

Mündliche Anhörung



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 vortellen, 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 therapielevanten Nutzens dar, so dass 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 Unter-

suchung 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 Zünähen 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 Analbereich 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 onduziert 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 Gehrman 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 Zünähen 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 Fäden 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 erhoben 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 Fremd-

körperreiz darstellt und zu einer gewissen Granulierung innerhalb des Fistelkanals führt und eben dann auch Verschlüsse begünstigen kann. Aber das systematische Anwenden einer solchen Küretta-ge 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