

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Darvadstrocel (Alofisel[®])

Takeda GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.05.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Tabellarische Ergebnisdarstellung auf Endpunktebene	17
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-17: Nebenwirkungen.....	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
eASC	Expandierte, humane, allogene, mesenchymale, adulte Stammzellen, die aus Fettgewebe gewonnen wurden (expanded adipose stem cells)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
KI	Konfidenzintervall
MWD	Mittelwertsdifferenz
PDAI	Perianal Disease Activity Index
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko
SGB V	Fünftes Buch des Sozialgesetzbuchs
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Takeda GmbH
Anschrift:	Byk-Gulden-Straße 2 78467 Konstanz

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Michael Bender
Position:	Leiter Market Access
Adresse:	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Jägerstrasse 27, 10117 Berlin
Telefon:	+49 30 206277271
Fax:	+49 30 2062779271
E-Mail:	Michael.Bender@takeda.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Takeda Pharma A/S
Anschrift:	Dybendal Alle 10 2630 Taastrup Dänemark

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Darvadstrocel Bei Darvadstrocel handelt es sich um expandierte, humane, allogene, mesenchymale, adulte Stammzellen, die aus Fettgewebe gewonnen wurden (expanded adipose stem cells, eASC).
Handelsname:	Alofisel®
ATC-Code:	Noch nicht zugeordnet.

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Darvadstrocel ist die erste zugelassene allogene Stammzelltherapie zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem luminalen Morbus Crohn. Die Suspension aus lebenden eASC wird präzise in das Gewebe um die innere(n) Fistelöffnung(en) sowie in die Fistelwand der komplexen perianalen Fistel injiziert, nachdem die Fistel mittels Kürettage und Verschluss der inneren Fistelöffnung(en) vorbereitet wurden.

Perianale Fisteln sind durch eine lokale Entzündung charakterisiert, die mit einer Invasion aktivierter Lymphozyten und einer lokalen Freisetzung inflammatorischer Zytokine einhergeht. Darvadstrocel wirkt lokal immunregulatorisch und antientzündlich.

Es wird angenommen, dass die im lokalen Entzündungsherd freigesetzten inflammatorischen Zytokine, insbesondere Interferon- γ , die expandierten Stammzellen aktivieren. Nach ihrer Aktivierung hemmen eASC die Proliferation von aktivierten Lymphozyten und unterdrücken die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine. Diese immunregulierende Aktivität reduziert die lokale Entzündung, wodurch eine Abheilung der Fistel erreicht werden kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es gibt keine weiteren Arzneimittel in Deutschland zur gezielten Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei Morbus Crohn-Patienten, deren luminale Entzündung nicht aktiv oder nur gering aktiv ist.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Der Wirkstoff Darvadstrocel (Cx601) wurde von der Firma TiGenix entwickelt und bei der Europäischen Arzneimittelagentur zur Zulassung eingereicht. Im Juli 2016 schlossen Takeda und TiGenix eine Lizenzvereinbarung, wonach die EU-Zulassung von Alofisel[®] nach Erteilung durch die Europäische Kommission an Takeda übergehen wird. Die Übertragung der Alofisel[®]-Zulassung von TiGenix an Takeda wurde mit Datum vom 08. Mai 2018 abgeschlossen. Takeda verantwortet seitdem unter Lizenz von TiGenix europaweit die Vermarktung des Produkts sowie alle regulatorischen Aktivitäten.

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Alofisel ist zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem luminalen 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.	23. März 2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Der Verweis im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation auf Abschnitt 4.2 bezieht sich auf folgenden Wortlaut zur Art der Anwendung:

Art der Anwendung

Zur intraläsionalen Anwendung in einem Operationsumfeld unter Anästhesie (Allgemein- oder Regionalanästhesie).

Gemäß den Behandlungsstandards für das Management von komplexen perianalen Fisteln ist vor der Behandlung eine Charakterisierung der Fisteln des Patienten erforderlich. Diese umfasst die genaue Kenntnis der Anatomie (Anzahl der vorhandenen Fisteln und Fistelöffnungen), Topographie (Ausmaß und Verhältnis zum Sphinkter und anderen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beckenmuskeln) sowie die potenziell damit verbundenen Komplikationen (z. B. Abszesse). Vor der Terminierung der Anwendung von Alofisel muss ein Chirurg sicherstellen, dass keine Abszesse vorliegen und dass die lokale mukosale Erkrankung leicht oder inaktiv ist. Im Falle eines Abszesses sind eine Inzision und eine Drainage notwendig; ggf. sollte gemäß den routinemäßigen chirurgischen Verfahren eine Seton-Einlage vorgenommen werden.

Vor der Anwendung von Alofisel sollten die Fistelgänge wie folgt vorbereitet werden:

Zuerst müssen etwaige Seton-Einlagen entfernt werden. Die Vorbereitung der Fistelgänge beinhaltet folgende Schritte:

- a) Bestimmen Sie die Lage der internen Fistelöffnungen. Hierzu wird empfohlen, eine 9 mg/ml (0,9 %ige) Kochsalzlösung durch die externen Fistelöffnungen zu injizieren, bis diese aus den internen Fistelöffnungen austritt. Die Injektion einer anderen Substanz durch die Fistelgänge, wie Wasserstoffperoxid, Methylenblau, Jodlösungen oder hypertone Glucoselösungen, ist nicht erlaubt, da diese Substanzen die Lebensfähigkeit der zu injizierenden Zellen beeinträchtigen.
- b) Nehmen Sie mit Hilfe einer Metallkürette eine gründliche Ausschabung (Kürettage) aller Fistelgänge vor, insbesondere im Bereich der internen Fistelöffnungen.
- c) Vernähen Sie die internen Fistelöffnungen, um diese zu schließen.

Nach der Vorbereitung der Fistelgänge sollte Alofisel gemäß der folgenden zwei Schritte angewendet werden:

1. Vorbereitung
 - a) Resuspendieren Sie die Zellen durch leichtes Klopfen gegen den Boden der Durchstechflaschen, bis eine homogene Suspension vorliegt; vermeiden Sie dabei eine Bläschenbildung. Jede Durchstechflasche sollte sofort nach der Resuspension verwendet werden, um eine erneute Sedimentierung der Zellen zu vermeiden.
 - b) Entfernen Sie die Verschlusskappe von der Durchstechflasche. Drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf und ziehen Sie den Inhalt in einer Spritze mit einer herkömmlichen Nadel, die nicht dünner als 22G sein darf, vorsichtig auf.
 - c) Ersetzen Sie die Nadel durch eine längere Nadel, die auch nicht dünner als 22G sein darf, um damit die beabsichtigten Injektionsstellen erreichen zu können. Eine Nadel wie zur Spinalanästhesie mit einer Länge von ungefähr 90 mm ist erforderlich.
 - d) Wiederholen Sie die Schritte (a), (b) und (c) jeweils nacheinander für jede Durchstechflasche, nachdem die Zellen aus einer Durchstechflasche injiziert worden sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

2. Injektion

Zwei der Durchstechflaschen sollten für die internen Fistelöffnungen und die anderen zwei für die externen Fistelöffnungen verwendet werden. Wie bei Injektionen in Gewebe üblich, führen Sie nach dem Einstich der Nadelspitze in die beabsichtigte Injektionsstelle eine leichte Aspiration durch, um eine intravaskuläre Verabreichung zu vermeiden.

- a) Injektion rund um die internen Fistelöffnungen der Fistelgänge: Führen Sie die Nadel durch den Anus ein und gehen Sie folgendermaßen vor:
- Bei einer einzelnen internen Fistelöffnung injizieren Sie den Inhalt jeder der zwei Durchstechflaschen (nacheinander) in kleinen Depotgaben in das Gewebe, das die einzelne interne Fistelöffnung umgibt.
 - Bei zwei internen Fistelöffnungen injizieren Sie den Inhalt der ersten der zwei Durchstechflaschen in kleinen Depotgaben in das umliegende Gewebe einer der internen Fistelöffnungen. Injizieren Sie danach den Inhalt der zweiten Durchstechflasche in das umliegende Gewebe der zweiten internen Fistelöffnung in Form von kleinen Depotgaben der Zellsuspension.

- b) Injektion entlang der Wände der Fistelgänge: Führen Sie die Nadel durch die externen Fistelöffnungen ein und aus dem Fistellumen heraus:

- Bei einer einzelnen externen Fistelöffnung injizieren Sie den jeweiligen Inhalt der übrigen zwei Durchstechflaschen separat in Form von kleinen Depotgaben der Zellsuspension oberflächlich in die Gewebewände entlang der Länge der Fistelgänge.
- Bei zwei oder drei externen Fistelöffnungen injizieren Sie den Inhalt der übrigen zwei Durchstechflaschen in gleichen Anteilen zwischen die dazugehörigen Gänge.

Die Injektion entlang der Wände der Fistelgänge sollte auf Basis des während der Fistelcharakterisierung erlangten Wissens über die Anatomie und Topologie der Fistelgänge durchgeführt werden. Stellen Sie sicher, dass die Zellen nicht in das Lumen der Fistelgänge injiziert werden, um einen Verlust von Zellen zu vermeiden.

Massieren Sie den Bereich um die externen Fistelöffnungen herum sanft 20–30 Sekunden lang und decken Sie die externen Fistelöffnungen mit einem sterilen Verband ab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Komplexe Perianale Fisteln bei Morbus Crohn	Nicht zutreffend.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Auf Grundlage der Verordnung (EG) 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden hat Darvadstrocel am 14.10.2009 durch den Ausschuss für seltene Erkrankungen der Europäischen Arzneimittelagentur den Status eines Arzneimittels für die Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug, EU/3/09/667) erhalten, der am 18. Januar 2018 bestätigt wurde.

Entsprechend § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen. Die Zulassung von Darvadstrocel basiert auf der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, parallelarmigen, multizentrischen klinischen Phase 3-Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302), in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Darvadstrocel im Vergleich zu einer Kontroll-Intervention untersucht wurde. In beiden Behandlungsarmen wurde eine per Protokoll standardisierte, vorbereitende chirurgische Prozedur durchgeführt, die aus einer Kürettage und dem Verschluss der inneren Fistelöffnung(en) per Naht bestand. Die Behandlungsarme unterschieden sich in der Studienmedikation, die im Anschluss an die vorbereitende Prozedur verabreicht wurde: Es wurde entweder einmalig Darvadstrocel oder Kochsalzlösung intraläsional injiziert.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Darvadstrocel wird gegenüber der in der Studie ADMIRE-CD verwendeten Kontroll-Intervention dargestellt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Darvadstrocel wird auf Basis der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, parallelarmigen, multizentrischen klinischen Phase 3-Studie ADMIRE-CD bestimmt. Die Ergebnisse auf Endpunktebene sind tabellarisch in Tabelle 1-8 dargestellt.

Morbidität

Remission: Patienten im Darvadstrocel-Arm erreichten zu Woche 24 und 52 signifikant häufiger als im Kontroll-Arm eine Kombinierte Remission, d.h. den Verschluss aller behandelten externen Öffnungen gemäß klinischer Beurteilung mit sanftem Fingerdruck und zusätzlicher Bestätigung durch Magnetresonanztomographie. Den Endpunkt der Klinischen Remission, definiert als Verschluss aller behandelten externen Öffnungen gemäß klinischer Beurteilung, wurde zu Woche 52 signifikant häufiger im Darvadstrocel-Arm erreicht. Die Zeit bis zum Ansprechen, definiert als Verschluss von $\geq 50\%$ aller behandelten externen Fistelöffnungen, war ebenso wie die Zeit bis zum Erreichen der Klinischen Remission im Darvadstrocel-Arm statistisch signifikant gegenüber der Kontroll-Intervention verkürzt.

Rezidiv-Freiheit: Im Darvadstrocel-Arm waren die Patienten in Woche 24 und 52 statistisch signifikant häufiger frei von einem erneuten Auftreten der zuvor remittierten Fistel, verglichen mit dem Kontroll-Arm.

Gesamtsymptomatik: Der bestmögliche Zustand vollständiger Symptombefreiheit, wie er multidimensional mit dem Gesamtscore = 0 im Perianal Disease Activity Index (PDAI, 5 Subscores: Sekretbildung, Schmerzen/Aktivitätsbeeinträchtigung, sexuelle Aktivität, perianale Erkrankung, Induration) abgebildet wird, wurde zu Woche 52 statistisch signifikant häufiger im Darvadstrocel-Arm erreicht, verglichen mit dem Kontroll-Arm. Die nach Baseline adjustierten PDAI-Mittelwertdifferenzen (MWD) zeigten zu allen Visiten einen Vorteil von Darvadstrocel im Vergleich zur Kontrolle, die zu Woche 6, 12 und 18 statistische Signifikanz erreichten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sekretbildung: Der bestmögliche Zustand einer gänzlich abgeklungenen Sekretbildung (PDAI Subscore = 0) wurde in Woche 24 und 52 statistisch signifikant häufiger von Patienten im Darvadstrocel-Arm berichtet. Eine Verbesserung der Sekretbildung (PDAI Subscore zu Baseline ≥ 1 auf 0) berichteten Patienten im Darvadstrocel-Arm statistisch signifikant häufiger in Woche 52, wobei dies auf die anhaltende Wirksamkeit von Darvadstrocel zurückzuführen ist, verglichen mit dem Kontroll-Arm. Die adjustierten MWD zeigten zu allen Visiten Vorteile unter Darvadstrocel im Vergleich zur Kontrolle, die zu Woche 6, 18, 36 und 52 statistisch signifikant waren.

Stuhlinkontinenz: Es wurde bis einschließlich Woche 104 nach der Applikation der Studienmedikation kein einziger Fall einer Stuhlinkontinenz dokumentiert, definiert als jegliches nichtschwerwiegendes, schwerwiegendes oder Prozedur-bezogenes unerwünschtes Ereignis einer analen Inkontinenz.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) zeigte sich hinsichtlich der adjustierten MWD ein statistisch nicht signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Darvadstrocel, verglichen mit dem Kontroll-Arm.

Unerwünschte Ereignisse

Es wurden bis einschließlich 104 Wochen nach Applikation der Studienmedikation keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Rate unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), Prozedur-bezogener unerwünschter Ereignisse oder Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse identifiziert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Tabellarische Ergebnisdarstellung auf Endpunktebene

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	
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	
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	
Zeit bis zum Ansprechen	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)
	Median (Wochen) HR (0,95-KI)		Median (Wochen) HR (0,95-KI)	
	89/107 (83,2)	75/105 (71,4)	90/107 (84,1)	79/105 (75,2)
	6,3	11,7	6,3	11,7
	0,59 (0,43; 0,81)		0,62 (0,45; 0,84)	
Zeit bis zur Klinischen Remission	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)
	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)	
Rezidiv-Freiheit nach vorheriger 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	
Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Klinischer Remission	49/107 (45,8)	28/105 (26,7)	Nicht erhoben ¹	
	1,72 (1,18; 2,51); 0,0043			
Rezidiv-Freiheit nach Kombiniertes Remission	Nicht zutreffend ²		39/107 (36,5)	19/105 (18,1)
			2,01 (1,25; 3,25); 0,0033	
¹ Das Eintreten eines Rezidivs wurde zu Woche 52 basierend auf dem stringenteren Endpunkt Kombinierte Remission erhoben.				
² Die Kombinierte Remission wurde erstmalig zu Woche 24 erhoben, weshalb zu diesem Zeitpunkt keine Rezidiv-Freiheit bestimmt werden konnte.				
Gesamtsymptomatik (Perianal Disease Activity Index PDAI-Gesamtscore)	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	
Vollständige Symptombefreiheit (PDAI Gesamtscore = 0)*	17/107 (15,9)	9/105 (8,6)	20/107 (18,7)	10/105 (9,5)
	1,86 (0,87, 4,02); 0,102		2,09 (1,00, 4,38); 0,041	
PDAI-Gesamtscore Veränderungen ab Baseline Statistisch signifikante Gruppenunterschiede der nach Baseline adjustierten Mittelwertdifferenzen (MWD) zu: Woche 6: MWD [0,95-KI]: -1,002 [-1,707; -0,296], Woche 12: MWD [0,95-KI]: -1,181 [-2,002; -0,361], Woche 18: MWD [0,95-KI]: -1,180 [-2,022; -0,338]				
Rücklaufquote ≥ 70% der ausgehändigten PDAI-Fragebögen bis Woche 52 war gegeben. *Patienten mit PDAI Gesamtscore = 0 zu Baseline: Darvadstrocel-Arm: 1/107 (0,9%), Kontroll-Arm: 0/105 (0%)				
Vom Patienten berichtete Sekretbildung (PDAI-Subscore)	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	
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	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verbesserung der berichteten Sekretbildung (PDAI Subscore ≥ 1 auf 0)	39/107 (36,4)	26/105 (24,8)	39/107 (36,4)	23/105 (21,9)
	1,49 (0,98; 2,27); 0,058		1,70 (1,08; 2,67); 0,017	
<p>PDAI Subscore Sekretbildung</p> <p>Statistisch signifikante Gruppenunterschiede der nach Baseline adjustierten Mittelwertsdifferenzen (MWD) zu:</p> <p>Woche 6: MWD [0,95-KI]: -0,386 [-0,641; -0,130],</p> <p>Woche 18: MWD [0,95-KI]: -0,327 [-0,635; -0,019],</p> <p>Woche 36: MWD [0,95-KI]: -0,410 [-0,714; -0,106],</p> <p>Woche 52: MWD [0,95-KI]: -0,321 [-0,635; -0,007]</p>				
<p>Rücklaufquote $\geq 70\%$ der ausgehändigten PDAI-Fragebögen bis Woche 52 war gegeben.</p> <p>**Patienten mit PDAI Subscore Sekretbildung = 0 zu Baseline:</p> <p>Darvadstrocel-Arm: 10/107 (9,3%), Kontroll-Arm: 11/105 (10,5%)</p>				
<p>Risiko für Komplikationen - Stuhlinkontinenz</p> <p>MedDRA Version 18.0, Preferred Term „Anale Inkontinenz“ zu Woche 24, 52 oder 104</p>				
<p>Kein einziger Fall einer Stuhlinkontinenz wurde dokumentiert, definiert als jegliches nichtschwerwiegendes, schwerwiegendes oder Prozedur-bezogenes unerwünschtes Ereignis einer analen Inkontinenz.</p>				
<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire IBDQ)</p>				
<p>IBDQ Veränderungen ab Baseline</p> <p>Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede der nach Baseline adjustierten MWD zu Woche 24 und 52.</p>				
<p>Rücklaufquote $\geq 70\%$ der ausgehändigten IBDQ-Fragebögen bis Woche 52 war im Darvadstrocel-Arm gegeben, und betrug im Kontroll-Arm nur zu einem Messzeitpunkt $<70\%$ (66% in Woche 52).</p>				
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Darvadstrocel	Kontrolle	RR (0,95-KI)	P-Wert
	N = 103	N = 102		
	n (%)	n (%)		
Patienten mit mindestens einem Prozedur-bezogenen UE	15 (14,6)	16 (15,7)	0,93 (0,49; 1,78)	0,848
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 24				
Patienten mit mindestens einem UE	68 (66,0)	66 (64,7)	1,02 (0,84; 1,25)	0,884
Patienten mit mindestens einem SUE	18 (17,5)	14 (13,7)	1,27 (0,67; 2,42)	0,564
Patienten mit Studienabbruch aufgrund eines UE	5 (4,9)	6 (5,9)	0,83 (0,26; 2,62)	0,768
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 52				
Patienten mit mindestens einem UE	79 (76,7)	74 (72,5)	1,05 (0,90; 1,24)	0,524
Patienten mit mindestens einem SUE	25 (24,3)	21 (20,6)	1,18 (0,71; 1,97)	0,616
Patienten mit Studienabbruch aufgrund eines UE	9 (8,7)	9 (8,8)	0,99 (0,41; 2,39)	1
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse zwischen Woche 52 und 104				
Patienten mit mindestens einem SUE	3 (2,9)	1 (1,0)	Nicht berechnet	
<p>RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall;</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Komplexe perianale Fisteln bei Morbus Crohn	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Komplexe perianale Fisteln sind durch die chronische Sekretion von Blut, Eiter und/oder Stuhl gekennzeichnet und können wiederholt zu Abszessen oder septischen Komplikationen führen. Besonders bei Morbus Crohn-Patienten treten häufig Rezidive nach Behandlung auf. Aufgrund der anatomischen Nähe zum Schließmuskel bergen chirurgische Fistel-Behandlungen das Risiko einer permanenten Inkontinenz. Darvadstrocel ist die erste allogene Stammzelltherapie, die spezifisch für die Behandlung von komplexen perianalen Fisteln zugelassen ist. Die Suspension aus lebenden Stammzellen wird präzise durch einen Chirurgen/Koloproktologen in das den Fistelgang umgebende Gewebe injiziert, nachdem die Fisteln mittels Kürettage und innerem Fistelverschluss vorbereitet wurden. Die einmalige Anwendung von Darvadstrocel verfolgt einen kurativen Ansatz, unter Schonung der Schließmuskelfunktion.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen von Darvadstrocel als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden als belegt. Nachfolgend wird das Ausmaß des Zusatznutzens beschrieben.

Morbidität

Eine Behandlung mit Darvadstrocel führt im Vergleich zum Kontrollarm signifikant häufiger und doppelt so schnell zum Abheilen der komplexen perianalen Fistel, wie für die Endpunkte Klinische und Kombinierte **Remission** sowie Zeit bis zum Ansprechen und bis zur Klinischen Remission gezeigt wurde. Das Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der Remission wird als **beträchtlich** eingeschätzt, da eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV erreicht wird, die durch eine **für Patienten spürbare und beschleunigte Linderung der Erkrankung** gekennzeichnet ist.

Für den Endpunkt **Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission** besteht ein in höchstem Maße klinisch relevanter Vorteil der Therapie mit Darvadstrocel. Das Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich dieses Endpunktes wird als **beträchtlich** eingeschätzt, da eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV erreicht wird, die durch eine **für Patienten spürbare Vermeidung des Wiederauftretens der Erkrankung** gekennzeichnet ist.

Darvadstrocel geht mit einer multidimensionalen Verbesserung der **Gesamtsymptomatik** des perianalen Fistelleidens einher. Das Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der Gesamtsymptomatik wird als **gering** eingeschätzt, da eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV belegt wird, die durch eine **für Patienten spürbare Verringerung der Symptomatik** gekennzeichnet ist.

Die Vorteile der Therapie mit Darvadstrocel hinsichtlich der **vom Patienten selbst berichteten Sekretbildung** stellen für Patienten einen relevanten Zusatznutzen dar. Unter Darvadstrocel verbessert sich die Kernsymptomatik des perianalen Fistelleidens und bei einem signifikanten Anteil der Patienten verschwindet sie vollständig und anhaltend. Das Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der Sekretbildung wird als **gering** eingeschätzt, da eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV erreicht wird, die durch eine **für Patienten spürbare Verringerung der Sekretbildung** gekennzeichnet ist.

Das Eintreten einer **Stuhlinkontinenz** ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen der perianalen Erkrankung. Durch die Behandlung mit Darvadstrocel kann das Risiko einer Stuhlinkontinenz **vollständig vermieden** werden. Da in der Studie ADMIRE-CD in beiden Behandlungsarmen dieselbe sphinkterschonende Prozedur angewandt wurde, ist eine **Quantifizierung** des Ausmaßes dieses Zusatznutzens im Sinne der AM-NutzenV für die Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel auf Basis der vorliegenden Daten **nicht möglich**.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Darvadstrocel in der **Nutzendimension Morbidität** als **beträchtlich** eingeschätzt: Infolge der einmaligen Darvadstrocel-Applikation wird die komplexe perianale Fistel häufiger und schneller zur

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Heilung gebracht wird. Die Gesamtsymptomatik und die Kernsymptomatik der Fistelsekretion verbessern sich durch Darvadstrocel für den Patienten spürbar und können sogar vollständig und anhaltend zum Abklingen gebracht werden. Auch wird durch die Behandlung mit Darvadstrocel das Risiko einer Stuhlinkontinenz als schwerwiegende Komplikation vollständig vermieden. Die bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV ist gekennzeichnet durch eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine beschleunigte und länger anhaltende Linderung der Erkrankung, eine Vermeidung schwerwiegender Komplikationen sowie durch die für Patienten spürbare Verringerung der Symptomatik.

Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Jede Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeutet für die betroffenen Patienten einen relevanten Zusatznutzen. Auf Basis der vorliegenden Daten ist das Ausmaß nach § 5 AM-NutzenV jedoch **nicht quantifizierbar**.

Nutzendimension Sicherheit

Das mit der Kontroll-Intervention (Applikation von Kochsalzlösung) vergleichbare klinische Sicherheitsprofil der Stammzell-Injektion über einen Zeitraum von 2 Jahren nach Anwendung stellt grundsätzlich einen bedeutsamen Zusatznutzen dar, dessen Ausmaß jedoch anhand der vorliegenden Daten **nicht quantifizierbar** ist.

In der Gesamtschau ist das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie ADMIRE-CD in jedem Fall quantifizierbar. Wegen der signifikanten Vorteile der Darvadstrocel-Behandlung in der Nutzendimension Morbidität und der klinisch relevanten Ergebnisse bezüglich Stuhlinkontinenz, Lebensqualität und Sicherheit wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Darvadstrocel in der Gesamtschau als mindestens gering eingeschätzt. Es liegen umfassende Nachweise vor, dass durch einmalige Applikation von Darvadstrocel der therapierelevante Nutzen im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV mindestens moderat und nicht nur geringfügig verbessert wird, insbesondere durch die Verringerung schwerwiegender Symptome (Endpunkte Remission und Rezidiv-Freiheit), die Verringerung nicht schwerwiegender Symptome der Erkrankung (Endpunkte Gesamtsymptomatik und vom Patienten berichtete Sekretbildung), eine für die Patientinnen und Patienten spürbare, schnellere und nachhaltige Linderung der Erkrankung (Endpunkte Remission und Rezidiv-Freiheit), eine Vermeidung schwerwiegender Komplikationen (Endpunkt Stuhlinkontinenz), eine Vermeidung von unerwünschten Ereignissen und dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Unter Darvadstrocel kann der medikamentös refraktäre Krankheitszustand wirksam und anhaltend zur Abheilung gebracht werden, ohne Beeinträchtigung der Schließmuskelfunktion.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von Darvadstrocel umfasst Patienten, die sowohl an komplexen perianalen Fisteln als auch an Morbus Crohn leiden. Es existiert gegenwärtig kein Klassifikationsstandard für komplexe perianale Fisteln. Ein Konsens scheint dahingehend zu bestehen, dass das Spalten oder vollständige Entfernen von komplexen Fisteln aufgrund des Risikos einer dauerhaften Sphinkterschädigung nicht indiziert ist, so dass eine Drainage der nicht spaltbaren Fistelgänge i.d.R. indiziert und Methode der ersten Wahl ist.

Patienten müssen laut Fachinformation ein unzureichendes Ansprechen auf mindestens eine vorangegangene konventionelle oder biologische Therapie aufweisen. Gemäß nationalen und europäischen Leitlinien wird im Anschluss an die Primärtherapie der Einsatz eines Tumornekrose-alpha- (TNF- α) Antikörpers empfohlen. Da dies gemäß Zulassung jedoch ein Nichtansprechen auf konventionelle Therapie voraussetzt, kann für die Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel angenommen werden, dass sie auf verfügbare Arzneitherapien nicht angesprochen haben. Eine gezielte Therapie der medikamentös therapierefraktären Fisteln ist in dieser Situation indiziert. Dies erfolgt aktuell chirurgisch und auch Darvadstrocel wird in Zusammenhang mit einer vorbereitenden Prozedur verabreicht, die aus einer Kürettage der Fistel(n) und dem chirurgischen Verschluss der inneren Fistelöffnung(en) besteht. Gemäß der klinischen Leitlinien ist ein plastischer Fistelverschluss nur bei kontrollierter Entzündung im Enddarm sinnvoll, und diese klinische Anforderung bildet sich auch im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel ab. Der interdisziplinären Behandlung der Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel durch einen Gastroenterologen und einen koloproktologischen Chirurgen kommt ein sehr hoher Stellenwert zu.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Perianale Fisteln sind häufig durch die chronische Sekretion von Blut, Eiter und/oder Stuhl gekennzeichnet. Es besteht ein hohes Risiko für wiederholte Abszesse und die Entgleisung bis hin zur Sepsis.

Komplexe perianale Fisteln bei Morbus Crohn werden derzeit nicht spezifisch medikamentös therapiert. Vielmehr werden die verfügbaren Wirkstoffe zur Behandlung des Morbus Crohn auch dann eingesetzt, wenn perianale Fisteln vorliegen, in der Hoffnung, dass diese Komplikation im Zuge der Remissionsinduktion des Morbus Crohn spontan abheilt. Auch besteht kein Konsens bzgl. chirurgischer Verfahren; zudem bergen diese oft das Risiko, die Schließmuskelfunktion zu beeinträchtigen. Insbesondere bei Morbus Crohn-Patienten sind aufgrund von Entzündungsschüben und damit verbundenen Fistelrezidiven wiederholt chirurgische Eingriffe notwendig. Insgesamt weisen die verfügbaren Behandlungsoptionen wesentliche Limitationen auf, wobei die Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit auf einer schlechten Evidenzgüte basieren. Nichtsdestotrotz ist bei etwa einem Fünftel der Patienten eine Proktomie als Ultima Ratio angezeigt.

Es besteht zusammenfassend ein therapeutischer Bedarf nach wirksamen Behandlungen, die

- häufiger und schneller zur Fistelheilung (Remission) führen,
- Rezidive vermeiden,
- die Symptome wirksam reduzieren / zum Abklingen bringen, und
- in der Folge die Lebensqualität verbessern

sowie nach sicheren Behandlungen, die

- unerwünschte Ereignisse vermeiden und
- kein Risiko für die Schließmuskelfunktion bergen.

Darvadstrocel trägt mit seinem kurativen und schonenden Wirkansatz in relevantem Maße zur Deckung des therapeutischen Bedarfs bei:

- Mehr Patienten erreichen eine Fistelheilung, die zudem schneller eintritt und nach der einmaligen Anwendung kontinuierlich anhält.
- Mehr Patienten bleiben frei von Rezidiven.
- Mehr Patienten werden von der Symptomatik der perianalen Fisteln befreit oder diese wird gelindert.
- Die Behandlung ist verträglich und die Sphinkterfunktion wird nicht beeinträchtigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Komplexe Perianale Fisteln bei Morbus Crohn	163 (93 – 232)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Komplexe Perianale Fisteln bei Morbus Crohn	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Gering	163 (93 – 232)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Komplexe perianale Fisteln bei Morbus Crohn	<u>Darvadstrocel</u> 71.400	11.638.200 (6.640.200 - 16.564.800)
		Zusätzlich notwendige Leistungen (DRG): 1.739	283.457* (161.727 - 403.448)
		Gesamt stationär: 73.139	11.921.657 (6.801.927 - 16.968.248)
		Zusätzlich notwendige Leistungen (EBM)**: 134,89	21.987,07 (12.544,77 - 31.294,48)
		Gesamt ambulant**: 71.534,89	11.660.187,07 (6.652.744,77 - 16.596.094,48)
<p>* Die Spanne der Zusatzkosten für die GKV-Population ergibt sich aus den mittleren Fallkosten der DRG G26B (1739 Euro) für 93 Patienten (untere Spanne) bzw. 232 Patienten (obere Spanne).</p> <p>** Nicht alle laut Fachinformation notwendigen zusätzlichen Leistungen der Darvadstrocel-Anwendung sind auf Basis des EBM berechnungsfähig. Der hier benannte (Gesamt-)Betrag deckt demzufolge nicht alle zusätzlich notwendigen Leistungen ab.</p>			
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
11.660.187,07 - 11.921.657 (6.652.744,77 - 16.968.248)

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Komplexe perianale Fisteln bei Morbus Crohn	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	<u>Darvadstrocel</u> 71.400	11.638.200 (6.640.200 - 16.564.800)
			Zusätzlich notwendige Leistungen (DRG): 1.739	283.457* (161.727 - 403.448)
			Gesamt stationär: 73.139	11.921.657 (6.801.927 - 16.968.248)
			Zusätzlich notwendige Leistungen (EBM)**: 134,89	21.987,07 (12.544,77 - 31.294,48)
			Gesamt ambulant**: 71.534,89	11.660.187,07 (6.652.744,77 - 16.596.094,48)
* Die Spanne der Zusatzkosten für die GKV-Population ergibt sich aus den mittleren Fallkosten der DRG G26B (1739 Euro) für 93 Patienten (untere Spanne) bzw. 232 Patienten (obere Spanne).				
** Nicht alle laut Fachinformation notwendigen zusätzlichen Leistungen der Darvadstrocel-Anwendung sind auf Basis des EBM berechnungsfähig. Der hier benannte (Gesamt-)Betrag deckt demzufolge nicht alle zusätzlich notwendigen Leistungen ab.				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
11.660.187,07 - 11.921.657 (6.652.744,77 - 16.968.248)

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
Nicht zutreffend.					
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Eine Einzeldosis Darvadstrocel besteht aus 120 Millionen Zellen, verteilt auf 4 Durchstechflaschen. Der gesamte Inhalt der 4 Durchstechflaschen muss zur Behandlung von bis zu zwei internen und bis zu drei externen Fistelöffnungen verabreicht werden. Eine Dosisanpassung z.B. bei älteren Patienten oder solchen mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung, ist nicht erforderlich.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile oder Rinderserum.

Warnhinweise: Alofisel[®] kann Spuren von Benzylpenicillin und Streptomycin enthalten. Eine Lokalanästhesie wird nicht empfohlen. Die Anwendung von Wasserstoffperoxid, Methylenblau, Jodlösungen oder hypertonen Glucoselösungen in den Fistelgängen ist nicht erlaubt. Darvadstrocel ist nur für die intraläsionale Injektion indiziert. Darvadstrocel darf nicht mit einer Nadel verabreicht werden, die dünner als 22G ist. Da Darvadstrocel ein lebendes Stammzelltherapeutikum ist, kann es nicht sterilisiert werden. Es könnte daher potenziell infiziertes biologisches Material enthalten.

Wechselwirkungen: Klinisch relevante Konzentrationen gebräuchlicher Therapien für Morbus Crohn (Infliximab, Methotrexat und Azathioprin) ohne Beeinträchtigung (in vitro). Farbstoffe und Lokalanästhesie werden nicht empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: Keine Daten, Anwendung wird nicht empfohlen.

Darvadstrocel hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen: Die häufigsten unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse waren Analabszess (Darvadstrocel 19,4%; Kontrollgruppe 13,7%), Proktalgie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Darvadstrocel 14,6%; Kontrollgruppe 11,8%) und Analfistel (Darvadstrocel 10,7%; Kontrollgruppe 7,8%).

Tabelle 1-17: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Analabszess
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Proktalgie*
	Häufig	Analfistel
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Eingriffsbedingte Schmerzen*
*Reaktionen auf die Vorbereitung, die bis zu sieben Tage nach der Reinigung der Fistel zur Verabreichung der Behandlung auftraten.		

Überdosierung: Nicht berichtet.

Gemäß Annex IIb der Fachinformation handelt es sich bei Darvadstrocel um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung; Darvadstrocel sollte nur von Fachärzten verabreicht werden, die in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen erfahren sind. Laut der Anforderungen zur Risikominimierung (Annex IId der Fachinformation in Ergänzung des Risk-Management-Plans) wird medizinischen Fachkräften, die Darvadstrocel handhaben und verwenden, ein Schulungspaket zur Verfügung gestellt.

Aufgrund der indikationsspezifischen Notwendigkeit der interdisziplinären Behandlung der Patienten sowie zur Umsetzung der seitens der Zulassungsbehörden geforderten Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung sieht Takeda einen Direktvertrieb von Darvadstrocel ausschließlich an qualifizierte Anwenderzentren vor. Eine Bestellung darf nur von Einrichtungen durchgeführt werden, die vorab hinsichtlich der logistischen Besonderheiten des Alofisel®-Vertriebs geschult worden sind, denn die Dauer der Haltbarkeit beträgt nur 48 Stunden bei einer Lagerungstemperatur von 15-25 °C.

Qualifizierte Anwenderzentren erfüllen folgende Kriterien:

- 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.
- 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.