abrechnungsmöglichkeit geschaffen werden (z. B. DRG mit ambulanten Anteilen).4) Da es für den Nutzen einer mehrfachen Anwendung keine Evidenz gibt, empfehlen wir zunächst eine einmalige Therapie zu ermöglichen.5) Zudem empfehlen wir die Begrenzung der Therapie zunächst auf einen Zeitraum von fünf Jahren. In diesem Zeitraum wäre es auch möglich eine standardisierte und durch eine professionelle Monitorfirma begleitete Anwendungsbeobachtung der behandelten Patienten in zertifizierten Zentren durchzuführen, um zu überprüfen, ob sich der beobachtete Zusatznutzen in einer „real life“ Situation nachvollziehen lässt.6) Die Durchführung einer solchen „real life“ Studie sollte dem pharmazeutischen Unternehmen auferlegt werden. Nach dieser Fünf-Jahres-Periode sollte eine Neubewertung anhand der dann	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Kucharzik, Prof. Reinshagen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vorliegenden Evidenz erfolgen.	
<p>Fachlicher Hintergrund zu komplexen perianalen Fisteln bei Morbus Crohn</p> <p>In verschiedenen epidemiologischen Studien wurde die Entwicklung eines fistulierenden Fistelverlaufs bei Patienten mit Morbus Crohn zwischen 17 und 50 % angegeben. Perianale Fisteln sind eine typische Manifestation des M. Crohn. Die kumulative Häufigkeit nach 20 Jahren Erkrankungsdauer liegt bei 26 %, bei primär kolorektalem M.-Crohn-Befall steigt diese Rate bis 92 %. Perianale Fisteln und Abszesse können oft auch erste klinische Manifestation eines bisher unbekanntem M. Crohn sein.</p> <p>Exakte Daten zur Inzidenz und Prävalenz perianaler Fisteln liegen für Deutschland nicht vor. Möglicherweise sind die aktuellen Zahlen in Deutschland etwas niedriger als die publizierten Zahlen publizierter Kohorten.</p> <p>Anders als die nicht mit M. Crohn assoziierte Analfistel, die von einer Infektion der Proktodaaldrüsen ausgeht, entsteht die Fistel beim M. Crohn wahrscheinlich in entzündeter Rektumschleimhaut knapp proximal der Linea dentata. Sie hält sich häufig nicht an die typischen Grenzlamellen des Sphinkterapparates, hat häufiger Nebenäste und Verzweigungen und ist daher oft schwieriger zu klassifizieren, als die kryptoglanduläre Fistel.</p> <p>Die Symptomatik der M.-Crohn-assoziierten Analfistel hängt vom Ausmaß der Fistel und von der Entzündungsaktivität ab. Blande, einfache Fisteln können durch störende Sekretion, Störung des analen Feinabschlusses, Fremdkörpergefühl oder auch gelegentliche Blutungen auffallen, während infizierte, evtl. mit einem Abszess</p>	Die Ausführungen zum Krankheitsbild werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Kucharzik, Prof. Reinshagen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einhergehende Fisteln häufig zu Schmerzen und lokalem Druckgefühl führen. Das perianale Fistelleiden ist nicht zuletzt durch damit verbundene sexuelle Probleme für die betroffenen Patienten eine sehr belastende Krankheitsmanifestation, deren therapeutische Optionen derzeit noch sehr limitiert sind.</p>	
<p>Die erhebliche Morbidität des perianalen Fistelleidens und die damit verbundene Einschränkung der Lebensqualität erfordert eine erhebliche interdisziplinäre Anstrengung mit Nutzung aller konservativen und chirurgischen Therapieoptionen. Auch unter Ausschöpfung sämtlicher interdisziplinärer Therapieoptionen stellt das komplexe perianale Fistelleiden immer noch eine große therapeutische Herausforderung mit geringer Erfolgsquote dar. Innovative Verfahren zur Verbesserung der Therapie des perianalen Fistelleidens sind daher in besonderer Weise erforderlich.</p>	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Stand des Wissens</p> <p>Verschiedene Substanzgruppen wurden bzgl. ihrer Wirksamkeit auf perianale Fisteln untersucht. Placebokontrollierte, randomisierte Studien liegen jedoch aufgrund der Komplexität der Erkrankung nur in geringer Zahl vor.</p> <p>Als relativ sicher gilt, dass Kortikosteroide und 5-Aminosalicylsäure keinen Einfluss auf den Verlauf perianaler Fisteln haben.</p> <p>Obwohl es keine großen kontrollierten randomisierten Studien gibt, gelten Antibiotika als First-Line-Therapie der medikamentösen Fistelbehandlung. Die orale Therapie mit Metronidazol kann bereits nach wenigen Tagen eine klinische Besserung der Schmerzen bzw.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zur Therapie perianaler Fisteln bei Morbus Crohn werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die vergleichende Studie ADMIRE-CD war Basis der Nutzenbewertung von Darvadstrocel.</p>

Stellungnehmer: Prof. Kucharzik, Prof. Reinshagen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sekretion erzielen. Unter fortgeführter Therapie kann ein Fistelverschluss in bis zu 50 % der Fälle erwartet werden, jedoch treten nach Absetzen der Therapie in über 80 % der Fälle Rezidive auf, Aufgrund der häufig auftretenden Nebenwirkungen (u. a. metallischer Geschmack, Neuropathien) sind diese Ansätze jedoch nicht regelhaft anwendbar.</p> <p>Für Ciprofloxacin als alternatives Antibiotikum liegen ebenso spärliche Daten vor. Ähnlich wie für Metronidazol zeigen sich gute primäre Ansprechraten. Die Anwendung wird aber durch die hohe Rezidivneigung bzw. die eingeschränkte Langzeitverträglichkeit limitiert. Auch die kombinierte Gabe von Ciprofloxacin und Metronidazol bringt grundsätzlich keine signifikant besseren Ergebnisse. Jüngere Daten konnten einen Fistelverschluss als primären Endpunkt nur in 30 % für Ciprofloxacin und 0 % für Metronidazol aufweisen.</p> <p>Azathioprin und 6-Mercaptopurin sind seit Jahrzehnten Standards in der Therapie des M. Crohn, allerdings liegen keine Studien mit einem primären Fokus auf die Wirkung bei Fisteln vor. Aufgrund des nur langsamen Wirkungseintritts der Substanzen, ihres signifikanten Nebenwirkungsprofils mit Abbruchraten um 30 % in den ersten zwölf Wochen sowie der damit regelhaft verbundenen Begleittherapien ist der genaue Stellenwert schwer abzuschätzen. In einer Metaanalyse von fünf Studien zeigten sich Ansprechraten von 54 % gegenüber 21 % bei Placebo. Auch komplette Abheilungen wurden in signifikanten Raten beobachtet. Daher hat Azathioprin als Langzeitoption auch beim fistulierenden M. Crohn einen gewissen Stellenwert.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Kucharzik, Prof. Reinshagen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Wirksamkeit von Infliximab in der Therapie des fistulierenden M. Crohn konnte in zwei kontrollierten, randomisierten Studien nachgewiesen werden. Infliximab ist daher auch die einzige Substanz mit einer spezifischen Zulassung zur medikamentösen Therapie des fistulierenden M. Crohn. Eine Besserung der Fistelsymptomatik nach Induktionstherapie wurde bei 68 % beobachtet (Placebo 26 %), ein Verschluss aller Fisteln bei 55 % (Placebo 13 %). In der Erhaltungsstudie waren bei 36 % zu Woche 54 noch alle Fisteln verschlossen im Gegensatz zu 19 % in der Placebogruppe. Bemerkenswert ist in diesen Studien das relativ häufige Auftreten von Abszessen, das möglicherweise durch einen vorzeitigen Verschluss des externen Fistelporus wie auch durch die Reduktion der lokalen Infektabwehr begünstigt wird.</p> <p>Zu Adalimumab gibt es keine gezielten Studien im Hinblick auf die Wirkung bei perianalen Fisteln. Jedoch stehen Daten aus Subgruppen der Zulassungsstudien zu Verfügung, die eine ähnliche Wirksamkeit vermuten lassen. Eine Wirksamkeit konnte auch bei 39 % von Infliximabversagern beobachtet werden.</p> <p>Anti-TNF-Strategien stellen darum gerade beim perianal fistulierenden Verlauf, der als Risikofaktor für einen langfristig komplizierten Verlauf gilt, eine sinnvolle Therapieoption dar. Die Möglichkeit einer akuten perianalen Abszedierung sollte bedacht und ggf. eine begleitende Drainage (oder antibiotische Therapie) in Erwägung gezogen werden.</p> <p>Die Kombinationstherapie einer Antibiotikagabe mit einem TNF-Antagonisten wurde ebenfalls untersucht. Hier wurde eine Adalimumab-Therapie gleichzeitig mit Ciprofloxacin bzw. Placebo über zwölf Wochen gestartet und im Anschluss die Adalimumab-Therapie 14-täglich fortgesetzt. Hier zeigte sich eine statistische Überlegenheit der Therapie</p>	

Stellungnehmer: Prof. Kucharzik, Prof. Reinshagen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zu Woche zwölf (70,6 % vs. 47,2 %) bzgl. der verbesserten Symptomatik. Der Effekt war jedoch nach Absetzen der antibiotischen Therapie in den drei Folgemonaten deutlich rückläufig, was erneut belegt, dass die antibiotische Therapie bei perianalem Fistelleiden nur von kurzer Dauer ist.</p> <p>Bei einer infizierten Analfistel ist die erste chirurgische Maßnahme die Entlastung möglicher Abszesse und die Anlage einer Fadendrainage. Diese Drainage verhindert den Verschluss des kutanen Ostiums und reduziert damit das Risiko einer erneuten Abszedierung, ferner fördert die Bewegung des Fadens die Reinigung des Fistelkanals. Das einfache chirurgische Verfahren einer Fistulotomie darf bei komplexen perianalen Fisteln nicht durchgeführt werden, da hierbei die Sphinktermuskulatur verletzt werden kann.</p> <p>Wenn größere Schließmuskelanteile durch die Fistel erfasst sind (hohe oder komplexe Fistel), ist ein sphinktererhaltendes Verfahren notwendig. Bei der Anlage eines Mukosa-Submukosa-Flaps (Mucosal Advancement Flap) wird der Fistelkanal debridiert, das äußere Ostium zur Drainage erweitert und das innere Ostium mit einem mobilisierten Mukosa-Submukosa-Lappen verschlossen. Dieses Verfahren führt bei M.-Crohn-assoziierten Fisteln in kleinen nicht randomisierten Kohorten lt. Literatur zu einer Heilungsrate von 64 % bei einer Inkontinenzrate von 9,4 %. Das Verfahren ist allerdings nur durchführbar, wenn keine Proktitis vorliegt. Ein Verschluss des Fisteltraktes durch Auffüllen mit eingebrachten Substanzen und Materialien ist eine weitere Strategie. Dazu zählt z. B. die Fibrinkleber-Instillation, die in der Literatur mit sehr heterogenen Erfahrungen erwähnt wird. Ein anderes Verfahren stellt die Implantation eines Anal-Fistula-Plugs dar. Dabei wird aus Schweinen gewonnene intestinale Submukosa als Plug in den Fisteltrakt</p>	

Stellungnehmer: Prof. Kucharzik, Prof. Reinshagen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eingebraucht, um diesen auszufüllen. Kontrollierte Studien liegen zu diesen Verfahren nicht vor.</p> <p>Die Kombination einer Fadendrainage mit einer Anti-TNF-α-Therapie hat sich als derzeit effektivste Methode herausgestellt. Dabei kann der Faden nach Komplettierung der Anti-TNF-α-Induktion entfernt werden, was in verschiedenen Serien zu Fistelverschlussraten von ca. 60 – 70 % führt, mit allerdings deutlich schlechteren Langzeitergebnissen. Alternativ kann nach Abklingen der Infektion auch eine chirurgische Sanierung mit einem der o. g. Verfahren geplant werden oder die Fadendrainage belassen werden. In einer großen retrospektiven Beobachtungsstudie wurde bei über 200 Patienten verglichen, ob die zusätzliche perioperative Gabe von Infliximab das Outcome bei perianalen Fisteln verbessern kann. In der Tat wurde das Ergebnis multipler operativer Eingriffe (z. B. Drainage, Mukosa-Flap, Fistulotomie u. a.) durch die zusätzliche medikamentöse Therapie positiv beeinflusst. Das klinische Ansprechen verbesserte sich in einer Studie von 35,9 % auf 71,3 %. In einem systematischen Review konnten acht Studien identifiziert werden, die die medikamentöse oder chirurgische Monotherapie (insgesamt 448 Patienten) mit der Kombinationstherapie (349 Patienten) verglichen. Während in der Monotherapiegruppe 43 % eine komplette Remission aufwiesen, zeigte sich in der Kombinationsgruppe mit 52 % ein deutlich besserer Wert. Ein fehlendes Ansprechen zeigt sich dagegen bei 34 % bzw. 23 %.</p> <p>Die derzeitige Standardtherapie zur Behandlung des komplexen perianalen Fistelleidens stellt daher momentan die kombinierte Therapie mit einem TNF-Antikörpern (vornehmlich Infliximab) \pm Azathioprin \pm Antibiotika in Kombination mit einer Fadendrainage dar1. Eine komplette Fistelheilung ist in der Regel mit keinem der genannten</p>	

Stellungnehmer: Prof. Kucharzik, Prof. Reinshagen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verfahren zu erreichen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zweck mäßig e Vergle ichsth erapie	<p>Anmerkung:</p> <p>In den beiden für die Bewertung von Darvadstrocel vorliegenden Studien, die sich auf dieselbe Grundpopulation beziehen, werden Patienten mit komplexem Fistelleiden eingeschlossen, die keine bzw. nur eine geringgradige luminale Entzündungsaktivität im Rektum aufweisen. Die Patienten mussten mindestens auf eine der folgenden Therapien refraktär sein: Antibiotikatherapie über mind. einen Monat, Immunmodulatoren oder TNF-Antikörper. Weniger als 25 % der eingeschlossenen Patienten war lediglich mit Antibiotika behandelt worden; zwischen 78 – 80 % der Patienten hatten innerhalb der letzten sechs Monate bereits wegen des perianalen Fistelleidens eine Therapie mit TNF-Antikörpern erhalten. Verglichen wurde Darvadstrocel mit Placebo, wobei in der Placebogruppe ebenfalls ein interner Fistelverschluss und eine Kuretage durchgeführt wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im Prinzip ist der randomisierte Vergleich akzeptabel. Kritisch einwenden kann man lediglich, dass Darvadstrocel nicht mit der aktuellen Standardtherapie verglichen wurde. Diese besteht bei komplexen perianalen Fisteln in aller Regel aus einer Kombinationstherapie bestehend aus einer medikamentösen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen; diese haben keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach §35a SGB V.</p> <p>[...]</p> <p>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.</p> <p>Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels</p>

Stellungnehmer: DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie mit TNF-Antikörpern (in der Regel Infliximab) ± Azathioprin ± Antibiotika plus einer Fadendrainage¹. Eine Fadendrainage wurde bei keinem der Patienten durchgeführt. Da eine Fadendrainage grundsätzlich dem Prinzip eines internen Fistelverschlusses mit anschließender Stammzellinjektion widersprechen würde, ist die in der ADMIRE Studie durchgeführte Vergleichstherapie als sinnvoll und zweckmäßig anzusehen.</p> <p>Andere potentiell effektive medikamentöse Vergleichstherapien als in der Studie verglichen, sind nicht bekannt.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie n	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Bewertung von Darvadstrocel bezieht sich auf die 2016 und 2018 publizierte ADMIRE Studie zum Einsatz von Darvadstrocel bei komplexen perianalen Fisteln 2, 3.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>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.</p>
Endpunkt 1	<p>Bei der Bestimmung des primären Endpunktes wurde die Kombination eines klinischen und eines bildgebenden Endpunktes unter Verwendung eines MRT verwendet. Klinisch wurde der Fistelverschluss durch Beurteilung der externen Fistelöffnungen durch leichte digitale Kompression der Fisteln beurteilt. Ein Fistelverschluss wurde konstatiert, wenn keine Sekretion des Fistelostiums mehr festgestellt werden konnte. Parallel wurde ein MRT durchgeführt, welches maskiert ausgewertet wurde. Ein Fistelverschluss im MRT wurde angenommen bei fehlenden Flüssigkeitsansammlungen > 2 cm.</p> <p>Die Kombination zweier Endpunkte bestehend aus einem klinischen Verfahren und dem MRT stellt zum gegenwärtigen Zeitpunkt möglicherweise den besten Endpunkt zur Beurteilung der klinischen Remission eines Fistelleidens dar. Dennoch muss kritisch</p>	<p><i>Remission – Kombinierte Remission (primärer Endpunkt)</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eingewendet werden, dass erstens auch dieser kombinierte Endpunkt fehlerbehaftet sein kann und dass zweitens zum gegenwärtigen Zeitpunkt kein klar definiertes Ziel bzw. kein eindeutig definierter Zielparameter zur Beurteilung einer Remission bei perianalem Fistelleiden existiert. Die externe Beurteilung des Fistelostiums mit digitaler Kompression zur Beurteilung der Fistelsekretion stellt ein sehr subjektives Untersuchungsverfahren dar, bei welchem die Aktivität der Fistel je nach digitalem Druck über- oder unterbewertet werden kann. Die Darstellung mittels MRT ist zwar ein objektiveres Verfahren, die Definition eines Fistelverschlusses bei Fehlen von Flüssigkeitsansammlungen > 2 cm stellt jedoch ein relativ willkürliches Kriterium dar, da auch kleinere Flüssigkeitsansammlungen durchaus noch für eine Aktivität der Fisteln sprechen können.</p> <p>Einen klinischen oder bildgebenden Goldstandard zur Evaluation der Fistelheilung gibt es derzeit nicht. Die Beurteilung des Endpunktes „kompletter Fistelverschluss“ ist derzeit weder klinisch noch bildgebend eindeutig definiert.</p> <p>Somit ist der verwendete primäre Endpunkt zwar unter Berücksichtigung der aktuell bestehenden Möglichkeiten der Fistelbeurteilung sorgfältig gewählt, aber potentiell durchaus fehlerbehaftet und möglicherweise korreliert der Endpunkt nicht mit dem postulierten kompletten Verschluss bzw. Abheilen einer Fistel.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nach 24 Wochen erreichten signifikant mehr Patienten unter Darvadstrocel (49,5 %) eine kombinierte Remission als im Vergleichsarm (34,3 %), RR = 1,44, 95 %-KI (1,04; 2,009).</p> <p>Der Unterschied zwischen den Vergleichsarmen liegt bei 15 % zugunsten der Intervention. Die Ergebnisse in Woche 52 bestätigten die Ergebnisse von Woche 24, RR = 1,46, 95 %-KI (1,08; 1,98).</p> <p>Unter Berücksichtigung des oben beschriebenen Vorbehaltes zur Verwendung des verwendeten kombinierten Endpunktes zeigen die Ergebnisse im primären Endpunkt einen signifikanten Effekt von Darvadstrocel im Vergleich zur konventionellen medikamentösen Therapie.</p>	
Endpunkt 2 (sekundäre Endpunkte)	<p>Es wurden zwei wesentliche sekundäre klinische Endpunkte gewählt, erstens der externe Fistelverschluss (klinische Remission) und zweitens das Ansprechen der Fisteln (klinisches Ansprechen), definiert als Verschluss von mindestens 50 % der externen Fistelöffnungen.</p> <p>Da sich, wie bereits unter 3.1.1. aufgeführt, der Fistelverschluss über ein Verschluss des externen Fistelorzifiziums definiert, was unter vorsichtiger digitaler Kompression der Umgebung des Fistelostiums evaluiert wird, liegt hier ein subjektives Bewertungskriterium vor. Je nach Ort und Drucktiefe der digitalen Palpation kann die Beurteilung zu unterschiedlichen Ergebnissen</p>	<p><i>Remission - Klinische Remission und Zeit bis zur klinischen Remission</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Bewertungen führen. Dennoch stellen diese Endpunkte mangels besserer verfügbarer Alternativen derzeit den Stand der Dinge dar. Da die Fistelsekretion ein für die Patienten sehr belastendes Ereignis ist, können die Endpunkte auch als patientenrelevant angesehen werden.</p> <p>Die verwendeten Endpunkte sind bei der Beurteilung des perianalen Fistelleidens somit durchaus üblich, wenngleich vermutlich fehlerbehaftet. Beide sekundäre Endpunkte sind daher in ihrer Aussagekraft etwas eingeschränkt und die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.</p>	<p>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.</p> <p>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</p>
Ergebnisse	<p>Bezüglich der klinischen Remission in Woche 24 sind in den Populationen ITT, modified ITT und in der PP-Population die Unterschiede im Darvadstrocel-Arm im Vergleich zum konventionellen Behandlungsarm als nicht signifikant angegeben. In Woche 52 zeigt sich eine signifikant größere Gruppe in klinischer Remission sowohl in der mITT Gruppe (61/103 [59,2 %] vs. 42/101 [41,6 %], Differenz [95 %-KI]: 17,6 Prozentpunkte [4.1 – 31.1]; p = 0.013) als auch in der PP Population (59/99 [59,6 %] und 40/95 [42,1 %], p = 0.015. In den Wochen sechs, zwölf, 18 und 36 zeigt sich sowohl in der mITT Population als auch in der PP-Population ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.</p> <p>Bis zur Woche 24 erreichten insgesamt 76,6 % der Patienten im Darvadstrocel-Arm mindestens einmal eine klinische Remission, im Placebo-Arm waren es 59 % der Patienten. Die Chance für das</p>	<p>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).</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erreichen einer klinischen Remission war in der Interventionsgruppe um 43 % höher als in der Kontrollgruppe (HR = 0,57; 95 %-KI [0,41; 0,79]) und dauerte im Median 6,7 Wochen im Vergleich zu 14,6 Wochen.</p> <p>Das Ergebnis wurde in Woche 52 bestätigt, HR = 0,58; 95 %-KI [0,42; 0,80]. Im Darvadstrocel-Arm erreichten 80,4 % der Patienten, im Placebo-Arm 65,7 % der Patienten mindestens einmal eine klinische Remission. Die mediane Zeit bis zur klinischen Remission blieb mit 6,7 vs. 14,6 Wochen unverändert.</p> <p>Bezüglich des klinischen Ansprechens in Woche 24 wird in der ITT Population keine Signifikanz angegeben. In der modified ITT Population ergibt sich im Darvadstrocel-Arm ein signifikantes Ansprechen von 69 % vs. 55 % im konventionellen Arm (Differenz im 95 %-KI 13,5 % (0,3 – 26,7), p = 0,045) und in der PP Population im Darvadstrocel-Arm ein signifikantes Ansprechen von 70 % vs. 56 % im konventionellen Arm (Differenz im 95 %-KI 13,9 % (0,3 – 26,7), p = 0,041). In Woche 52 zeigte sich numerisch eine größere Anzahl von Patienten im Darvadstrocel-Arm mit einem klinischen Ansprechen (mind. 50%iger-Fistelverschluss). Dieser Unterschied war jedoch weder in der mITT-Population noch in der PP-Population signifikant.</p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte, die verwendet wurden, sind der</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission</i></p>

Stellungnehmer: DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CDAI, der Zeitraum bis zum Erreichen der kombinierten Remission, Rezidiv und der Zeitraum bis zum Auftreten des Rezidivs sowie der van Assche Score. Bei keinem der verwendeten Scores zeigt sich im Darvadstrocel-Arm ein Unterschied im Vergleich zur konventionellen Therapie weder in Woche 24 noch in Woche 52. Bei dem van Assche Score handelt es sich um einen MRT basierten Score, der bzgl. der Aktivitätsbeurteilung max. 14 Punkte erreichen kann. Der in dieser Studie verwendete Nachweis von Flüssigkeitskolektionen (> 2 cm) als Aktivitätsnachweis nimmt in diesem Score nur max. 4/14 Punkten4. Der van Assche Score ist in Woche 24 zwischen beiden Behandlungsarmen nicht signifikant verändert, Daten zu Woche 52 liegen nicht vor.</p>	<p>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.</p> <p>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>

Stellungnehmer: DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>p = 0,032). Es wurden weder Daten zu Rezidivraten, noch zum zeitlichen Auftreten von Rezidiven vorgelegt oder mit der Stellungnahme nachgereicht.</p> <p>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.</p> <p><i>Symptomatik mittels Perianal Disease Activity Index (PDAI)</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>(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 Studienvisite bis Woche 104 erfasst.</p> <p>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 Symptombefreiheit) 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</p>

Stellungnehmer: DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Ausbleibens der Sekretbildung bis Woche 52.</p> <p>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.</p> <p>Die post-hoc-Analyse über den Anteil der Patienten, die einen PDAI-Gesamtscore = 0 (vollständige Symptombefreiheit) 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]).</p> <p>Für die Post-hoc- Analysen des PDAI-Subscores Sekretbildung zeigte sich zu Woche 24, dass unter Darvadstrocelbehandlung gegenüber Placebo statistisch signifikant mehr Patienten einen</p>

Stellungnehmer: DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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]).</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>des vollständigen Ausbleibens der Sekretbildung vor Woche 52, hielt der Zustand im Mittel 221,2 Tage im Darvadstocel-Arm und 133,8 Tage im Placebo-Arm an.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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, das 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</p>

Stellungnehmer: DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		möglich.
Lebensqualität /Patient-Reported Outcome	<p>Als sekundärer Endpunkt zur Beurteilung der Lebensqualität wurde der IBDQ verwendet.</p> <p>Darüber hinaus wurde der PDAI verwendet, der ebenfalls die Lebensqualität der Patienten mit perianalem Fistelleiden evaluiert. Der PDAI wurde in Bezug auf Zuverlässigkeit validiert sowie bezüglich der Beurteilung von Ärzten und Patienten.</p> <p>Auch der PDAI enthält subjektive Komponenten wie Auftreten von Schmerzen, Einschränkungen in der sexuellen Aktivität etc., die durchaus fehlerbehaftet sein können.</p> <p>Der IBDQ Score zeigt im Darvadstocel-Arm im Vergleich zur konventionellen Therapie weder in Woche 24 noch in Woche 52 einen signifikanten Unterschied. Der Score ist allerdings vermutlich nicht geeignet, um Lebensqualitätseinbußen, die sich aufgrund eines perianalen Fistelleidens ergeben, ausreichend zu erfassen.</p>	<p>Lebensqualität <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)</i></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt verbesserte sich im Darvadstrocel-Arm der durchschnittliche PDAI Gesamtscore im Vergleich zu Baseline zu Woche 24 um -2,32 (SD: 3,85) Punkte und um -1,34 (SD: 3,52) Punkte im Placebo-Arm. Die Unterschiede zwischen den Gesamtgruppen erscheinen nicht signifikant. Allerdings liegen keine p-Werte vor, daher kann dies nur anhand der Konfidenzintervallgrenzen beurteilt werden. Bezüglich der von den Patienten berichteten Sekretbildung hatten zu Woche 24 signifikant mehr Patienten unter Darvadstrocel (44,9 %) einen Subscore von 0 (keine Sekretbildung) als im Vergleichsarm (31,4 %), RR = 1,44 (95 %-KI 1,01; 2,06). Da keine p-Werte vorliegen, kann dies nur anhand der Konfidenzintervallgrenzen beurteilt werden.</p> <p>Der Gesamt PDAI weist in Woche 52 im Darvadstrocel-Arm keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zum konventionellen Behandlungsarm auf. Allerdings war der PDAI mit 4.4 in Woche 24 und in Woche 52 niedrig und lag nur knapp oberhalb des Wertes, der üblicherweise für ein inaktives Fistelleiden angesehen wird (PDAI < 4).</p> <p>Ein eindeutig quantifizierbarer Effekt von Darvadstrocel auf die Lebensqualität konnte daher weder in Woche 24 noch in Woche 52 gemessen werden.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nebenwirkungen	<p>Todesfälle traten in den beiden der ADMIRE Studie bis Woche 52 in keinem Behandlungsarm auf.</p> <p>An Sicherheitsendpunkten wurde AEs incl. TEAEs, TEAEs in Relation zur Studienbehandlung, serious TEAEs, serious TEAEs in Relation zur Studienbehandlung, TEAEs, die zum Studienabbruch geführt haben, Prozedur-abhängige non-TEAEs sowie Todesfälle verwendet.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wie Perianalabszesse, Proktalgie und Analfistel traten etwas vermehrt im Darvadstrocel-Arm auf (Analabszess (19,4 % vs. 13,7 %), Proktalgie (14,6 % vs. 11,8 %), Analfistel (10,7 % vs. 7,8 %). Insgesamt erscheint das Auftreten von Analabszessen in beiden Armen als relativ häufig. Auch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigten sich tendenziell vermehrt auftretende Infektionen/parasitäre Erkrankungen sowie doppelt so häufig Analabszesse im Darvadstrocel-Arm bis Woche 52 (Infektionen und parasitäre Erkrankungen 15,5 % vs. 9,8 %; Analabszesse 13,6 % vs. 7,8 %).</p> <p>Möglicherweise ist diese Häufung ebenso wie die Verteilung in beiden Armen auf die heterogene Patientenpopulation zurückzuführen. Die beschriebenen Unterschiede sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt als Sicherheitssignal aufzufassen, welches in der klinischen Praxis in real-time Studien weiter beobachtet werden sollte.</p>	<p>Mortalität</p> <p>In der Studie ADMIRE-CD wurde die Mortalität im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse als Sicherheitsendpunkt erfasst. Bis Woche 52 wurden keine Todesfälle berichtet.</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p><i>UE, SUE, Abbruch wegen UE</i></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Erfassung potentieller Nebenwirkungen incl. der oben aufgeführten Sicherheitsendpunkte ergab darüber hinaus sonst keinen Hinweis auf das Vorliegen relevanter Sicherheitsbedenken.	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.
Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland	Die Studiendaten sind auf Deutschland gut übertragbar, da ein signifikanter Anteil der Patienten im Rahmen der Studie in Deutschland behandelt wurde. Problematisch ist aus unserer Sicht die nicht standardisierte und damit heterogene Behandlung von perianalen Fisteln bei Patienten mit Morbus Crohn im deutschen Gesundheitssystem. In der Hand von nicht spezialisierten Behandlern könnte der Behandlungsvorteil bei nicht sachgemäßer Anwendung verloren gehen. Aus diesem Grund schlagen wir vor diese Therapie in Deutschland nur in zertifizierten Zentren durchzuführen. Die	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>behandelnden Ärzte aus der Gastroenterologie und der proktologischen Chirurgie sollten in einem Zentrum zusammen arbeiten und es müsste bei neuen Zentren eine gründliche Schulung bezüglich der Indikationsstellung, des Ablaufes der Therapie und der chirurgischen Techniken erfolgen.</p> <p>Die Studienzentren in Deutschland, die an der ADMIRE Studie teilgenommen haben, haben diesen Schulungsprozess bereits durchlaufen.</p>	
Kapitel 3.1.	<p>Im Kapitel 3.1. der Dossierbewertung durch das IQWiG wird anhand der vorliegenden Versorgungsdaten die Patientengruppe abgeschätzt, die für die Therapie mit Darvadstrocel in Frage kommt.</p> <p>Im Jahr 2018 wurden bei etwa 7790 Patienten mit der Hauptdiagnose Morbus Crohn perianale Fisteln dokumentiert.</p> <p>Wenn man davon ausgeht, dass nur Patienten mit Darvadstrocel behandelt werden, welche die mehrfach genannten Einschlusskriterien der ADMIRE-Zulassungsstudie aufweisen, kann man annehmen, dass von diesen Patienten etwa 1000 – 1500 Patienten prinzipiell die Kriterien für eine Therapie erfüllen.</p>	<p>Für die Patientenzahlen wird auf den Beschluss und die Tragenden Gründe zum Beschluss verwiesen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das bedeutet, durch die Vorbehandlung (in der Regel mit einem TNF-Antikörper) ist das Rektum komplett entzündungsfrei und es liegen trotz der Standardtherapie maximal drei externe sezernierende Fistelöffnungen und maximal zwei interne Fistelöffnungen vor.</p> <p>Ein signifikanter Abszess wurde durch ein Becken-MRT ausgeschlossen.</p>	<p>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.</p>
3.2.1	<p>Bezüglich der Behandlungsdauer gibt es bisher nur Daten zu einer einmaligen Anwendung der Therapie. Vor einer erneuten oder wiederholten Therapie mit Darvadstrocel sollte unseren Erachtens eine prospektive Studie klären, ob eine solche Therapie wirksam ist.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die Jahrestherapiekosten wird auf den Beschluss verwiesen. Dort finden sich auch Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Darvadstrocel.</p>
3.2.2	<p>Bezüglich der Kosten erscheint ein Betrag von € 60 000 pro Behandlung sehr hoch.</p> <p>Uns liegen keine Daten zur Preisfindung bei diesem Medikament vor.</p> <p>Problematisch wird sicher die Finanzierung dieser Therapie sein, da hier sowohl ambulante als auch stationäre Leistungen im internistischen und chirurgischen Bereich neben den Medikamentenkosten abgegolten werden müssen. Unser Vorschlag</p>	

Stellungnehmer: DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wäre es, diese Therapie nur in zertifizierten Zentren durchführen zu lassen und die Vergütung mit ambulanten und stationären Kostenanteilen plus Medikationskosten mit einer Ziffer bzw. DRG abzugelten.</p>	
<p>Ausmaß des Zusatznutzens</p>	<p>Bezüglich des Endpunktes klinische Remission ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Darvadstrocel-Arm und Placebo erst in Woche 52. Der Verschluss des externen Fistelostiums muss klinisch als sehr relevant angesehen werden, da die Beendigung der Fistelsekretion für die Patientenwahrnehmung von großer Bedeutung ist. Unter Berücksichtigung der Limitation der unter 3.1.1 diskutierten Erhebung der klinischen Remission bei perianalem Fistelleiden, ist dieser Parameter isoliert jedoch nicht sicher zu verwerten, wengleich ein deutlicher Trend zu allen Untersuchungszeitpunkten zu verzeichnen ist.</p> <p>Eine Signifikanz in den Wochen 24 und 52 ist jedoch für den kombinierten Endpunkt gezeigt, der neben dem externen Fistelverschluss den MRT-Befund mit Bestimmung von Flüssigkeitsarealen größer als 2 cm mit einbezieht. Wengleich dieser kombinierte Endpunkt nicht validiert ist für die Aktivitätsbestimmung des Fistelleidens und möglicherweise fehlerbehaftet ist, ist hier doch ein klar signifikantes Ergebnis</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich in den Endpunktkategorien Lebensqualität sowie Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen.</p> <p>In der Kategorie der Morbidität sind für die Endpunkte zur Remission (klinische Remission, Zeit bis zur klinischen Remission, Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission) sowie</p>

Stellungnehmer: DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erkennbar. Der Endpunkt bezieht sowohl den für die Patienten klinisch sehr relevanten Fistelverschluss ein ebenso wie die Darstellung von Flüssigkeitsansammlungen im MRT. Wenngleich der verwendete cut off Wert von 2 cm für die Messung von Flüssigkeitsansammlungen im MRT in Bezug auf den Fistelverschluss nicht validiert ist, wird hiermit doch ein relevanter objektiver Parameter erhoben, der eine klinisch relevante Abszessbildung beschreibt. Eine Abszessbildung ist in der Regel mit einer Hospitalisierung und einer chirurgischen Intervention verbunden, weswegen die Messung eines Flüssigkeitsverhaltes mittels MRT als relevant angesehen wird. Der kombinierte Endpunkt beschreibt daher klinisch relevante Parameter, die auch für die Wahrnehmung der Patienten von Bedeutung sind. Es besteht daher im Darvadstrocel-Arm ein klinisch relevanter Zusatznutzen in Bezug auf die Reduktion der Fistelaktivität.</p> <p>Es liegen keine eindeutigen Lebensqualitätsparameter vor, die eine klare Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten benennen. Der IBDQ weist in beiden Vergleichsgruppen keine signifikanten Unterschiede auf. Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass der IBDQ primär aber auch nicht geeignet ist, um Änderungen in der Lebensqualität in Bezug auf ein perianales Fistelleiden zu detektieren. Auch der PDAI weist – bei allen bekannten Limitationen in der Korrelation des PDAI mit der Aktivität eines</p>	<p>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.</p> <p>Aufgrund der Limitationen der Endpunkterhebung und -analyse in der Studie sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage sowie ausstehender Langzeitergebnisse stuft der G-BA das</p>

Stellungnehmer: DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>perianalen Fistelleidens – keine eindeutigen Unterschiede zwischen beiden Gruppen den Wochen 24 und 52 auf. Der Zusatznutzen von Davastrocel im Vergleich zur konventionellen Therapie kann daher in Bezug auf die Verbesserung der Lebensqualität bei den verwendeten Scores nicht eindeutig beziffert werden.</p> <p>In der Summe ist von einem klinischen Zusatznutzen von Darvadstrocel bei der Behandlung des komplexen perianalen Fistelleidens auszugehen.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut* 2014;63:1381-92.
2. Panes J, Garcia-Olmo D, Van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet* 2016;388:1281-90.
3. Panes J, Garcia-Olmo D, Van Assche G, et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2018;154:1334-1342 e4.
4. Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:332-9.

5.5 Stellungnahme des vfa

Datum	24.09.2018
Stellungnahme zu	Darvadstrocel (Alofisel®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 03.09.2018 eine von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Darvadstrocel (Alofisel®), ein Orphan Drug und ein Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) von Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Darvadstrocel ist zugelassen zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem luminalem Morbus Crohn, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben.</p> <p>Die Nutzenbewertung des G-BA wurde auf Grundlage der randomisierten Placebo-kontrollierten Studie ADMIRE-CD durchgeführt. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht der G-BA ausschließlich signifikant positive Effekte für die Endpunkte klinische Remission, Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission soweit beim Perianal Disease Activity Index.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Endpunkte aus formalen Gründen ausgeschlossen / G-BA-Kriterien der Patientenrelevanz nicht nachvollziehbar und nicht sachgerecht</p> <p>Kritisch festzustellen ist, dass des G-BA wiederholt eine Reihe an</p>	<p>Morbidität</p> <p>Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (klinische Remission inklusive Zeit bis zur klinischen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zulassungsbegründen bzw. nutzentragenden Endpunkten wie den primären Endpunkt der Studie „kombinierte Remission“ in seiner Bewertung nicht berücksichtigt hat. Der Endpunkt „kombinierte Remission“ wurde in der Studie definiert als Verschluss aller behandelten externen Öffnungen nach klinischer Beurteilung mit sanftem Fingerdruck, die zu Baseline sezernierten, und Abwesenheit von Flüssigkeitsansammlungen > 2 cm in den behandelten Fisteln, erfasst durch eine Auswertung eines MRT-Befunds.</p> <p>Der Endpunkt wurde vom G-BA als nicht patientenrelevant eingestuft, da die Erhebung neben der als relevant bezeichneten klinischen Untersuchung teils auch mittels bildgebender Methoden (MRT) erfolgte. Dazu stellt der G-BA insb. fest: <i>„Wenn auch in der Klinik als Standardverfahren zur Diagnostik und Klassifikation perianaler Fisteln etabliert und nachvollziehbar, bleibt bei der Bewertung der Fisteln mittels Bildgebung (MRT-Diagnostik) die für den Patienten spürbare Symptomatik unberücksichtigt.“</i></p> <p>Nach Auffassung des vfa ist der praktizierte Ausschluss der Endpunkte weder nachvollziehbar noch sachgerecht. Der G-BA schließt den Endpunkt lediglich unter dem formalen Vorwand aus, da die Erhebung teils auch mittels bildgebender Methoden erfolgte. Für die Einschätzung des G-BA spielt es dabei offensichtlich keine Rolle, dass die Bildgebung in der Klinik ein Standardverfahren zur Diagnostik perianaler Fisteln darstellt. Dies offenbart wiederholt, dass für den G-BA eine Erkrankung und ihre gesundheitlichen Auswirkungen erst dann als patientenrelevant gelten, wenn bereits eine spürbare Symptomatik eingetreten ist. Eine solche G-BA-Interpretation der Patientenrelevanz ist jedoch offensichtlich nicht sachgerecht. Es ist nicht nachvollziehbar, wie die zulassungsbegründende Definition der Remission der perianalen Fisteln und damit der eigentlichen Erkrankung als nicht patientenrelevant gelten kann.</p>	<p>Remission), Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission sowie der Krankheitsaktivität (PDAI) dargestellt.</p> <p><i>Remission – Kombinierte Remission (primärer Endpunkt)</i></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Beurteilungen des G-BA offenbaren insgesamt, wie stark die von formalen Kriterien geprägte Vorgehensweise des G-BA bei der Ablehnung von Endpunkten an der klinischen Realität vorbeigeht. Der vfa ist deshalb der Auffassung, dass insb. der von der G-BA-Geschäftsstelle ausgeschlossene Endpunkt primäre Endpunkt der Studie „kombinierte Remission“ daher berücksichtigt und herangezogen werden sollen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur

5.6 Stellungnahme der Medac GmbH

Datum	24.09.2018
Stellungnahme zu	Darvadstrocel/Alofisel®
Stellungnahme von	<i>medac GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Kostenberechnung:</p> <p>Das Dossier von Alofisel nach § 35a SGBV wurde am 31.05.2018 eingereicht. Der Beschluss, dass die Kosten aus der stationären Behandlung auch in der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGBV berücksichtigt werden, trat am 05.07.18 [1] in Kraft. Welche Grundlage existiert, dass in diesem Verfahren, das vor dem Inkrafttreten gestartet ist, bereits die stationären Kosten berücksichtigt wurden?</p>	<p>Für die Jahrestherapiekosten wird auf den Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss verwiesen.</p>
<p>2) Vertriebswege: [2]</p> <p>Der Pharmaunternehmer beliefert Darvadstrocel nur direkt an die Klinik-Apotheke bzw. im ambulanten Bereich direkt an Ärzte. Das setzt voraus, dass in den Arztpraxen fachkundiges Personal vorgehalten wird, das sich unter anderem mit einer Eingangskontrolle von Medikamenten und der kurzfristigen Lagerung von Darvadstrocel hinreichend „auskennt“. Wenn die Arztpraxen den Vertriebsweg Apotheke weiter bevorzugen, (unter anderem aus Ressourcen & Kapazität gründen) welche Optionen existieren, das dem Patienten das Medikament vorenthalten wird, da der übliche Vertriebsweg Apotheke vom Pharmaunternehmen nicht versorgt wird?</p>	<p>Die nachfolgenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3) Wie gewährleistet der Pharmaunternehmer gleichbleibende Qualität des Produkts mesenchymale Stromazellen?</p> <p>Darvadstrocel enthält expandierte, humane, allogene, mesenchymale, adulte Stromazellen, die aus Fettgewebe gewonnen werden. Wie wird bei unterschiedlichen Spendern gleichbleibende Wirksamkeit gewährleistet?</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis:

[1] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung – Freistellung von Arzneimitteln von der Nutzenbewertung – Änderung im 5. Kapitel der Verfahrensordnung sowie der Anlage V - Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung, Tragenden Gründe

[2] Modul 3 des Pharmaunternehmers

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Darvadstrocel

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 9. Oktober 2018

von 11:29 Uhr bis 12:56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Johannes

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Fanter

Herr Dr. Hahn

Frau Knierim

Herr PD Dr. Orzechowski

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Kucharzik

Herr Prof. Dr. Reinshagen

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Kumpf

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:29 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Schönen guten Tag! Ich darf Sie ganz herzlich zu unserer mündlichen Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V zum Wirkstoff Darvadstrocel begrüßen. Zunächst möchte ich mich Ihnen vorstellen. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin seit dem 1. Juli stellvertretendes unparteiisches Mitglied des G-BA und bin im Unterausschuss Arzneimittel der Vertreter von Herrn Professor Hecken, der heute nicht anwesend sein kann.

Es ist üblich, dass wir zunächst einmal formal die Anwesenheit der beteiligten Personen feststellen. Ich bitte Sie, sich kurz zu erkennen zu geben: Frau Dr. Fanter vom pharmazeutischen Unternehmer Takeda Pharma Vertrieb GmbH, Herr Dr. Hahn von Takeda, Frau Knierim und Herr Privatdozent Dr. Orzechowski – seien Sie uns herzlich willkommen. Dann begrüße ich Herrn Professor Kucharzik von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, dann Herrn Professor Dr. Reinshagen ebenfalls von der DGVS sowie Herrn Dr. Johannes von der Medac. Vom Verband forschender Arzneimittelhersteller begrüße ich Herrn Kumpf und Herrn Dr. Rasch. – Habe ich irgendjemanden vergessen? Das ist nicht der Fall.

Meine Damen und Herren, hier wird üblicherweise ein Wortprotokoll geführt. Deshalb bitte ich Sie herzlich, dass Sie jeweils dann, wenn Sie sich zu Wort melden, Ihren Namen und die Sie entsendende Organisation nennen, damit es die Protokollführer ein bisschen leichter haben.

Bei dieser Anhörung sind sicherlich einige wichtige Fragen zu beantworten. Ich will einige nennen: Wie ist der Stellenwert von Darvadstrocel als ATMP mit Einmalgabe gegenüber dem derzeitigen Therapiestandard von Behandlung von Fisteln einzuordnen? – Jetzt ein paar Fragen an die Kliniker: Gibt es komplexe perianale Fisteln nur im nicht-aktiven Stadium des Morbus Crohn? Wie wird die Therapie der Grunderkrankung des Morbus Crohn mit einer Fistelbehandlung in der klinischen Praxis kombiniert? Wie ist das derzeitige Standardvorgehen zur Behandlung perianaler Fisteln bei Morbus Crohn? Welche Rolle spielt die Fadendrainage?

Jetzt einige Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer: Wann ist mit den Ergebnissen der zweiten, noch laufenden Phase-III-Studie zu rechnen? – Die Studie sieht eine Einmalgabe vor. Liegen Daten zu einer wiederholten Gabe vor? – All dies sind sicherlich Dinge, die hier im Rahmen der Anhörung angesprochen werden sollten.

Es ist üblich, dass zu Anfang der pharmazeutische Unternehmer hier ein Eingangsstatement abgibt. Wer von Ihnen wird das machen? – Frau Knierim, Sie haben hiermit das Wort.

Frau Knierim (Takeda): Vielen Dank, Herr Zahn, für diese einführenden Worte. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die Möglichkeit, hier im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu Darvadstrocel vortragen zu können.

Bevor ich starte, möchte ich Ihnen die Kollegen vorstellen, die mich heute hier begleiten: Zu meiner Rechten sitzt Herr Privatdozent Dr. Hans-Dieter Orzechowski. Er ist Facharzt für klinische Pharmakologie und Leiter Medical Affairs im Geschäftsbereich Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen bei Takeda. Links neben mir sitzt Frau Dr. Lena Fanter. Sie

ist Apothekerin und HTA-Managerin bei Takeda. Sie war verantwortlich für die Erstellung des Nutzendossiers und kennt somit alle Details. Links außen sitzt Herr Dr. Andreas Hahn. Er ist Mathematiker und Manager Biostatistik. Er hat die Analysen und Auswertungen im Dossier verantwortet. Mein Name ist Julia Knierim. Ich bin Gesundheitsökonomin und Leiterin des Bereichs HTA in der Abteilung Market Access bei Takeda.

Wie Sie vorhin schon sagten, sprechen wir heute über Darvadstrocel, ein ATMP, also ein Arzneimittel für neuartige Therapien. Seit März 2018 ist es als Orphan Drug zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nicht aktivem oder gering aktivem lumenalem Morbus Crohn zugelassen, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben. Damit ist Darvadstrocel die erste allogene Stammzelltherapie überhaupt, die als zentral zugelassenes Fertigarzneimittel mit nachgewiesener Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zur Verfügung steht.

Meine Kollegen und ich möchten heute mit Ihnen gerne drei wesentliche Punkte besprechen: Erstens. Wie sieht der typische Patient im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel aus? Zweitens. Wie läuft die Behandlung mit Darvadstrocel ab? Drittens. Wie profitiert der Patient von einer Behandlung mit Darvadstrocel?

Bevor ich darauf eingehe, möchte ich aber noch einmal ganz kurz erläutern, was eine perianale Fistel überhaupt ist. Eine Fistel ist eine pathologische Verbindung zwischen Darmlumen und der Perianalregion. In der Akutsituation manifestiert sich die Fistel in Form eines Abszesses. In der chronischen Situation erfolgt eine ständige Absonderung von Eiter, Blut und Stuhl.

Nun aber zu der Frage, ob es einen typischen Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel gibt. Sie ist erst einmal mit Nein zu beantworten. Aufgrund der individuellen anatomischen Voraussetzungen sowie des variablen Verlaufs und der Ausdehnung der Fisteln lässt sich kein einheitliches Patientenbild ableiten. Allen Patienten gemein ist jedoch eine häufig langjährige Morbus-Crohn-Erkrankung mit besonders aggressivem und penetrierendem Verlauf, das Vorhandensein komplexer Fisteln mit relevanter Sphinkterbeteiligung, eine vorherige konventionelle Therapie aus Fadendrainage und gegebenenfalls Antibiotika sowie mehrere erfolglose Behandlungsversuche mit medikamentösen Optionen. Zudem leiden die Patienten erheblich unter den symptomatischen Fisteln. Das heißt, Sekret läuft unkontrolliert aus den äußeren Fistelöffnungen heraus und führt zu einer erheblichen Belastungssituation für die Patienten. Insgesamt sprechen wir hier über eine kleine und sehr eng definierte Patientenpopulation.

Dabei ist die komplexe perianale Fistel als Komplikation des Morbus Crohn bei diesen Patienten an sich behandlungsbedürftig, und die alleinige Fortführung der systemisch immunsuppressiven Therapie ist hier nicht mehr zweckmäßig.

Bisherige Behandlungsoptionen spezifisch für Fisteln waren lediglich symptombezogen und chirurgisch, nicht medikamentös. Insbesondere bei schweren Verläufen können wiederholte chirurgische Eingriffe jedoch zu einer Schädigung des Sphinkters führen und eine dauerhafte Stuhlinkontinenz hervorrufen. Insofern stellt die Therapie mit Darvadstrocel eine wichtige Erweiterung der Behandlungsoptionen für Morbus-Crohn-Patienten mit komplexen perianalen Fisteln dar, wenn die lumenale Entzündung des Morbus Crohn unter Kontrolle ist. Dies erfordert eine eng abgestimmte, interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Gastroenterologen und Chirurgen. Dabei ist es Aufgabe des Gastroenterologen, den Morbus

Crohn als Grunderkrankung systemisch zu behandeln und zum richtigen Zeitpunkt den Chirurgen hinzuzuziehen, der dann die spezifische Fistelbehandlung vornehmen kann.

Da den Aspekten interdisziplinäre Zusammenarbeit, Erfahrung der Anwender, spezielle Schulung hinsichtlich der Injektion und im Umgang mit dem Fertigarzneimittel Darvadstrocel eine hohe Bedeutung zukommt, hat sich Takeda dazu entschlossen, Darvadstrocel ausschließlich an qualifizierte Anwender abzugeben. Eine Bestellung von Darvadstrocel durch nicht qualifizierte Zentren ist nicht möglich.

Kommen wir dazu, wie die Behandlung mit Darvadstrocel abläuft: Darvadstrocel besteht aus lebenden Zellen. Die Endfertigung des Fertigarzneimittels erfolgt auf Bestellung für jeden einzelnen Patienten und dauert zwei Wochen. Ab Herstellung beträgt die Haltbarkeit des Fertigarzneimittels 48 Stunden. Deshalb erfordert die qualitätsgesicherte Anwendung bei einem individuellen Patienten einen reibungslosen Ablauf der gesamten Therapieplanung. Dies beginnt mit der Terminfindung und endet mit der eigentlichen Injektion der Stammzellen. Am Tag der Fistelbehandlung werden zunächst die Fistelgänge kürettiert und die inneren Fistelöffnungen mittels Naht verschlossen. Anschließend werden die allogenen Stammzellen in das die Fistel umgebende Gewebe injiziert, um das dauerhafte Abheilen der Fistel zu ermöglichen.

Wie profitiert der Patient von der Behandlung mit Darvadstrocel? Im Rahmen der randomisierten, kontrollierten, doppelt verblindeten Zulassungsstudie ADMIRE-CD konnte im Darvadstrocel-Arm gegenüber der Kontrollintervention eine signifikante Verbesserung der Ergebnisse beobachtet werden. Aus Perspektive des Untersuchers traf dies für die kombinierte Remission, für die klinische Remission, für die Rezidivfreiheit nach vorheriger Remission und die Zeit bis zur klinischen Remission zu. Aus Perspektive des Patienten waren die Vorteile spürbar in Bezug auf das Ausbleiben der Sekretbildung, die Zeit bis zum Ausbleiben der Sekretbildung und die Dauer des Ausbleibens der Sekretbildung. Darüber hinaus wurde signifikant häufiger vom Untersucher und vom Patienten eine vollständige Symptombefreiung berichtet. Bei diesen mehrfach therapierefraktären Patienten sind diese Vorteile eindeutig patientenrelevant.

Die minimalinvasive Therapie mit Darvadstrocel führte bei keinem der Patienten in der ADMIRE-CD-Studie zu einer Stuhlinkontinenz. Aus den dokumentierten unerwünschten Ereignissen lässt sich zudem kein erhöhtes Risiko oder ein Schadenspotenzial ableiten.

Zusammenfassend halte ich fest: Bei den Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel handelt es sich um eine sehr eng definierte, mehrfach therapierefraktäre Patientenpopulation, für die es bisher keine medikamentösen Therapieoptionen gibt. Aufgrund der speziellen Behandlungssituation ist es Takeda ein Anliegen, dass bei jedem einzelnen Patienten eine hohe Qualität der Behandlung sichergestellt ist. Dies beginnt mit der genauen Auswahl der Patienten und endet mit der interdisziplinären Nachbetreuung. In diesem Kontext stellen die vorgelegten Ergebnisse zur Wirksamkeit eine mindestens moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar, sodass das Ausmaß des Zusatznutzens von Darvadstrocel aus Sicht von Takeda mindestens als gering einzuschätzen ist.

Damit möchte ich schließen. Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit und freue mich auf eine spannende Diskussion.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für Ihr Statement. – Es gibt eine erste Frage von Herrn Kulig.

Herr Kulig: Ich leite gleich über zu der Kollegin. Unsere erste Frage geht an die Kliniker bezüglich des zentralen Endpunkts hier in der Studie, der von Ihnen als zentral bewertet wurde, die Evaluation bzw. Operationalisierung der Remission bzw. Fistelabheilung. – Damit übergebe ich an Kollegin Hoffmann.

Frau Hoffmann: Uns ist die Rationale für den Nachweis einer Flüssigkeitsansammlung mittels MRT weiterhin unklar. Wenn man die Flüssigkeitsansammlung im Fisteltrakt allein sieht, wiese das ja auf eine aktive Fistel oder vielleicht auf einen möglichen Abszess hin. Deswegen stelle ich zum einen die Frage an die Kliniker: Wie wird in der Praxis der komplette Fistelverschluss beurteilt? – Zum anderen stelle ich folgende Frage an Takeda: Wie wurden denn in der Studie Patienten beurteilt, bei denen keine Flüssigkeit mittels MRT nachgewiesen wurde?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet jetzt als Erster? – Okay, Herr Kucharzik; Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Kucharzik (DGVS): Zunächst muss man feststellen, dass es in der Beurteilung des Fistelleidens keinen endgültigen und definitiven Endpunkt gibt, der von allen Klinikern uniform als ausschlaggebend angesehen wird, um eine Fistelabheilung zu beurteilen. Es gibt da keinen Goldstandard, und die Therapieziele sind nicht einheitlich. Der Endpunkt, der hier gewählt wurde, ist ein kombinierter Endpunkt eben aus einer klinischen Beurteilung, nämlich dem Fistelverschluss, der auch subjektive Kriterien beinhaltet, weil eben die Sekretion der Fistel von dem Druck auf das Fistelostium oder die Umgebung um die Fistel herum abhängig ist, in Kombination mit der MRT.

Hier ist aus dem MRT-Kriterium ein Kriterium gewählt worden, nämlich die Flüssigkeitsansammlung, die Sie angesprochen haben. Diesen Endpunkt hat es bisher in den Studien in dieser Form unseres Wissens nicht gegeben. Aber man muss auch sagen, es gibt eigentlich nur eine kontrollierte, vernünftig durchgeführte Studie zur medikamentösen Fistelbehandlung überhaupt; da ist nur der externe Fistelverschluss beurteilt worden.

Es ist erst einmal löblich, einen kombinierten Endpunkt zu wählen, der eben auch ein objektives Kriterium, nämlich das MRT, mit zu Rate zieht. Trotzdem ist die Frage nicht ganz unberechtigt, warum die Flüssigkeitsansammlung mit einem Cut-off-Wert von ≥ 2 cm als Kriterium gewählt wurde. Das ist kein Standardkriterium. Es ist ein objektives Kriterium, aber es ist eben kein Standardkriterium. Es ist also grundsätzlich, eben durch die Kombination, ein sinnvoller Endpunkt, aber eben auch mit gewissen Limitationen behaftet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wollen Sie ergänzen, Herr Professor Reinshagen?

Herr Prof. Dr. Reinshagen (DGVS): Ich will Folgendes noch einmal sagen: Der Grund, warum wir alle hier sitzen, besteht darin, dass diese Fisteln bei den betreffenden Patienten zu einem Großteil nicht abheilen. Das ist ja das Besondere an den Fisteln bei Morbus-Crohn-Patienten, dass diese Fisteln eine Besonderheit haben, die dazu führt, dass sie bei einem größeren Teil der Patienten nicht abheilen. Dieses Projekt, dieses Medikament ist die Folge

einer Studie, die das erste Mal einen ganz neuen Blick auf die Gesamtsituation geworfen hat.

Bei dieser Studie wurde eine Reihe von Dingen gemacht, die bisher nicht durchgeführt wurden. Es wurde konsequent über den Verlauf der Fistelverlauf bei den Patienten angeschaut. Es geht immer darum: Besteht, auch wenn der Fistelgang äußerlich zugeheilt ist, trotzdem intern Aktivität in der Fistel? Das ist der Grund der Aufnahme dieses MRT-Verlaufs.

Zum ersten Mal haben wir dadurch, dass wir in diesen Fisteln auch diese Auskleidung, also das Endothel der Fistel, kürettiert haben, gesehen, dass das einen deutlichen Einfluss auf die Heilung dieser Fisteln hatte. In Kombination mit der Applikation dieser Stammzellen haben wir hier ein signifikantes Ergebnis erreicht. Das ist meiner Meinung nach deswegen eine entscheidende Sache, weil wir das erste Mal bei diesen Patienten einen echten Heilungsfortschritt erreicht haben. Das ist sicherlich noch nicht das Ende der Behandlung dieser Erkrankung, aber meiner Meinung nach ist das der erste wichtige Schritt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Kulig mit einer Nachfrage.

Herr Kulig: Noch eine konkrete Nachfrage, weil es mir noch nicht so ganz klar ist: Wie würden Sie wirklich in der Praxis zum einen für die externe Fistelöffnung bestimmen, was eine Abheilung ist? Sie haben ja gesagt, Palpation ist auch ein bisschen unterschiedlich, auf Erfahrung beruhend. Aber ist es trotzdem das adäquate Verfahren, um eine Abheilung zu bestimmen, und wie würde das für interne Fisteln aussehen, weil Sie ja sagen, dieser Messpunkt MRT wäre Ihnen noch nicht so untergekommen, das wäre jetzt eher etwas Neues? Wie wird es also in der Praxis gemacht?

Herr Prof. Dr. Reinshagen (DGVS): In der Praxis ist es so, dass im Normalfall nur die klinische Untersuchung stattfindet, und irgendwann hört die Sekretion auf, die Fistel heilt zu, und die Fistel trocknet aus. Dann ist keine äußere Öffnung mehr da, und es gibt keine Sekretion mehr. Das ist der klinische Endpunkt.

Wir wussten aber aufgrund alter MRT-Studien, dass, obwohl wir die Patienten zum Beispiel mit TNF-Antikörpern behandelt haben – bei einem Drittel der Patienten führt das dann zu einer Heilung der externen Fistelöffnung –, dass die interne Entzündung nicht weg war; das haben wir im MRT gesehen. Deswegen wurden in dieser Studie begleitend diese MRT-Untersuchungen durchgeführt. Gibt es eine standardisierte Kontrolle der internen Fistelöffnungen? Nein, sie gibt es bisher nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich will noch einmal zurück auf diese Flüssigkeitsretentionen von maximal 2 cm, die man da in dem Fistellumen noch nachweisen kann oder die noch akzeptabel sind. Wie kann ich mir das vorstellen? Die Patienten wurden 24 Wochen nach der Applikation, also nach der Behandlung, untersucht. Dann waren maximal noch 2 cm große Flüssigkeitsansammlungen drin. Kann man denn da sicher sagen, dass da nicht noch eine Entzündung in diesem Lumen ist? Würde man nicht davon ausgehen, dass 24 Wochen vorhandene Flüssigkeit sich dann auch resorbiert? Wie sicher ist diese Grenze? Würde man nicht eigentlich auf der sicheren Seite sagen, man möchte gar keine Flüssigkeit mehr da sehen?

Herr Prof. Dr. Kucharzik (DGVS): Genau. Wenn ich dazu einmal etwas sagen darf: Das Beste wäre, wenn die Fistel in keiner Weise mehr nachweisbar wäre, weder von extern noch von intern. Das entspricht aber bei diesem schweren Krankheitsbild in aller Regel nicht der Realität. Wir sind da also schon mit Teilschritten sehr zufrieden. Das heißt, wenn der Patient keine Fistelsekretion mehr äußert und sagt, da kommt keine Flüssigkeit mehr heraus, dann ist das in Bezug auf seine persönliche Lebensqualität bereits ein erheblicher Benefit für ihn.

Natürlich ist es langfristig unser Ziel, dass überhaupt keine Flüssigkeit in einem Fistelgang mehr nachweisbar ist, und wenn noch Flüssigkeit nachweisbar ist, mittels MRT oder welchen Verfahrens auch immer nachweisbar, dann muss man davon ausgehen, dass da vermutlich noch eine gewisse Restaktivität eines inneren Fistelganges vorliegt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Eine Nachfrage, Frau Wenzel-Seifert?

(Frau Dr. Wenzel-Seifert: Nein, eine andere Frage!)

– Nein, dann sind Sie nicht dran. – Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Wie muss ich mir das jetzt im zeitlichen Ablauf vorstellen? Ich kann mir vorstellen, wenn ich diese Fistelpalpation mache, dann drücke ich ja und gucke, ob ich Sekret herausbekomme. Ist sichergestellt, dass die MRT-Untersuchung quasi nicht nach einer palpatorischen Untersuchung gemacht worden ist? Damit hätte man ja eventuell die Flüssigkeit herausgedrückt und fände sie anschließend im MRT möglicherweise nicht mehr.

Herr Prof. Dr. Reinshagen (DGVS): Der Fistelgang ist doch mehrere Zentimeter lang. Da schafft man es nicht, die Flüssigkeit herauszudrücken. Das gelingt nur über die letzten ein, maximal zwei Zentimeter. Der Fistelgang ist doch deutlich länger.

Wie gesagt, es geht darum: Wir haben auch die MRTs gemacht, weil bei einem Teil der Patienten in dem Verlauf, da der äußere Fistelgang zuheilt, intern Druck entsteht und die Patienten Rezidivabszesse entwickeln. Das ist es, was wir auch immer mitbekommen wollen. Deswegen wurden die MRTs auch gemacht.

Dieses 2-cm-Kriterium ist einfach ein Kriterium, das so festgelegt wurde, damit wir auf keinen Fall signifikante Abszessbildungen in der Situation haben. Das ist eigentlich der Hintergrund dieses Punktes.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Reinshagen. – Als Nächster ist Herr Marx an der Reihe.

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Frage an die Kliniker bezüglich der Standardtherapie der perianalen Fisteln. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme: „Die Standardtherapie stellt die Behandlung mit TNF-Antikörpern, Azathioprin und Antibiotika in Kombination mit einer Fadendrainage dar.“

Nun wurde in der Studie das interne Fistelostium zugenäht. Inwiefern stellt das eine Standardtherapie in dem Anwendungsgebiet dar, und inwiefern könnte dieses Zunähen des internen Fistelostiums die Ergebnisse auch im Kontrollarm beeinflusst haben? Wie bewerten Sie die Tatsache, dass in der Studie eine Neuaufnahme der genannten Therapien, die Sie geschildert haben, nicht gestattet war?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Entschuldigen Sie bitte; bevor Sie antworten, will ich zunächst einmal den pharmazeutischen Unternehmer fragen. Sie hatten sie eben noch ganz schnell zum Schluss zu Wort gemeldet. Bezog sich das auf die letzte Frage zuvor?

Frau Knierim (Takeda): Ja, das bezog sich auf die Fistelentleerung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dann würde ich Sie bitten, dass Sie, Herr Kucharzik, die Frage, die eben von Herrn Marx gestellt worden ist, anschließend beantworten, sodass wir noch mal zurückgehen können; denn ansonsten gehen wir thematisch immer hin und her. Ja? – Wunderbar. Dann haben Sie das Wort. Wer macht das? – Herr Hahn, bitte.

Herr Dr. Hahn (Takeda): Ich wollte noch einmal darauf zurückkommen, dass hier angemerkt wurde, es könnte ja sein, dass man durch den äußeren Druck auf die Fistel die Flüssigkeit aus der Fistel entfernt. Die Endpunkte waren so operationalisiert, dass die klinische Operation, das heißt, die klinische Remission, also die äußere Fistelheilung, notwendige Voraussetzung für die kombinierte Remission war. Das heißt, nur dann, wenn man durch den äußeren Druck keinerlei Sekretbildung erzeugen konnte, wurde überhaupt mittels MRT die Flüssigkeitsansammlung im Inneren des Körpers gemessen. Das bedeutet, dass im Prinzip jeder, der das MRT-Kriterium erfüllt hat, auch das äußere Kriterium erfüllt hat, weil das die notwendige Voraussetzung für die Untersuchung des MRT-Kriteriums war.

Um etwas zu diesem Schwellenwert von 2 cm zu sagen: Wir haben Sensitivitätsanalysen dazu in der Stellungnahme präsentiert, indem wir mehrere Schwellenwerte untersucht haben, für 2 cm, 1,7 cm, 1,5 cm und 1,2 cm. Dies ist, wie gesagt, in der Stellungnahme nachlesbar. Dort kann man sehen, dass diese Effektschätzer sich auf einem ähnlichen Niveau befinden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Jetzt kehren wir wieder zu Herrn Marx zurück. – Herr Kucharzik, sollte Herr Marx seine Frage noch einmal stellen, oder können Sie ihm antworten?

Herr Prof. Dr. Kucharzik (DGVS): Ich hoffe, dass ich die wesentlichen Aspekte noch weiß.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, dann haben Sie das Wort.

Herr Prof. Dr. Kucharzik (DGVS): Es ging ja um die Frage der Standardtherapie. In der Tat ist es so, dass das perianale Fistelleiden Patienten mit einem sehr heterogenen Krankheitsbild und unterschiedlichen Krankheitsmanifestationen umfasst, aufgrund derer, da die Patienten so schwer krank sind, in aller Regel auch eine recht aggressive Therapie durchgeführt wird. Wenn eine solche Fistel akut ist und mit einer akuten Entzündung im Bereich des Mastdarms einhergeht, dann wählen wir eine solche kombinierte Therapie, erst einmal eben zur Drainage eines möglichen Abszesses eine Fadendrainage, und dann geben wir Antibiotika und eine immunsuppressive Therapie sowie eine Biologikatherapie mit TNF-Antagonisten und sehen darunter zumindest eine klinische Verbesserung.

Diese Fadendrainage wird durchgeführt, um genau das zu verhindern, worüber wir gerade gesprochen haben, dass nämlich die Fistel von außen abheilt, sich aber intern eben in dem weiterhin floriden Gang ein Abszess bildet, der die Patienten dann langfristig zu einem Rezidiv bringt usw. Also wird hier eine kombinierte Therapie angewandt. In der Studiensituation war es ein bisschen anders. Die Patienten waren wohl zu etwa 80 % mit

Anti-TNF vorbehandelt und hatten eben gerade keine Aktivität mehr im Bereich des Rektums. Das heißt, die eigentliche Entzündung im Bereich des Mastdarms war durch entsprechende Therapien bereits zuvor behandelt worden; aber die Fistelgänge blieben eben weiter bestehen

Das war eine Therapie, die auf die Fistelgänge bezogen war, sodass es in der hier bestehenden speziellen Situation also durchaus adäquat ist, dieses Vorgehen zu wählen, nämlich dann, wenn der Mastdarm abgeheilt ist, aber nach wie vor Fisteln bestehen, diese Kürettage durchzuführen und das Medikament zu spritzen. Von daher ergibt sich eigentlich auch nicht die Frage, ob zusätzlich noch Anti-TNF in dieser Situation sinnvoll gewesen wäre oder nicht. Ob das eine langfristige Strategie sein kann, verschiedene Verfahren miteinander zu kombinieren, außerhalb der Studie, innerhalb der täglichen klinischen Praxis, kann eigentlich nur die Zukunft zeigen. – Ist die Frage damit beantwortet, oder ging Ihre Frage in eine andere Richtung?

Herr Dr. Marx: Sie haben schon Elemente beantwortet. Aber eine Frage ist noch offen: Kann die Tatsache, dass das interne Fistelostium verschlossen wurde, kann das auch in der Kontrollgruppe entsprechende Auswirkungen auf das klinische Bild gehabt haben?

Herr Prof. Dr. Kucharzik (DGVS): Letztendlich ausschließen kann man das nicht; aber da es sich eben um eine nicht aktive Entzündung im Bereich des Rektums gehandelt hat, würde ich das für unwahrscheinlich erachten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kucharzik. – Frau Wenzel-Seifert noch einmal, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe zunächst einmal noch zwei Fragen. Es gab ja das Einschlusskriterium von maximal zwei externen und drei internen Fistelöffnungen.

(Zuruf von Takeda: Umgekehrt!)

– Oder umgekehrt, Entschuldigung. Das bezieht sich jetzt eigentlich auf die internen Fistelöffnungen. Wie sicher kann man sie diagnostizieren? Kann man sie rektoskopisch gut sehen, oder kann es auch sein, dass man da Fistelöffnungen übersieht?

Herr Prof. Dr. Reinshagen (DGVS): Es ist gar nicht so einfach; darum ist es eben auch nicht so einfach, sie eindeutig zu identifizieren. Auch wenn die Entzündung im Rektum- oder in der Übergangszone zwischen Rektum- und Analsbereich im Augenblick nicht entzündet ist, ist dies häufig ein sehr stark vernarbtes Gewebe, und man kann es gar nicht so gut sehen.

Die in dieser Studie vorgenommene Begrenzung auf Patienten mit diesen maximal drei externen und zwei internen Fistelöffnungen war einfach dem Gedanken geschuldet, nicht Patienten in die Studie hineinzunehmen, die bereits ein extensives Fistelsystem haben; so nennen wir das. Das ist ein fuchsbauartiges System, das wir im Normalfall nie medikamentös oder therapeutisch unter Kontrolle bekommen. Wir wollten Patienten in dieser Studie haben, die noch kein so fortgeschrittenes Fistelleiden hatten. Das war der Grund, es auf dieses Kriterium drei äußerer und zwei innerer Fistelöffnungen zu begrenzen. Aber, noch einmal: Häufig können Sie diese Fistelöffnungen nicht optimal sehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Eine Nachfrage noch, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Das bezieht sich jetzt auf die Behandlung an sich und hat natürlich dann indirekt auch etwas damit zu tun. Ich habe das jetzt so verstanden, dass man bei der Applikation dieser Stammzellsuspension Depots entlang der Fistelgänge setzt. Richtig? – Wie kann man das überhaupt feststellen, wo er entlanggeht? Ertastet man das mit der Nadelspitze? Wie ist es, wenn man eine innere Öffnung übersehen hat bzw. nicht finden konnte? Würde es den Therapieerfolg beeinträchtigen, wenn man einen Abzweig gar nicht berücksichtigt? Das ist jetzt ganz praktisch.

Herr Prof. Dr. Reinshagen (DGVS): Wir beide sind Gastroenterologen, also Endoskopiker. Die Leute, die die Kürettage vornehmen, sind Chirurgen. Es war übrigens eine sehr wichtige Frage, die Sie in Bezug auf den Verschluss der internen Öffnungen gestellt haben. Wichtiger noch war die standardisierte Kürettage, die bei den Patienten durchgeführt wurde; das machen die Chirurgen. Bei der Kürettage haben sie praktisch den gesamten Fistelverlauf kürettiert, also das interne Epithel dieses Fistelgangs entnommen und dadurch ein sehr gutes Gefühl dafür bekommen, wie die Fistel läuft. Sie haben dann im Rahmen dessen distal im mittleren und im proximalen Teil die Stammzellen appliziert, nachdem sie die Kürettage gemacht hatten. Dadurch sehen sie, wo der Gang ist. Aber natürlich ist es vollkommen richtig: Eine visuelle Kontrolle der absolut exakten Applikation gibt es bei dieser Methode nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Fanter dazu, bitte.

Frau Dr. Fanter (Takeda): Ich möchte nur noch eine Sache ergänzen. Es ist natürlich wichtig, dass die Fistelausprägung, der Fistelverlauf, der Verlauf der Gänge auch durch die Sphinkter bekannt ist. In der Regel sind das ja Patienten, die schon mehrere Jahre oder längere Zeit daran erkrankt sind und bei denen der Fistelverlauf bekannt ist und bei denen schon längere Zeit darauf geachtet wurde, wie er sich verhält. Auch das Anwendungsgebiet von Darvadstrocel sieht vor, dass die Fistelcharakterisierung vorher umfassend erfolgt ist, dass Abszesse ausgeschlossen oder adäquat therapiert wurden, dass nötigenfalls eine Fadendrainage erfolgt ist. Das heißt, der Fistelverlauf an sich ist zum Zeitpunkt, da überlegt wird, welche weitere Therapie gemacht wird, umfassend bekannt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Kucharzik dazu ergänzend noch mal.

Herr Prof. Dr. Kucharzik (DGVS): Ergänzend noch zu der letzten Frage, die von der Kollegin gestellt wurde: Es ist durchaus extrem relevant, sich in der Anatomie des tiefen Beckens exakt und eben richtig gut auszukennen. Deswegen ist es ganz besonders wichtig, dass eine solche Therapie von einem Proktologen gemacht wird, der Erfahrung in der Fisteltherapie hat und der durch vorsichtige Sondierungen eben ein anatomisches Verständnis von der Lokalisation der Fistel und ihrem Verlauf haben kann. Das ist deswegen keine Therapie, die in jede Hand gehört, sondern in die Hände einer besonderen koloproktologischen Expertise.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ergänzend noch einmal Herr Orzechowski; Sie hatten sich dazu eben auch noch gemeldet.

Herr PD Dr. Orzechowski (Takeda): Der guten Form halber: Ich hatte mich gemeldet, deswegen möchte ich es dann auch kurz ergänzend kommentieren. Wir haben die Anwendertrainings mit koloproktologischen Chirurgen durchgeführt. Diese Spezialisten

bewegen sich innerhalb der Fistelsysteme doch mit einer hohen Geschicklichkeit und Souveränität. Die Frage zielte ein wenig darauf ab, ob das Medikament denn überhaupt dahin kommt, wo es hingelangen soll. Die Chirurgen haben also auch die nötige Erfahrung, mit Kanülen die Wirkstoffdepots entlang des Fistelkanals zu platzieren, zumal die Fistel ja auch als definierte anatomische Struktur eine gewisse Führung erlaubt. Es ist nicht so, dass man in weiches Gewebe hineingerät und nicht weiß, wo man ist, sondern man bekommt durch die Anatomie der Fistel eine gewisse Führung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Hoffmann, bitte.

Frau Hoffmann: Ich möchte noch einmal auf die Frage zurückgehen, die wir vorhin schon gestellt haben, bezogen auf die Flüssigkeitsansammlung, die im MRT erkennbar wird. Wie wurden denn in der Analyse Patienten gewertet, die eben gar keinen Nachweis einer Flüssigkeitsansammlung mehr zeigten? Können Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Hahn, bitte.

Herr Dr. Hahn (Takeda): Wer keine Flüssigkeitsansammlung zeigte, hat ja nach Operationalisierung den Endpunkt erfüllt, natürlich nur dann, wenn er vorher in der klinischen Remission war; das ist klar. Man muss noch einmal auf Folgendes hinweisen: Die klinische Remission war notwendig, um überhaupt eine kombinierte Remission erreichen zu können. Das heißt, wenn sie keine klinische Remission haben, dann haben sie ja auch mit keiner Flüssigkeitsansammlung laut MRT die kombinierte Remission natürlich nicht erreicht.

Herr Kulig: Dazu folgende Nachfrage: Sie sagten vorhin, ein MRT wurde auch erst dann durchgeführt, wenn wirklich die externe Fistelöffnung verschlossen war, also diese klinische Remission erreicht war. Nur dann wurde ein MRT gemacht?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Auf die Nachfrage von Herrn Kulig antwortet Herr Hahn. – Bitte schön.

Herr Dr. Hahn (Takeda): Ich kann jetzt nicht genau sagen, ob das MRT regelhaft durchgeführt wurde; ich nehme an, ja, weil nämlich die Auswertung des MRT verblindet war. Insofern ist aber für die Endpunktgenerierung am Ende nur Folgendes relevant; das ist dann hierarchisch: Falls klinische Remission erreicht, ja; dann, falls MRT-Befund hinsichtlich der Flüssigkeitsansammlung positiv ist, also dass es geringer ist als 2 cm, ist der Endpunkt kombinierte Remission erreicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Sander, bitte.

Frau Sander: Ich würde jetzt zur Lebensqualität wechseln und den pharmazeutischen Unternehmer gern etwas fragen. Sie haben ja gesagt, die Lebensqualität der Patienten ist ein wichtiger Aspekt, wenn es um Fistelbehandlung geht. Warum haben Sie dann den IBDQ in dieser Studie als Instrument gewählt?

Frau Knierim (Takeda): Sie fragen ganz richtig, warum wir den IBDQ gewählt haben. Es gibt keinen standardisierten Fragebogen zur Erfassung von perianalen Fisteln, der hierfür die Ergebnisse hätte liefern können. Wir haben versucht, die Lebensqualität mit dem IBDQ zu

messen. Er ist aber primär für die Lebensqualitätserfassung von Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa bestimmt. Insofern ist der IBDQ nicht sensitiv genug.

Wir haben die Symptombelastung von Patienten mit dem PDAI gemessen. Damit konnten wir, wie Herr Kucharzik vorhin sagte, das doch sehr relevante Kriterium einer vollständigen Ausbleibens der Sekretbildung bzw. -absonderung darlegen. Dies hat durchaus positive Effekte auf die Lebensqualität der Patienten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Nachfrage von Frau Sander.

Frau Sander: Ich halte es für schwierig, weil es denjenigen Patienten, die Sie hier eingeschlossen haben – Sie sagen, es ist ein Lebensqualitätsinstrument –, ja relativ gut ging, denn sie waren in Remission. Deswegen ist es schwierig, ein solches Instrument dann einzusetzen, um eigentlich eine andere Indikation zu messen. Sie haben in einer früheren Studie den SF-36 eingesetzt; da ging es um rektovaginale Fisteln bei Morbus Crohn. Warum haben Sie sich dann nicht für einen generischen Fragebogen entschieden?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Fanter, bitte.

Frau Dr. Fanter (Takeda): An dieser Stelle möchte ich kurz Folgendes sagen: Den Patienten ging es in Bezug auf ihre komplexe perianale Fistel sicherlich nicht gut. Die Patienten müssen laut zugelassenem Anwendungsgebiet einen kontrollierten Morbus Crohn aufweisen, und genau das ist es, was man auf dem IBDQ sehen kann. Natürlich wäre der Einsatz eines generischen Fragebogens möglich gewesen. Es wurde in dieser Studie nicht gemacht. Man hat in dieser Studie zu den rektovaginalen Fisteln, die Sie nannten, nicht das Darvadstrocel untersucht, sondern eine andere Substanz, die sicherlich auch von der Firma TiGenix in autologer Form schon einmal untersucht wurde. Aber das ist nicht das Darvadstrocel, über das wir heute sprechen.

Nichtsdestotrotz hat man natürlich dieses Instrument angewandt, um einfach zu schauen, was sich hier ergibt. Der Fragebogen ist für die Abbildung der Lebensqualität, die sich durch das Leiden aufgrund der komplexen perianalen Fistel ergibt, nicht validiert. Somit hat man durch die Hinzunahme des PDAI eben Instrumente eingeschlossen, die die Lebensqualität der Patienten in irgendeiner Weise multidimensional abbilden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Geier, bitte.

Frau Dr. Geier: Ich habe zwei Fragen, eine an die Kliniker, eine an den pharmazeutischen Unternehmer. Starten wir mit der Frage an die Kliniker: In der Safety-Population wurde ja auch ausgewertet, welche UEs erhöht sind. Da waren unter anderem die Analfisteln und auch die Analabszesse in der Interventionsgruppe, also beim Darvadstrocel, im Gegensatz zu der Placebogruppe erhöht. Jetzt stellt sich für mich die Frage: Sind das neu aufgetretene Analfisteln, zahlt also der Patient hier den Preis, dass die schon vorhandenen Analfisteln abklingen, dafür aber neue auftreten oder auch als Komplikation ein Analabszess auftritt, oder wie kann man diese UE-Erfassung in der Studie bewerten?

Herr Prof. Dr. Reinshagen (DGVS): Es ging da nicht um neue Fisteln, sondern um eine Zunahme, eine Veränderung oder eben das, was wir schon gesagt haben, dass ausweislich des MRT neue Ansammlungen entstanden sind. Sie wurden dann als neu aufgetretener Abszess definiert.

Frau Dr. Geier: Da muss man ja von einer mangelnden Wirksamkeit ausgehen, wenn das im Interventionsarm höher war als im Placeboarm. Es geht einfach nur um mein Verständnis.

Herr Prof. Dr. Reinshagen (DGVS): Neue Fisteln sind nicht aufgetreten. Das ist nicht der Fall. Ehrlich gesagt, kann ich Ihnen nicht ganz genau sagen, wie die Auswertung da erfolgt ist. Aber neue Fisteln sind nicht aufgetreten. Es ging im Normalfall darum, dass das Volumen der Entzündung in diesem Bereich eben in beiden Gruppen oszilliert hat.

Herr Prof. Dr. Kucharzik (DGVS): Darf ich dazu noch Stellung nehmen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay.

Herr Prof. Dr. Kucharzik (DGVS): Ich empfinde die Frage als absolut berechtigt und bin über diese Zahlen bei den UEs auch gestolpert. Ich persönlich führe das auf die heterogene Patientenpopulation zurück, von der wir gerade berichtet haben. Es ist ja versucht worden, sehr fokussiert auf eine Patientengruppe herunterzubrechen, mit drei Fistelöffnungen außen und zwei innen usw. Aber wie wir gerade schon erörtert haben, ist das in der Praxis gar nicht so einfach, und ich glaube, dass da zum Teil kleine Fisteln eben auch in der primären Diagnostik vielleicht nicht erkannt wurden. Ich sehe das als Signal, das man weiter beobachten muss; aber ich glaube nicht, dass das mechanistisch in irgendeiner Form auf die Applikation dieser Stammzellen zurückzuführen ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Fanter, bitte.

Frau Dr. Fanter (Takeda): Ich möchte das gern noch ergänzen. Analabszesse treten grundsätzlich als Ausprägung der zu behandelnden Erkrankung auf, nämlich der komplexen perianalen Fistel. Wir haben hier ein Patientenkollektiv, das mit der chronisch entzündlichen Darmerkrankung langjährig erkrankt ist. Die Patienten sind regelhaft systemisch immunsupprimiert und damit auch in einer gewissen Weise infektionsanfällig.

Ja, Abszesse sind in der Studie aufgetreten, sowohl im Darvadstrocel-Arm als auch im Kontrollarm. Davon waren 14 Fälle im Darvadstrocel-Arm und 8 Fälle im Kontrollarm schwerwiegend; ja, das ist richtig. Allerdings wurde in beiden Armen in jeweils sechs Fällen ein mindestens möglicher Kausalzusammenhang formuliert. Das heißt, hier sehen wir wirklich keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch statistisch lässt sich zwischen den Behandlungsgruppen sowohl für die nicht schwerwiegenden als auch die schwerwiegenden Fälle von Abszessen kein Anhaltspunkt für einen Schaden formulieren.

Die EMA hat dem zusätzlich hinzugefügt, dass in der Darvadstrocel-Gruppe die etwas stärker verzweigten Fisteln häufiger aufgetreten sind und somit der Darvadstrocel-Arm in dieser Hinsicht benachteiligt war. Konkret reden wir über circa 45 % der stärker verzweigten Fisteln im Darvadstrocelarm und 30 % im Kontrollarm, sodass hier also kein Schaden für die Behandlung mit Darvadstrocel abzuleiten ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Eine Ergänzungsfrage von Frau Geier.

Frau Dr. Geier: Mich wundert das nur. Die p-Werte haben Sie nicht eingereicht, oder liegen sie noch vor?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Hahn, bitte.

Herr Dr. Hahn (Takeda): Üblicherweise werden SAEs und AEs nur bedingt statistisch ausgewertet. Wir haben das aber jetzt doch noch einmal gemacht – Exakter Test nach Fisher, um es genau zu sagen –, und da liegen die p-Werte für die AEs, für die Fisteln oder Abszesse unter den AEs bei 0,35 und bei den schwerwiegenden Ereignissen bei 0,26. Das heißt, um es noch einmal zu sagen: Man würde von Signifikanz sprechen, wenn der p-Wert unterhalb von oder maximal 0,05 wäre.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Noch eine Ergänzung?

Frau Dr. Geier: Genau. – Vielen Dank dafür. Ich habe dann noch eine zweite Frage; sie schließe ich schnell an. Dabei geht es um die qualitätsgesicherte Anwendung; das hatten Sie auch schon erwähnt. Da geht es mir noch einmal um ein, zwei Begrifflichkeiten; denn Sie haben ja auch schon Vorschläge gemacht, wie Sie das formulieren würden, was bei der Anwendung zu beachten ist. Sie schreiben, dass die Ärzte in der Behandlung erfahren sein sollen oder dass chirurgische Expertise vorliegen soll. Wie haben Sie das operationalisiert, oder gibt es da Auflagen von der EMA?

Frau Knierim (Takeda): Es gibt diesbezüglich keine Auflagen von der EMA. Das sind Kriterien, die wir hier als Takeda in Eigenregie bzw. eigenständig festgelegt haben. Wir orientieren uns dabei an den Qualitätsberichten der Kliniken und gehen einfach von einer Vielzahl von Fisteloperationen aus. Wir haben hier den Schwellenwert 40 gesetzt. Das ist sicherlich diskutabel. Wir sind hier aber auch durchaus bereit, noch einmal über die Konkretisierung dieser Kriterien zu sprechen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Marx, bitte.

Herr Dr. Marx: Frau Geier hat jetzt meine Frage schon gestellt. Ich würde gerade an Herrn Gehrmann übergeben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Nein, wenn Sie, Herr Marx, nicht an der Reihe sind, ist als Nächster Herr Bartmann dran.

Herr Dr. Bartmann: Vielen Dank. – Meine Frage bezieht sich noch mal auf das konkrete Vorgehen hier in der Studie, und zwar habe ich folgende Nachfrage: Habe ich es richtig verstanden, dass sich die Operationalisierung bzw. die Erfolgskontrolle auf die Überprüfung der externen Ostien bezog, also der externen Fistelostien, während die internen nicht noch einmal revidiert oder inspiziert wurden, weil sie am Anfang verschlossen wurden?

Dann habe ich noch im Anschluss dazu folgende Frage: Dieses Vorgehen der internen Fistelverschlüsse und das Vorgehen des Kürettierens scheint, wie hier angeklungen ist, ja auch einen Effekt auf den Therapieerfolg gehabt zu haben. Könnte man daraus ablesen, dass in dem Vergleichsarm eben auch relativ hohe Erfolgsquoten mit Placebo erreicht worden sind? Deswegen stelle ich noch mal die Frage zum Vorgehen mit den Fadendrainagen, die ja entfernt worden sind. Das heißt, da ist letztlich nicht gegen die Fadendrainage verglichen worden, also ein anderes Therapieprinzip?

Gibt es klinischerseits Zahlen, wie hoch die Erfolgsquoten bei solchen Patienten sind, wie sie hier sind, mit mildem oder abgeklungenem klinischen Verlauf, wenn da die Fadendrainagen verbleiben und vielleicht letztlich auch zu einem klinischen Erfolg letztlich führen? Da sei noch einmal nach den Möglichkeiten nachgefragt, die die Therapeuten wahrnehmen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Orzechowski, bitte schön.

Herr PD Dr. Orzechowski (Takeda): Ich möchte die erste Frage in dieser sehr komplexen Fragestellung beantworten. Es ging um die Frage, inwieweit die Inspektion der inneren Fistelöffnungen in die Operationalisierung des primären Endpunktes eingegangen ist. Sie ist nicht in die Operationalisierung des primären Endpunktes eingegangen. Hier war der Status der externen Fistelöffnung bzw. der externen Fistelöffnung hinsichtlich Sekretion auf Digitalkompression entscheidend. Wir gehen davon aus, da die inneren Fistelöffnungen chirurgisch verschlossen wurden, dass das lege artis durchgeführt wurde und dass sie daher dicht waren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Reinshagen.

Herr Prof. Dr. Reinshagen (DGVS): Noch einmal der gleiche Punkt; es ist schon einmal angeklungen: Die Placebogruppe hat durchaus von dem standardisierten Vorgehen in dieser Studie profitiert, eben einer sehr genauen Patientenselektion, Patienten, die keine Entzündung im Rektum mehr hatten, die eine eingeschränkte Fistelmenge hatten, der Säuberung der Wunden, der Kürettage, dem Zunähen der internen Fistelöffnung in der gleichen Sitzung, in der appliziert wurde. Die Placebogruppe bekam ja dann ein Placebo appliziert.

Die Diskussion in der Fachwelt, nachdem diese Studie veröffentlicht wurde, war: Erstaunlich, wie recht ordentlich die Placebo-Response in dieser Studie ist. Das Delta, das wir da zwischen der Placebo-Response und der Stammzelltherapie haben, ist offensichtlich der zusätzliche Effekt der Stammzelltherapie, die dazu geführt hat, dass eben dieses Epithel, das entfernt wurde, angeregt wurde wirklich so zu heilen, dass ein langfristiger und endgültiger Fistelverschluss stattgefunden hat, was für diese Patienten – ich sage es noch einmal – der entscheidende Unterschied ist, den wir sonst sehr selten erreichen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Haben Sie eine Nachfrage? – Bitte schön.

Herr Dr. Bartmann: Ich will noch einmal nach dieser Fadenmethode fragen, weil Sie darauf jetzt nicht eingegangen sind: Gibt es Zahlen aus der klinischen Praxis dazu, wie die Erfolgsaussichten damit sind, also mit entsprechend langwierigeren Verfahren, die da angewendet werden?

Herr Prof. Dr. Kucharzik (DGVS): Das ist eine wichtige Frage. Es ist ein Standardverfahren, das wir bei komplexen Fisteln, die eine Aktivität haben, eben auch anwenden. Aber es ist ein ganz anderes Therapieprinzip, weil die Fadendrainage gerade dazu dient, die Fistel eben offen zu halten und die Sekretion nach außen und innen zu ermöglichen, das heißt zu verhindern, dass sich in diesem Bereich Abszedierungen bilden.

Es ist in Bezug auf die Dauer der Anwendung kein standardisiertes Verfahren, und es gibt auch relativ wenig Zahlen dazu, zumindest nicht aus kontrollierten Studien. Es gibt Kohortenanalysen, die zeigen, dass die Kombination einer medikamentösen Therapie mit einer Fadendrainage längerfristig für den Patienten mit einem höheren Benefit verbunden ist, also zu einem längerfristigen Ansprechen und eben auch Verschluss führt, wenn man nach einer gewissen Zeit die Fadendrainage entfernt. Aber letztendlich ist es nicht standardisiert, wie lange dieser Faden darin bleibt. Es gibt Koloproktologen, die es nach sechs Wochen entfernen, und wir haben auch Patienten, die diese Drainagen jahrelang haben und sagen,

es sei zwar eine erhebliche Belastung, wie sich jeder von uns hier vorstellen kann, eine solche Fadendrainage zu haben, aber immer noch besser, als ständig Schmerzen oder eben eine Abszessneubildung in diesem Bereich zu haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ergänzend dazu Frau Fanter oder Herr Dr. Orzechowski?

Herr PD Dr. Orzechowski: Ich möchte ergänzend zu den Ausführungen von Professor Kucharzik fragen, ob Sie in Ihrer Frage tatsächlich die Fadendrainage oder den internen Verschluss mittels Faden und letztlich die Erfolgsaussichten einer chirurgischen Intervention durch internen Verschluss an sich meinen. Was war da die genaue Frage?

Herr Dr. Bartmann: Die chirurgische Möglichkeit, das auch lege artis zu machen, wollte ich nicht infrage stellen – dazu sind ja auch Verfahren genannt worden –, sondern tatsächlich diese Seton Loops, die auch beschrieben sind und von denen ich zumindest schon gehört habe, wobei mir das nähere Wissen dazu eben fehlt, also diese chronischen Anwendungen der verbleibenden verknoteten entsprechenden Fadendrainagen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön.

Herr PD Dr. Orzechowski: Dazu nur ganz kurz: Prozedural im Rahmen der Studie wurden Setons, also diese offenhaltenden Fäden, vor Applikation der Stammzellen bzw. der Kontrolllösung entfernt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Orzechowski. – Jetzt erhält Frau Bartz das Wort.

Frau Bartz: Ich habe eine Frage zu den Ergebnissen, und zwar sowohl konkret zu der Zeit bis zur klinischen Remission als auch zu den Daten, die Sie in der Stellungnahme nachgeliefert haben, Zeit bis zum vollständigen Ausbleiben der Sekretbildung.

Die Zeit bis zur klinischen Remission zu Woche 52 betrug im Darvadstrocetarm 6,7 Wochen und im Kontrollarm 14,6 Wochen. Hier ging es konkret um den Verschluss der externen Fisteln durch diese Palpation durch den Arzt. In der Stellungnahme reichten Sie jetzt Daten für den PDAI-Subscore ein. Das heißt, hier geht es auch um die Sekretbildung, aber konkret um die patientenberichtete Sekretbildung. Hier zeigen sich starke Abweichungen zur Woche 52 im Gegensatz zur Zeit bis zur klinischen Remission; denn hier zeigt sich, dass die Zeit bis zum vollständigen Ausbleiben der Sekretbildung zu Woche 52 im Darvadstrocetarm bei 16,1 Wochen und im Kontrollarm bei 36,6 Wochen lag. Darauf bezieht sich meine Frage: Wie ergeben sich diese Abweichungen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Orzechowski.

Herr PD Dr. Orzechowski: Man muss festhalten, dass wir dasselbe Phänomen aus zwei Perspektiven untersucht haben bzw. Daten dazu erhoben wurden. Das eine ist die untersucherberichtete Abheilung – Fistel sezerniert nicht –, das andere im Vergleich dazu die patientenberichtete Sekretion bzw. das, was der Patient sagt, was er für Sekretion hält. Man muss sagen, dass die patientenberichtete Sekretbildung einerseits als patientenberichteter Endpunkt äußerst relevant ist – das ist keine Frage –, dass aber andererseits dieser Endpunkt durchaus auch insofern fehlerbehaftet sein kann, als Patienten zum einen nicht sehen, ob die Flüssigkeit, die sie dort in der Vorlage oder in der Unterwäsche beobachten,

nun tatsächlich Sekretion aus der behandelten Fistel war oder ob es nicht tatsächlich auch andere Ursachen dafür geben könnte. Es gibt ja durchaus die Möglichkeit, dass Urin abgeht, dass Menschen stark schwitzen oder dass eben auch gelegentlich unwillkürliche Stuhlabgänge passieren und auf diese Weise diesen Endpunkt mit beeinflussen können.

Das heißt, wir haben hier praktisch dasselbe Phänomen mit zwei Instrumenten erhoben, die ja keinen Unterschied hinsichtlich Verum- vs. Kontrolle zeigen; in beiden Endpunkten sieht man ja tatsächlich diesen Unterschied zwischen Verum und Kontrolle. Aber die beobachteten Zeiten sind tatsächlich unterschiedlich, ja.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Eine Nachfrage von Frau Bartz.

Frau Bartz: Dann frage ich mich natürlich, wie valide diese von Patienten berichtete Sekretbildung ist, inwieweit wir also diesen Ergebnissen vertrauen können, gerade wenn Sie sagen, dass es auch andere Absonderungen sein können und dass die vom Patienten vielleicht wahrgenommene Absonderung eine andere wäre als die klassische Sekretabsonderung.

Herr PD Dr. Orzechowski: Die Antwort auf Ihre Frage war letztendlich nicht mit dem Ziel verbunden, die patientenberichtete Sekretabsonderung zu diskreditieren. Am Ende ist es sachlich ein absolut relevanter Endpunkt. Ich habe nur auf mögliche Gründe hingewiesen, warum die Untersucherberichterstattung hinsichtlich der Sekretion von der patientenbeobachteten Berichterstattung abweichen kann.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ergänzend Herr Kucharzik.

Herr Prof. Dr. Kucharzik (DGVS): Das ist eine sehr berechtigte Frage, und wir kommen damit zu dem Thema Lebensqualität, das wir gerade diskutiert haben, zurück. Es ist leider so, dass wir aktuell keinen vernünftigen Score haben, der wirklich die Lebensqualität bei einem perianalen Fistelleiden wirklich valide, ausführlich und gründlich beschreibt und charakterisiert. Das ist sicherlich ein Dilemma dieser Studie, aber grundsätzlich auch ein Dilemma der Erkrankung oder der zur Verfügung stehenden Scores. Das betrifft auch den Unterscore der subjektiven Fistelsekretion im Bereich des PDAI, der dort erhoben wurde. Das ist für mich auch der Grund, warum im PDAI in der Summe ebenfalls keine signifikanten Unterschiede gefunden wurden: Es ist nur ein Score von vielen, aber eben kein Score, der vermutlich die wirkliche Lebensqualität oder Einschränkung der Lebensqualität bei diesen Patienten beschreibt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Mostardt. – Entschuldigung, ergänzend erst einmal Herr Hahn.

Herr Dr. Hahn (Takeda): Zu der Frage, inwiefern die Sekretbildung, durch den Patienten berichtet, eventuell gebiased sein könnte: Denkbar ist das sicherlich, wie gerade schon ausgeführt. Allerdings ist es halt so, dass man dann, wenn die Sekretbildung komplett ausbleibt, durch den Patienten berichtet, davon ausgehen kann, dass auch nichts durch andere Begleitumstände durch den Patienten wahrgenommen wird. Insofern ist das komplette Ausbleiben der Sekretbildung, durch den Patienten berichtet, sicherlich valide, für sich genommen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Mostardt jetzt.

Frau Dr. Mostardt: Ich habe auch noch eine Frage an die Kliniker, und zwar geht es um die Bestimmung derjenigen Patienten, die für Darvadstrocel infrage kommen. Dazu hat der pU eine GKV-Routinedatenanalyse durchgeführt, die mehrere Operationalisierungen beinhaltet, weil es anderenfalls natürlich schwierig ist, an die Zahl zu kommen. Zum einen musste die Indikation Morbus Crohn vorliegen. Darüber hinaus gab es zwei Operationalisierungen: Erstens wurde die komplexe perianale Fistel durch die Durchführung einer Fadendrainage operationalisiert; darüber hatten wir schon öfter gesprochen. Die zweite Operationalisierung war, dass ein plastischer Fistelverschluss vorliegen musste. Meine Frage geht dahin: Wie wahrscheinlich ist es bezüglich der zeitlichen Abfolge, dass beide Interventionen in einem Jahr stattfinden, oder gibt es die Möglichkeit, dass die zeitliche Abfolge zwischen den beiden Interventionen auch größer sein kann als ein Jahr und die betreffenden Patienten dann trotzdem für die Zielpopulation infrage kommen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Reinshagen.

Herr Prof. Dr. Reinshagen (DGVS): Sie benutzen das ja als Hilfsmittel, um das einigermaßen sauber abschätzen zu können. Wir haben darüber auch diskutiert; das ist gar nicht so einfach.

Wichtig ist insgesamt, dass es sich hierbei um eine relativ kleine Subgruppe des gesamten Kollektivs der Patienten mit Fistel handelt, das überhaupt für diese Therapie infrage kommt. Im Normalfall sind es eben Patienten, die Interventionen aufgrund von Fisteln bereits hatten, die Sie da gut erfassen können. Ich glaube, es waren insgesamt etwa 8 000, auf die man aufgrund der Zahlen kommt, und wenn man die Dinge anwendet, so wie sie in dieser Analyse durchgeführt werden, kommt man wahrscheinlich auf knapp tausend Patienten, für die dieses Medikament infrage kommt. Ich denke, das ist einigermaßen realistisch. Aber, wie Sie sagen, kann man das nicht exakt sauber sagen, und die Tatsache, dass sie diese beiden Interventionen wirklich in einem Jahr hatten, ist wahrscheinlich kein gutes Instrument.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ergänzend Frau Fanter.

Frau Dr. Fanter (Takeda): Wie Sie gerade schon gesagt haben – danke, Herr Professor Reinshagen –, gibt es halt wenig Daten dazu. Die Definition des Anwendungsgebiets von Darvadstrocel ist kumulativ aufgebaut. Das heißt, die Patienten müssen mehrere Faktoren erfüllen, verknüpft miteinander, die sich so aus keiner anderen Datenquelle ableiten lassen. Deswegen haben wir diese retrospektive GKV-Routinedatenanalyse in Auftrag gegeben.

Was uns dazu veranlasst hat, die Fistelprozeduren, die mit einem Verschluss einhergehen, hier zur Ableitung der Patientenzahlen heranzuziehen, ist einfach der Umstand, dass das auch bei der Anwendung von Darvadstrocel mit dem Nahtverschluss der inneren Öffnung erfolgt. Das heißt, die Patienten müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllen; das ist auch in der S3-Leitlinie Morbus Crohn so abgebildet. Um ein Gefühl dafür zu bekommen, wie viele Patienten diese kumulativen Kriterien, die das Anwendungsgebiet vorschreibt, überhaupt erfüllen, wurde sich dieser Prozedurenanzahl bedient. Hier haben wir eben gesehen, dass es wirklich einen sehr kleinen Anteil der Patienten betrifft. Es waren dann unter dem Strich vier bis zehn Patienten von 58 Patienten, also wirklich ein seltener Eingriff, sodass wir hier auf

die Größenordnung von 100 bis 260 Patienten gekommen sind und nicht eine im Bereich von 1 000 bis 1 500 Patienten.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Frau Mostardt.

Frau Dr. Mostardt: Es ist klar, dass dies natürlich immer eine Operationalisierung erfordert. Mir geht es nur um die Frage, ob der Beobachtungszeitraum von einem Jahr gerechtfertigt ist und ob die Größenordnung eine andere gewesen wäre, wenn man sich das über einen längeren Zeitraum angeguckt hätte.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Hat jemand eine Einschätzung zu der Frage, ob der Zeitraum von zwölf Monaten in der Abfolge gerechtfertigt ist, Herr Reinshagen vielleicht?

Herr Prof. Dr. Reinshagen (DGVS): Wie gesagt, in der Regel sind das Patienten, die diese Fisteln haben und immer wieder Rezidive bekommen. Ein Großteil der Patienten wird über einen längeren Zeitraum behandelt und hat immer wieder Eingriffe in diesem Bereich, sodass es möglicherweise sinnvoller wäre, diesen Zeitraum sogar zu erweitern und daraus eher 24 Monate zu machen.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Herr Kucharzik.

Herr Prof. Dr. Kucharzik (DGVS): Unbedingt wäre es besser, den Zeitraum noch zu verlängern, weil wir natürlich eine langfristige Fistelabheilung bei den Patienten haben wollen, ohne Frage. Trotzdem, so muss man sagen, ist dieser Zeitraum schon nicht schlecht, wenn wir die Rezidivhäufigkeit bei anderen Fisteltherapien betrachten. Das einzige gut kontrollierte ist die Anti-TNF-Therapie – darüber haben wir schon gesprochen –, und sie zeigt auch Rezidive. Auch bei Verschluss nach drei Monaten zeigt sie Rezidive in etwa 20 % der Fälle nach zwölf Monaten.

Das, was wir bisher in dieser Studie mit der Stammzelltherapie gesehen haben, ist, dass wir zwischen 24 Wochen und 52 Wochen keine Unterschiede sehen. Natürlich wünschten wir uns auch Zwei- oder Vier- oder Fünfjahresdaten. Aber das haben wir bisher mit keiner anderen Substanz feststellen können, und von daher ist das für uns erst einmal ein sehr positives Kriterium.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt ist Herr Gehrman dran.

Herr Gehrman: Ich habe zwei methodische Fragen zum RCT wegen fehlender Werte und wegen Verblindung. Zuerst zu den fehlenden Werten: Es war ja so, dass in der Studie sehr viele Patienten frühzeitig abgebrochen haben; ich glaube, bei Woche 52 liegen wir um die 40 %, was sicherlich schon einmal die Unsicherheit erhöht. Sie haben dann einige Methoden zur Imputation angewendet, LOCF und Non-Responder-Imputation.

Eine Unklarheit habe ich noch: In der Stellungnahme haben Sie dann auch noch etwas beschrieben, nämlich zu der Anzahl Patienten mit echten Werten, jeweils zur Woche 24 und 52. Sie lag jeweils etwas höher als die Patienten... Zum Beispiel: Bei Woche 24 gab es ja eine Anzahl Patienten, die zu Woche 24 die Studie regulär beendet haben, und die Anzahl der Werte war dann etwas höher. Sie haben auch beschrieben, woran das lag, nämlich daran, dass dann Werte aus der Abbruchvisite dann dafür genommen werden. So habe ich es in der Stellungnahme gelesen.

Meine Frage ist jetzt: Für mich wäre das jetzt aus statistischer Sicht immer noch eine Imputation; denn im Grunde sind das ja auch Patienten, die vor Woche 24 ausgeschieden sind. Das ist ja in dem Sinne kein Wert zu Woche 24. Im Grunde genommen ist es dann LOCF, was Sie sonst bei anderen Patienten, wie ich verstanden habe, ebenfalls gemacht haben, oder verstehe ich das falsch?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Hahn, bitte.

Herr Dr. Hahn (Takeda): Es ist eben die Frage, wie man Imputation definiert. Grundsätzlich ist es natürlich so, dass jede Operationalisierung einer Visite einen gewissen Zeitraum um die Visite erlaubt. In diesem Fall ist es richtig, dass dieser Zeitraum für Patienten, die die Studie abgebrochen hatten, erhöht wurde. Das heißt, der Zeitraum um einen Abbruch-Visit zum Woche-24-Visit hinzuzurechnen ist durchaus etwas weiter. Allerdings ist er natürlich geringer, als wenn ich klassisch einfach den letzten Visit imputieren würde, beispielsweise von Woche 18. Insofern ist es richtig, dass man das als Imputation interpretieren kann, allerdings natürlich auch mit der Einschränkung, dass wir, wie wir dargestellt haben, Hinweise auf ein Therapieversagen – insbesondere dann, wenn eine Rescue-Therapie durchgeführt wurde – immer als Therapieversagen gewertet haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Nachfrage.

Herr Gehrman: Dann verstehe ich das jetzt so richtig, dass diese zusätzlichen Werte mit den Abbruchvisiten zumindest ziemlich nah bei Woche 24 lagen. Ist das so?

Herr Dr. Hahn (Takeda): Ja, das ist richtig.

Herr Gehrman: Okay, dann ist das klar.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dann ist Frau Sander dran.

Frau Sander: Wir hatten jetzt viel über Rezidive gesprochen. Ich weiß, dass dazu noch eine Studie läuft, bis 2021, wenn ich richtig informiert bin. Können Sie etwas dazu sagen, wie Sie Rezidive erheben werden? Werden sie prospektiv erhoben?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Orzechowski.

Herr PD Dr. Orzechowski (Takeda): Die von Ihnen erwähnte laufende Studie ist letztlich eine Wiederholung der ADMIRE-CD1 und findet überwiegend in Nordamerika statt. Die Operationalisierung auch der Rezidive ist nicht unterschiedlich von der, die auch in der ADMIRE-CD verwendet wurde. Auch die Erhebungszeiten sind identisch.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe noch einmal eine Frage. Sie hatten ja ausgeführt, dass Sie quasi selbstverpflichtend diese Stammzelltherapie nur für Zentren zulassen, die Sie auserwählen, von denen Sie der Meinung sind, dass sie ausreichend qualifiziert sind, ablesbar augenblicklich an einer bestimmten Grenzzahl von ausgeführten Operationen. Ich nehme auch an, dass es Schulungen für diejenigen Ärzte gibt, die das machen. Warum spiegeln sich diese Auflagen, die ja eigentlich auf der Hand liegen, nicht in der Fachinformation wider? Hier steht nur ein Satz:

Darvadstrocel sollte nur von Fachärzten verabreicht werden, die in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen erfahren sind ...

Das ist reichlich dünn. Gibt es einen Grund, warum das überhaupt nicht in der Fachinformation steht?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Fanter, bitte.

Frau Dr. Fanter (Takeda): Ja, die Fachinformation gibt das nicht wieder; das ist richtig. Schaut man in den Risk Management Plan, so ist dies etwas ausführlicher. Hier gibt es unter anderem Schulungsmaterialien für den Anwender, aber auch für das medizinische Personal in der Klinik, wie das Produkt, diese lebenden Zellen, zu handhaben ist. Wir haben hier ja eine relativ knappe Haltbarkeitsdauer von 48 Stunden bei einem kontrollierten Temperaturfenster von 15 bis 25°C. Die wesentliche Notwendigkeit ergibt sich am Ende darüber, dass wir hier sicherstellen müssen, dass nicht nur der Patient korrekt ausgewählt ist, also das, was Frau Knierim im Eingangsstatement schon gesagt hat, dass das interdisziplinäre Team hier den Patienten richtig ausgewählt hat und auch nachbeobachten kann, sondern dass auch die Infrastruktur in der jeweiligen Klinik vorhanden ist, dass dieses Produkt in dem kurzen Zeitfenster, das man für die qualitätsgesicherte Anwendung hat, eben auch so beim Patienten injiziert wird, wie es erforderlich ist, um hier zum bestmöglichen Therapieerfolg zu führen. Es ist also eine Verknüpfung aus den Anforderungen der Zulassungsbehörde laut Risk Management Plan, aber einfach mit den Produktbesonderheiten, die diese lebenden Zellen haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Hoffmann.

Frau Hoffmann: Wir haben noch eine Frage zu dem LOCF-Ansatz; Sie haben das ja auch noch einmal ausführlich in der Stellungnahme dargestellt. Allerdings ist uns zum Beispiel die Analyse in Woche 52 immer noch nicht so ganz klar. Konnten in diese Analyse Werte eingehen, die praktisch vor Woche 24 erhoben wurden, oder musste für eine Auswertung in Woche 52 mindestens ein Wert nach Woche 24 vorliegen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Hahn, bitte.

Herr Dr. Hahn (Takeda): Natürlich mussten für eine Auswertung in Woche 52 die Daten aus Woche 24 vorliegen, mindestens.

Frau Hoffmann: Das heißt also, wenn jemand sozusagen einen Wert in Woche 18 hatte, also zu Woche 24 praktisch keinen Wert mehr hatte, und er in diese Analyse dann trotzdem als LOCF einging, also der letzte verfügbare Wert, dann ist dieser Wert aber nicht wie zu Woche 24 dann auch in die Woche 52 eingegangen, sondern es musste mindestens ein Wert beispielsweise von Woche 36 vorliegen. Verstehe ich das richtig?

Herr Dr. Hahn (Takeda): Richtig, ja.

Frau Hoffmann: Okay, danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Es ist jetzt Herr Carl dran.

Herr Dr. Carl: Ich habe noch einmal eine grundsätzliche Frage an die Kliniker, aufbauend auf dem Befund, dass dieses unspezifische Kürettieren der Fistel doch zu einem hohen Placeboeffekt geführt hat, der ja wahrscheinlich in Wirklichkeit kein Placeboeffekt, sondern ein Therapieeffekt ist. Das ist ja ein übliches Vorgehen bei Chirurgen, bei tiefliegenden infizierten Wunden, an die man nicht richtig herankommt oder deren Heilung schwierig ist, einen Fremdkörper einzulegen, eine Gummidrainage oder einen Faden oder irgendetwas, was man dann langsam zurückzieht, um hier eine unspezifische Granulierung hervorzurufen, in deren Folge dann die schlimme Wunde letztendlich heilt. Gibt es solche Therapieansätze auch bei der Fistelbehandlung, also Kürettieren der Fistel und Setzen eines unspezifischen Reizes, der nicht nur in NaCl besteht, um diese Fistel dann nach Kürettieren zum Heilen zu bringen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Kucharzik.

Herr Prof. Dr. Kucharzik (DGVS): Das ist eine gute und absolut berechtigte Frage. Wie berichtet, gibt es bisher eben nur die Fadendrainage in der akuten Situation, die natürlich auch einen Fremdkörperreiz darstellt und zu einer gewissen Granulierung innerhalb des Fistelkanals führt und eben dann auch Verschlüsse begünstigen kann. Aber das systematische Anwenden einer solchen Kürettage in der nicht aktiven Fistelsituation, so wie das eben hier in der Studie durchgeführt wurde, gab es bisher nicht. Im Grunde genommen sind wir erst durch diese Studie und durch dieses standardisierte Vorgehen darauf gekommen, welcher wichtige pathophysiologische Mechanismus dies eigentlich ist, der eben auch therapeutisch genutzt werden kann.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ergänzend Herr Professor Reinshagen.

Herr Prof. Dr. Reinshagen (DGVS): Noch einmal, eine sehr gute Frage. Wir wissen inzwischen –, es gibt Leute, die das untersucht haben –, dass in diesem Epithel in den Fisteln eine spezielle Transformation stattfindet, das eben kein normales Epithel ist, sondern ein sogenanntes EMT-Epithel. Das ist fast eine prämaligene Veränderung, die in diesem Epithel stattfindet. Das führt dazu, dass das praktisch nicht heilt. Offensichtlich ist dadurch, dass sie das möglichst gut komplett kürettieren, der Weg frei, um neues, gesundes Epithel zu induzieren, sodass dann die Fistel abheilt. Das, was da gemacht wird, ist wahrscheinlich einer der entscheidenden Punkte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt ist Herr Gehrman nochmals dran.

Herr Gehrman: Ich habe jetzt noch eine Frage zur Verblindung. Ich habe im EPAR, im EMA-Dokument, gelesen, dass die Darreichungsform vom Placebo gegenüber der Verumdarreichungsform unterschiedlich war, wobei da nicht so sehr viel weiter darauf eingegangen wird. Mich interessiert jetzt, wie Sie unter diesem Aspekt die Verblindung von Behandler und Patient gewährleistet haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Orzechowski.

Herr PD Dr. Orzechowski (Takeda): Zunächst einmal: Ja, die Stammzellsuspension ist von der Kontrolllösung ganz klar unterscheidbar, sodass aus Sicht des Anwenders offensichtlich war, welche Substanz angewandt wurde. Das heißt, der Anwender war nicht verblindet, weil

nicht verblindbar. Bei der Erhebung des Befundes zu den Erhebungszeitpunkten war der Untersucher hinsichtlich der Anwendungen selbstverständlich verblindet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Nachfrage.

Herr Gehrman: Es konnte verhindert werden, dass der Patient vielleicht durch den Behandler entblindet wurde? Ist dafür irgendetwas gemacht worden, oder ist das gewährleistet?

Herr PD Dr. Orzechowski (Takeda): Wir gehen davon aus, dass die Befunderhebung des Untersuchers zu Woche 24 und 52 komplett verblindet durchgeführt wurde und nicht irgendwelche Informationen zum Untersucher gelangt waren, sodass also am Ende die GCP, die saubere klinische Praxis, nach unserer Meinung Derartiges ausschließen dürfte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt ist Frau Groß noch dran.

Frau Groß: Sie haben vorhin gesagt, dass eine entsprechende Expertise und entsprechende koloproktologische Chirurgen mit entsprechender Erfahrung notwendig sind, um das durchzuführen. Sie haben auch gesagt, dass Sie sich eine selbstverpflichtende Limitation auferlegt haben, welche Zentren das durchführen. Mich interessiert, ob es im Risk Management Plan tatsächlich dezidierte Vorgaben gibt, nach welchen Kriterien das ausgewählt wird, oder ob es darüber hinaus Kriterien gibt, die Sie noch zusätzlich formuliert haben, oder nach welchen Kriterien diese Zentren dann ausgewählt wurden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Fanter.

Frau Dr. Fanter (Takeda): Die Kriterien sind nicht selektiv im Sinne dessen, dass nur bestimmte Häuser das anwenden dürfen; vielmehr wurden Kriterien formuliert, die aus unserer Sicht den Behandlungsstandard gewährleisten, wie wir es für die reibungslose und effektive Anwendung von Darvadstrocel für nötig halten.

Die Kriterien sind erstens, dass es ein Haus sein muss, in dem koloproktologische Expertise im Bereich von komplexen perianalen Fisteln bei Morbus-Crohn-Patienten vorhanden ist. Wie Frau Knierim zuvor schon ausführte, wird das aktuell anhand der Qualitätsberichterstattung bemessen.

Zweitens muss zudem eine vertrauenswürdige und enge, gut funktionierende interdisziplinäre Abstimmung zwischen Gastroenterologen und Koloproktologen, die diese Anwendung dann durchführen, vorhanden sein. Das sind aber nur zwei Kriterien.

Drittens kommt hinzu, dass der Anwender eine Anwenderschulung durchlaufen haben muss, in der die für Darvadstrocel vorhandene Evidenz geschult wird, verdeutlicht wird, welche Evidenz vorhanden ist, wie die Patienten in der Studie beschaffen waren, welche Charakteristika sie hatten und welche Effekte genau bei diesen Patienten dann eben auch in der Praxis erreicht werden können.

Als viertes Kriterium ist es eine Schulung des Personals, wie das Produkt zu bestellen ist, wie es zu handhaben ist, wie damit vorzugehen ist, nachdem es beim Krankenhaus oder in der Institution eingegangen ist, und wie schnell dann auch der Patient damit behandelt werden muss.

Das heißt, es sind Kriterien, die grundsätzlich bei jeder eingehenden Anfrage, wenn jemand das Medikament einsetzen möchte, geprüft werden. Am Ende entscheidet es sich danach, wer tatsächlich diese Schritte durchläuft. Aktuell haben wir 16 Häuser, in denen mindestens ein Arzt diese Anwenderschulung durchlaufen hat, die also grundsätzlich wissen, wie sie es anzuwenden haben. Sieben Häuser haben aktuell die Berechtigung, dieses Produkt zu bestellen, und haben eben auch Zugang zu dem Bestellportal.

Wir sind, wie Frau Knierim schon sagte, offen, über diese Referenz der Qualitätsberichte hinaus auch im Gespräch mit Ihnen im Prinzip eine bessere Quelle zu finden, mit der man die Expertise der Anwender bemessen kann. Wir sind da offen für Gespräche.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ergänzend Herr Professor Reinshagen.

Herr Prof. Dr. Reinshagen (DGVS): Ich halte das für einen wichtigen Punkt, weil es gar nicht so viele Zentren in Deutschland sind, die das wirklich gut leisten können. Sie brauchen im Prinzip einen Gastroenterologen, der sich auf die Therapie dieser Patienten spezialisiert hat, und gleichzeitig, im gleichen Krankenhaus, einen erfahrenen proktologischen Chirurgen. Das bricht sich schon auf maximal 30, 40, höchstens 50 Zentren in Deutschland herunter, die das überhaupt leisten können. Wie wir in unserer Ausführung ja auch dargelegt haben, ergibt es überhaupt keinen Sinn, diese komplexe und schwierige Methode jetzt in die Breite auszurollen zu versuchen. Vielmehr ist es sinnvoll, vor allem jetzt in dieser Phase, das nur in Institutionen zuzulassen, in denen diese Qualität gewährleistet ist. Ich sage es noch einmal: Gastroenterologe, Chirurg und die Infrastruktur, die dahinter steht. Der OP, die Anästhesie und all diese Dinge müssen stimmen; ansonsten wird es nicht funktionieren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Wenzel-Seifert noch einmal.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Können wir daraus schließen, dass das jetzt auf den stationären Bereich beschränkt ist, also nicht denkbar ist, dass dies auch ambulant in entsprechend spezialisierten Praxen stattfinden könnte?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Fanter.

Frau Dr. Fanter (Takeda): Tatsächlich gibt die Fachinformation von Darvadstrocel dazu weder eine Empfehlung noch eine Einschränkung auf den Versorgungssektor. Wir haben mit Blick auf die retrospektive GKV-Routinedatenanalyse, die wir in Modul 3 ausgeführt haben, gesehen, dass die Behandlung, sobald ein fistelverschließender Eingriff durchgeführt wurde, stationär erfolgte. Das heißt natürlich erst einmal nichts für Darvadstrocel. Wir sehen aber auch, dass die bisherigen Anwendungen stationär erfolgt sind. Grundsätzlich gibt es aber keine Einschränkung laut Fachinformation.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Es gibt keine weiteren Fragen. – Ich schaue noch einmal herum.

Ich bedanke mich für diese hochinteressante Anhörung. Es ist hier üblich, dass vor dem Eindruck der Fragen und der gegebenen Antworten der pharmazeutische Unternehmer noch einmal die Chance einer zusammenfassenden Stellungnahme bekommt. Sie will ich Ihnen gerne einräumen. – Frau Knierim, Sie haben noch einmal das Wort.

Frau Knierim (Takeda): Vielen Dank, Herr Zahn. – Zusammenfassend hat sich meines Erachtens aus der Diskussion ergeben, insbesondere aus Perspektive der Kliniker, dass Darvadstrocel eine wichtige neue Therapieoption für Patienten in dem Anwendungsgebiet ist, da ständig sezernierende perianale Fisteln eine hohe Belastung für die Patienten darstellen. Darvadstrocel ermöglicht ein sphinkterschonendes Abheilen von perianalen Fisteln, die auf medikamentöse Optionen nicht angesprochen haben.

Takeda fördert im Rahmen der Anwendung von Darvadstrocel eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den Facharztgruppen. Das ist bisher nicht Standard, aber höchst relevant für das Vorgehen in dieser komplexen Therapiesituation. In der randomisierten kontrollierten Studie ADMIRE-CD haben wir eine Reihe von sehr relevanten und signifikanten Effekten gemessen. Insbesondere das patientenrelevante vollständige Ausbleiben einer Sekretion stellt einen hohen Wert für den Patienten dar.

Aus unserer Sicht erlauben diese Ergebnisse mit hinreichender Sicherheit eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Darvadstrocel.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich beende damit diese Anhörung. Sie können sicher sein, dass die Ergebnisse dieser Anhörung, die Antworten, in die weiteren Beratungen einfließen werden. – Haben Sie herzlichen Dank.

Frau Knierim (Takeda): Danke sehr.

Schluss der Anhörung: 12:56 Uhr

2. Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung von der Takeda GmbH

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	11. Oktober 2018
Stellungnahme zu	Darvadstrocel / Alofisel®
Stellungnahme von	Takeda GmbH

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 52, letz- ter Absatz S. 54, Z. 20-21	<p>Anmerkung zu der Bewertung des G-BA hinsichtlich der Sicherheitsdaten</p> <p>Takeda bittet um eine Neubewertung der Rückschlüsse hinsichtlich der Sicherheitsdaten. So formuliert der G-BA z.B.: „So wurden bei mehr Patienten im Darvadstrocel-Arm als im Kontrollarm schwerwiegen- de UE (24,3 % vs. 20,6 %) bis Woche 52 berichtet“ oder „Das am häufigsten berichtete SUE nach PT (Analabszess) trat im Darvadstrocel-Arm auf (13,6 % vs. 7,8 %).“</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Für die vom G-BA benannten unerwünschten Ereignisse Analabszess, Proktalgie, Analfistel und Nasopharyngitis sowie für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Analabszess, für die der G-BA in seiner Nutzenbewertung eine Häufung im Darvadstrocel-Arm benannte, liegen keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den Studienarmen vor. Dies bestätigt die statistische Auswertung der in Tabelle 24 und Tabelle 26 der Nutzenbewertung des G-BA beschriebenen Daten hinsichtlich dieser Ereignisse.</p> <p>Die Unterschiede in den absoluten Ereignisraten beider Studienarme erlauben demzufolge keinen Rückschluss auf ein erhöhtes Schadenspotenzial infolge der Darvadstrocel-Anwendung.</p> <p>Die statistische Auswertung dieser unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ist in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
S. 53, Tab. 24	<p>Tabelle 1: Ergänzung der statistischen Auswertung für die Ereignisse (PT) Proktalgie, Analfistel, Analabszess und Nasopharyngitis zu Tabelle 24 der Nutzenbewertung (UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ bis Woche 52 in der Studie ADMIRE-CD – Sicherheitspopulation)</p> <table border="1" data-bbox="331 738 1675 1342"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 738 810 882" rowspan="2">ADMIRE-CD (Cx601-0302)</th> <th data-bbox="810 738 1088 818">Darvadstrocel N = 103</th> <th data-bbox="1088 738 1285 818">Kontrolle N = 102</th> <th data-bbox="1285 738 1509 882" rowspan="2">RR (0,95-KI)</th> <th data-bbox="1509 738 1675 882" rowspan="2">P-Wert*</th> </tr> <tr> <th data-bbox="810 818 1088 882">n (%)</th> <th data-bbox="1088 818 1285 882">n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 882 810 975">Proktalgie</td> <td data-bbox="810 882 1088 975">15 (14,6)</td> <td data-bbox="1088 882 1285 975">12 (11,8)</td> <td data-bbox="1285 882 1509 975">1,24 (0,61; 2,51)</td> <td data-bbox="1509 882 1675 975">0,68</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 975 810 1067">Analfistel</td> <td data-bbox="810 975 1088 1067">11 (10,7)</td> <td data-bbox="1088 975 1285 1067">8 (7,8)</td> <td data-bbox="1285 975 1509 1067">1,36 (0,57; 3,25)</td> <td data-bbox="1509 975 1675 1067">0,63</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1067 810 1160">Analabszess</td> <td data-bbox="810 1067 1088 1160">20 (19,4)</td> <td data-bbox="1088 1067 1285 1160">14 (13,7)</td> <td data-bbox="1285 1067 1509 1160">1,41 (0,76; 2,64)</td> <td data-bbox="1509 1067 1675 1160">0,35</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1160 810 1252">Nasopharyngitis</td> <td data-bbox="810 1160 1088 1252">11 (10,7)</td> <td data-bbox="1088 1160 1285 1252">5 (4,9)</td> <td data-bbox="1285 1160 1509 1252">2,18 (0,78; 6,05)</td> <td data-bbox="1509 1160 1675 1252">0,19</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 1265 1420 1337">Abkürzungen: RR: Relatives Risiko, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall; *Fishers exakter Test, Datenquelle: Tabelle 24 der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Darvadstrocel</p>	ADMIRE-CD (Cx601-0302)	Darvadstrocel N = 103	Kontrolle N = 102	RR (0,95-KI)	P-Wert*	n (%)	n (%)	Proktalgie	15 (14,6)	12 (11,8)	1,24 (0,61; 2,51)	0,68	Analfistel	11 (10,7)	8 (7,8)	1,36 (0,57; 3,25)	0,63	Analabszess	20 (19,4)	14 (13,7)	1,41 (0,76; 2,64)	0,35	Nasopharyngitis	11 (10,7)	5 (4,9)	2,18 (0,78; 6,05)	0,19	
ADMIRE-CD (Cx601-0302)	Darvadstrocel N = 103		Kontrolle N = 102	RR (0,95-KI)			P-Wert*																						
	n (%)	n (%)																											
Proktalgie	15 (14,6)	12 (11,8)	1,24 (0,61; 2,51)	0,68																									
Analfistel	11 (10,7)	8 (7,8)	1,36 (0,57; 3,25)	0,63																									
Analabszess	20 (19,4)	14 (13,7)	1,41 (0,76; 2,64)	0,35																									
Nasopharyngitis	11 (10,7)	5 (4,9)	2,18 (0,78; 6,05)	0,19																									

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
S. 54, Tab. 26	<p>Tabelle 2: Ergänzung der statistischen Auswertung für das Ereignis (PT) Analabszess zu Tabelle 26 der Nutzenbewertung (SUE mit Inzidenz $\geq 2\%$ bis Woche 52 in der Studie ADMIRE-CD – Sicherheitspopulation)</p> <table border="1" data-bbox="331 708 1675 948"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 708 810 852">ADMIRE-CD (Cx601-0302)</th> <th data-bbox="810 708 1088 804">Darvadstrocel N = 103</th> <th data-bbox="1088 708 1285 804">Kontrolle N = 102</th> <th data-bbox="1285 708 1509 852">RR (0,95-KI)</th> <th data-bbox="1509 708 1675 852">P-Wert*</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="810 804 1088 852">n (%)</th> <th data-bbox="1088 804 1285 852">n (%)</th> <td></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 852 810 948">Analabszess</td> <td data-bbox="810 852 1088 948">14 (13,6)</td> <td data-bbox="1088 852 1285 948">8 (7,8)</td> <td data-bbox="1285 852 1509 948">1,73 (0,76; 3,95)</td> <td data-bbox="1509 852 1675 948">0,26</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abkürzungen: RR: Relatives Risiko, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall; *Fishers exakter Test, Datenquelle: Tabelle 26 der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Darvadstrocel</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Schaden durch die Behandlung mit Darvadstrocel.</p>	ADMIRE-CD (Cx601-0302)	Darvadstrocel N = 103	Kontrolle N = 102	RR (0,95-KI)	P-Wert*		n (%)	n (%)			Analabszess	14 (13,6)	8 (7,8)	1,73 (0,76; 3,95)	0,26	
ADMIRE-CD (Cx601-0302)	Darvadstrocel N = 103	Kontrolle N = 102	RR (0,95-KI)	P-Wert*													
	n (%)	n (%)															
Analabszess	14 (13,6)	8 (7,8)	1,73 (0,76; 3,95)	0,26													