

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Darvadstrocel (Alofisel<sup>®</sup>)*

Takeda GmbH

**Modul 3 A**

*Komplexe perianale Fisteln  
bei Morbus Crohn*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	56
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	56
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	73
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	74
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	78
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	79
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	80
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	80
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	88
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	89
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	89
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	101
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	105
Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	106

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Zahlen zur Inzidenz des Morbus Crohn in Deutschland.....	30
Tabelle 3-2: Zahlen zur Prävalenz des Morbus Crohn in Deutschland.....	31
Tabelle 3-3: Administrative Prävalenz des Morbus Crohn basierend auf GKV-Daten.....	32
Tabelle 3-4: Schätzung der Inzidenzentwicklung des Morbus Crohn bis 2023.....	34
Tabelle 3-5: Schätzung der Entwicklung der standardisierten Prävalenz des Morbus Crohn bis 2023 .....	35
Tabelle 3-6: Schätzung der Fallzahl-Entwicklung Morbus Crohn ( $\geq 18$ Jahre) in Deutschland bis 2023 .....	36
Tabelle 3-7: Schätzung der Fallzahl-Entwicklung Morbus Crohn ( $\geq 18$ Jahre) mit perianalen Fisteln in Deutschland bis 2023.....	37
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	38
Tabelle 3-9: Auszug OPS-Katalog 2015: Prozeduren im Rahmen eines plastischen Verschlusses von perianalen Fisteln* .....	44
Tabelle 3-10: Fallzahlen potenzieller Fistel-verschließender Prozeduren bei Patienten mit Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln (N=58) innerhalb der BKK-Routinedatenanalyse, Datenstand 2015.....	46
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	61
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit (DRG).....	65
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit (EBM).....	66
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	72
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	73

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der erwarteten Versorgungsanteile im Jahr 2018..... 77

Tabelle 3-22: Nebenwirkungen..... 86

Tabelle 3-23: Risiko-minimierenden Maßnahmen je Sicherheitsbedenken ..... 90

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schematische Darstellung der Anatomie der perianalen Region.....	14
Abbildung 2: Fistelklassifikationen, Parks-Klassifikation (1–4), Klassifikation hohe/tiefe Fisteln (5–8) .....	14
Abbildung 3: Verteilung der 210.797 GKV-Patienten mit Morbus Crohn ( $\geq 18$ Jahre) nach Altersgruppen und Geschlecht, Datenstand 2015.....	32
Abbildung 4: Verteilung der 7.103 GKV-Patienten mit Morbus Crohn ( $\geq 18$ Jahre) und Diagnose Anal-, Rektal- oder Anorektalfistel nach Altersgruppen und Geschlecht, Datenstand 2015.....	33
Abbildung 5: Zusammenfassung der Quantifizierung der Darvadstrocel-Zielpopulation.....	47
Abbildung 6: Fallkosten der DRG G26B unter Zuordnung zu den verschiedenen Kostenbereichen .....	67

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGA	American Gastroenterological Association
AMG	Arzneimittelgesetz
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AOP	Ambulantes Operieren und stationersetzende Eingriffe im Krankenhaus
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BKK	Betriebskrankenkasse
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
COMP	Ausschuss für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (committee of orphan medicinal products)
DDD	Defined Daily Dose
DRG	Fallgruppenpauschale (Diagnosis-Related Group)
DSA	Spender-spezifische Antikörper (donor-specific antibodies)
eASC	Expandierte adipöse Stammzellen (expanded adipose stem cells)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECCO	Europäische Crohn und Colitis Organisation (European Crohn's and Colitis Organisation)
EPAR	European Public Assessment Report
ESCP	Europäischen Gesellschaft für Koloproktologie (European Society of Coloproctology)
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HCP	Angehöriger eines Gesundheitsberufs (healthcare professional)
IC	Colitis indeterminata
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IFN- $\gamma$	Interferon-gamma
IU	International Unit

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
LIFT	Ligatur des intersphinkteren Fisteltrakts (ligation of the intersphincteric fistulous tract)
MRT	Magnetresonanztomographie
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Das laut Fachinformation zugelassene Anwendungsgebiet von Darvadstrocel umfasst die 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 (1).

Bei Darvadstrocel handelt es sich um die erste zugelassene allogene Stammzelltherapie zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem luminalen Morbus Crohn. Die gezielte, lokale Darvadstrocel-Therapie der komplexen perianalen Fistel bietet betroffenen Patienten erstmals eine medikamentöse Therapieoption mit kurativem Ansatz.

Darvadstrocel wird im Rahmen eines singulären minimalinvasiven Eingriffs durch einen vorab geschulten Chirurgen präzise in die Fistel intraläsional injiziert, zur gezielten Behandlung der perianalen Fistel als persistierende Komplikation bei Patienten mit zugrundeliegendem Morbus Crohn.

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 das Komitee für seltene Erkrankungen (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der Europäischen Arzneimittelagentur den Status eines Arzneimittels für die Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug, EU/3/09/667) erhalten, der am 18. Januar 2018 durch das COMP bestätigt wurde (2-4).

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 (5, 6).

Die Zulassung 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 aktiven Kontrolle untersucht wurde (7). Die Behandlungsarme unterschieden sich in der Studienmedikation, der intraläsionalen Injektion von Darvadstrocel oder Kochsalzlösung. Bei Verabreichung der Studienmedikation wurde zudem eine vorbereitende chirurgische Prozedur durchgeführt, bestehend aus einer Kürettage der Fistelgänge und einem Verschluss der inneren Fistelöffnung(en) per Naht, die per Protokoll standardisiert und in beiden Behandlungsarmen identisch war. Gruppenunterschiede sind demnach auf die medikamentöse Komponente der Behandlung zurückzuführen, Darvadstrocel bzw. Kochsalzlösung.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Darvadstrocel wird daher gegenüber der in der Pivotalstudie ADMIRE-CD untersuchten aktiven Kontroll-Intervention dargestellt.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Wirkstoff Darvadstrocel (Cx601) hat am 06.04.2017 stattgefunden (Beratungsanforderung 2017-B-011) (8).

Im vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Darvadstrocel entsprechend § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gegenüber dem Komparator der zulassungsbegründenden Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302) dargestellt (5, 6).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Zur Erstellung von Abschnitt 3.1 wurden die relevanten Gesetzestexte und Zulassungsdokumente herangezogen. Es wurden keine weiteren Recherchen durchgeführt.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Takeda. Fachinformation Alofisel 5 Millionen Zellen/ml Injektionssuspension - Stand: Mai 2018. 2018.
2. COMP. Public summary of opinion on orphan designation - Expanded human allogeneic mesenchymal adult stem cells extracted from adipose tissue for the treatment of anal fistula. 2013.
3. COMP. Orphan Maintenance Assessment Report - Alofisel (Expanded human allogeneic mesenchymal adult stem cells extracted from adipose tissue). 2018.
4. EU. VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES - vom 16. Dezember 1999 - über Arzneimittel für seltene Leiden. 2000. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1460553489967&uri=CELEX:32000R0141>.
5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. 1988.
6. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - in Kraft getreten am 12. April 2018. 2018. 14.06.2017. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
7. TIGENIX. Clinical Study Protocol No. Cx601-0302 - Final Protocol Version 7.0 - A phase III, randomised, double blind, parallel group, placebo controlled, multicentre study to assess efficacy and safety of expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of perianal fistulising Crohn's disease over a period of 24 weeks and an extended follow-up period up to 104 weeks. ADMIRE-CD study. 2016.
8. G-BA. Niederschrift (Finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-011. 2017.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die Zielpopulation von Darvadstrocel umfasst erwachsene Patienten mit komplexen perianalen Fisteln bei zugrundeliegendem nichtaktivem/gering aktivem luminalen Morbus Crohn, deren Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben (1).

Bei Darvadstrocel handelt es sich um die erste zugelassene allogene Stammzelltherapie zur Behandlung von komplexen perianaler Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem luminalen Morbus Crohn. Die gezielte, lokale Darvadstrocel-Therapie der komplexen perianalen Fistel bietet betroffenen Patienten erstmals eine medikamentöse Therapieoption mit kurativem Ansatz.

Darvadstrocel wird im Rahmen eines singulären minimalinvasiven Eingriffs durch einen vorab geschulten Chirurgen präzise in die Fistel intraläsional injiziert, zur gezielten Behandlung der perianalen Fistel als persistierende Komplikation bei Patienten mit zugrundeliegendem Morbus Crohn.

Darvadstrocel ist explizit für die Behandlung der komplexen perianalen Fisteln bei Morbus Crohn-Patienten zugelassen, nicht für die Behandlung eines fistulierenden Morbus Crohn. Nachfolgend wird spezifisch das Krankheitsbild der komplexen perianalen Fisteln beschrieben und anschließend auf spezifische Faktoren eines zugrundeliegenden Morbus Crohn eingegangen.

Eine Fistel ist eine anatomisch anormale, röhrenförmige Verbindung oder ein Gangsystem zwischen Organen oder Gefäßen, die normalerweise nicht verbunden sind. Eine Fistel kann aber auch von einem Hohlorgan aus (in diesem Falle dem entzündeten Darm) blind außerhalb des Lumens enden und birgt dann die Gefahr der Abszessentstehung. Eine perianale Fistel ist eine Verbindung zwischen dem Analkanal oder dem Rektum und der Hautoberfläche in Anusnähe. Perianale Fisteln können multiple innere und äußere Öffnungen haben oder sogar verzweigte Gangsysteme bilden.

Das anale Fistelleiden ist mit einem geschätzten Auftreten von 12,3 pro 100.000 Männern und 8,6 pro 100.000 Frauen ein häufiges Krankheitsbild (2). Allgemein unterscheidet man bei Analfisteln zwischen kryptoglandulären Fisteln (ca. 90–95 % der Analfisteln), Fisteln bei Morbus Crohn (ca. 1,5 %) und traumatischen Fisteln (ca. 3,5 %) (3).

Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) bildet perianale Fisteln unter den relevanten ICD-10-GM-Codes K60.3 Analfistel, K60.4 Rektalfistel oder K60.5 Anorektalfistel ab. Es erfolgt im ICD-10-GM keine Unterscheidung nach Art der perianalen Fistel oder Fistelanatomie, also ob eine einfache oder komplexe perianale Fistel vorliegt.

Die erste Klassifikation der Analfisteln wurde von Parks et al. veröffentlicht und orientierte sich am Verlauf des Fistelgangs (Abbildung 2, Verlauf 1-4) (3, 4). Die Klassifikation nach Parks unterscheidet nach anatomischer Lagebeziehung / Lokalisation der Fistel zwischen oberflächlichen, intersphinktären, transsphinktären, suprasphinktären und extrasphinktären Fisteln (4).

Die Klassifikation der American Gastroenterological Association (AGA) unterscheidet zwischen einfachen und komplexen Fisteln (5). Nach diesem Schema werden tief liegende Fisteln (interne Öffnung unterhalb der Linea dentata, mit tief liegend intersphinktärem oder transsphinktärem bzw. superfiziell Verlauf) mit einer einzelnen externen Öffnung, ohne Schmerzen oder auf einen Abszess hindeutenden Ausfluss als einfach klassifiziert. Darüber hinaus dürfen Patienten mit einer einfachen Fistel keine Anzeichen einer anorektalen Strikturen aufweisen. Die AGA definiert komplexe Fisteln als hoch liegend (interne Öffnung auf oder über der Linea dentata mit hohem intersphinktärem oder transsphinktärem oder extrasphinktärem oder suprasphinktärem Verlauf), mit einer oder mehreren externen Öffnungen. Komplexe Fisteln können mit Schmerzen, Sekretabsonderung und/oder aktiver rektaler Erkrankung assoziiert sein. Fisteln mit rektovaginalem Verlauf oder anorektaler Strikturen sind per AGA Definition immer komplex.

Insgesamt ist heute die Einteilung der Analfisteln in tiefe (oberflächliche, einfache) und hohe (komplexe) Fisteln anerkannt (3, 5): Bei tiefen Fisteln ist nur das distale Drittel des analen Sphinkterkomplexes, bei hohen dessen mittleres und/oder oberes Drittel involviert (3).

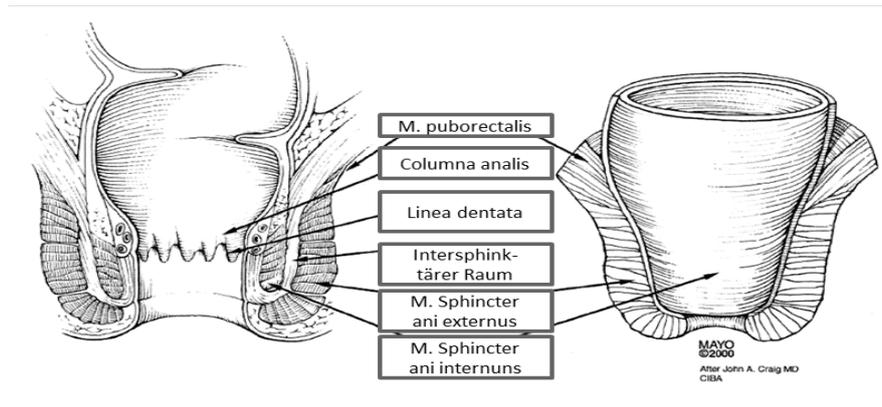


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Anatomie der perianalen Region

Referenz und Bildquelle: (5)

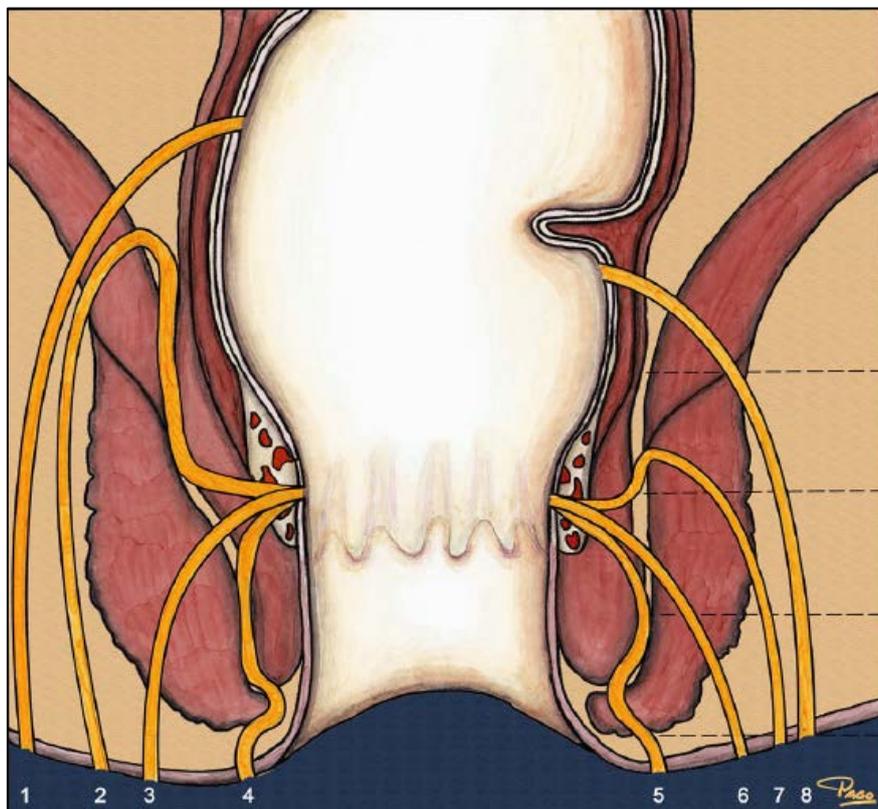


Abbildung 2: Fistelklassifikationen, Parks-Klassifikation (1–4), Klassifikation hohe/tiefe Fisteln (5–8)

Erläuterung der Nummerierung: 1) extrasphink-tär, 2) suprasphink-tär, 3) transsphink-tär, 4) intersphink-tär, 5) tief, 6-8) hoch

Referenz und Bildquelle: (3)

Die Unterscheidung zwischen einfachen und komplexen Fisteln ist relevant für das klinische Management der betroffenen Patienten und hat auch einen Einfluss auf den Ausgang einer

Therapie: Einfache Fisteln sprechen besser auf verfügbare Therapien an, während komplexe Fisteln unter medikamentöser Therapie schlechter heilen (6) und chirurgische Prozeduren zu Stuhlinkontinenz führen können.

Die Anwendung von Darvadstrocel kommt nur bei Vorliegen einer komplexen perianalen Fistel in Betracht bei Patienten mit Morbus Crohn, wenn die luminale Entzündung des zugrundeliegenden Morbus Crohn durch den Einsatz konventioneller oder biologischer Immunsuppressiva erfolgreich unter Kontrolle gebracht oder reduziert werden konnte, die komplexe perianale Fistel jedoch nicht auf diese Behandlung angesprochen hat, also immer noch offen ist und sezerniert (1).

Zur initialen Diagnosestellung perianaler Fisteln bedarf es einer ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung (Proktoskopie) (7). Zur genaueren Untersuchung und Klassifikation der Fistel(n) kann eine Untersuchung unter Narkose, sowie bildgebende Verfahren wie Magnetresonanztomographie (MRT) und der endoskopische anorektale Ultraschall eingesetzt werden. Die drei Verfahren sind in Bezug auf die anatomische Diagnostik einer Fistel ebenbürtig, eine Kombination von zwei der drei Verfahren erlaubt jedoch eine Steigerung der Rate korrekter Diagnosen der Fistelanatomie auf annähernd 100% und empfiehlt sich daher in der klinischen Praxis (7, 8).

#### *Symptome und natürlicher Verlauf der perianalen Fisteln*

Grundsätzlich sind perianale Fisteln benigne Erkrankungen, die in etwa 40% der Fälle spontan im Verlauf mehrerer Jahre abheilen können. Eine spontane Heilung ist insbesondere bei Fisteln mit oberflächlichem oder intersphinktärem Verlauf, also einfachen Fisteln, möglich (9). Komplexe perianale Fisteln haben generell eine schlechtere Prognose, primär aufgrund der Lagebeziehung zum Schließmuskel.

Perianale Fisteln sind häufig durch die chronische Sekretion von Blut, Eiter und/oder Stuhl gekennzeichnet. Durch die permanente mikrobielle Belastung besteht insbesondere bei komplexen Fisteln ein hohes Risiko für die wiederholte Ausbildung von Abszessen und die Entgleisung bis hin zur Sepsis. Perianale Schmerzen deuten dabei fast immer auf ein akutes Abszessgeschehen hin (10). Bei einem Abszess treten Schmerzen und Schwellungsgefühl bereits in Ruhe auf, ggf. mit allgemeinem Krankheitsgefühl und Fieber, was typisch für einen Eiterherd ist. Eine belastungs- oder bewegungsabhängige Verstärkung ist Teil der Schmerzsymptomatik. Im Unterschied dazu ist die Symptomatik der nicht abszedierenden Fistel v.a. durch Sekretion gekennzeichnet.

Insbesondere bei komplexen Fisteln ist die Spaltung eines Abszesses oder das Entfernen der gesamten Fistel aufgrund der Beteiligung anatomisch höher gelegener Anteile des Sphinktermuskels nicht möglich, ohne den Patienten einem hohen Risiko für eine bleibende Schädigung der Schließmuskelfunktion auszusetzen. Die Ableitung von Sekret durch eine Fadeneinlage steht daher im Vordergrund der initialen therapeutischen Maßnahmen. Eine Fistel heilt mit liegendem Drainagefaden allerdings nicht ab. Das Entfernen der

Fadendrainage geht jedoch mit einem erneuten Risiko für Abszesse und septische Komplikationen einher. Damit werden wiederholte chirurgische Interventionen am Fistelgang nötig, die bei jedem Eingriff das Risiko einer Verletzung des Schließmuskels bergen. Bei bestehender Grunderkrankung Morbus Crohn wird die Ausheilung der komplexen perianalen Fistel zusätzlich durch die chronische, häufig schubförmig verlaufende luminale Entzündung erschwert, insbesondere bei Vorliegen einer rektalen Entzündung. Die Heilungschancen für komplexe perianale Fisteln bei gleichzeitigem Vorliegen eines Morbus Crohn sind daher ungünstig, und das Risiko für einen komplizierten Verlauf ist umso höher.

Bei progredientem Verlauf der Fistelerkrankung muss etwa bei jedem fünften Patienten eine Proktomie mit Anlage eines Enterostomas durchgeführt werden (7, 11-13). Bislang existieren keine Therapieoptionen für komplexe perianale Fisteln, die zuverlässig und dauerhaft zur Abheilung führen. Die Therapie perianaler Fisteln wird daher als oft frustrierend beschrieben, mit Rezidivraten von bis zu 48% nach einem Jahr und 59% nach zwei Jahren (7).

Zudem kann es bei Fisteln, die über Jahre hinweg bestehen, in seltenen Fällen zur malignen Entartung und Bildung von einem Plattenepithel- oder Adenokarzinomen kommen. Die Behandlung umfasst in der Regel eine abdomino-perineale Rektumexstirpation (Komplettentfernung von Rektum und Schließmuskel) mit dauerhaftem endständigen Kolostoma. Die Erkrankung an einem Fistelkarzinom hat eine ungünstige Prognose (7, 14-16).

Über die geschilderten Risiken der rezidivierenden Abszedierung, septischer Komplikationen, iatrogenen Schließmuskelschädigungen durch wiederholte chirurgische Interventionen oder maligner Entartung hinaus ist das perianale Fistelleiden für betroffene Patienten subjektiv sehr belastend. Die Absonderung von Sekreten, Blut oder Eiter stellt beim nicht akut abszedierenden perianalen Fistelleiden die Kernsymptomatik der Erkrankung dar. Diese Sekrete sind oftmals übelriechend und im Tagesablauf der Patienten allzeit präsent; teilweise gehen sie mit beeinträchtigenden Ekzemen im Analbereich einher.

Je nach Schamgefühl der Patienten kann diese Kernsymptomatik auch zur sozialen Isolation der betroffenen Patienten führen oder zu Störungen des Sexuallebens bis hin zur und sexuelle Abstinenz (7, 17, 18). Perianale Fisteln führen insgesamt zu einer Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Patienten (7, 19-23).

### *Grunderkrankung Morbus Crohn*

Morbus Crohn ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED), die erstmals 1932 von dem New Yorker Arzt Burrill B. Crohn und seinen Kollegen Leon Ginzburg und Gordon D. Oppenheimer beschrieben wurde (24). Es handelt sich um eine transmurale, also alle Schichten der Darmwand betreffende, entzündliche Erkrankung, die den gesamten Verdauungstrakt von der Mundhöhle bis zum Anus betreffen kann (25), wobei häufig

verschiedene Teile des Gastrointestinaltrakts diskontinuierlich befallen sind. Die höchste altersspezifische Inzidenz liegt im dritten Lebensjahrzehnt, das mediane Erkrankungsalter bei 33 Jahren (10, 26). Es erkranken häufig junge Menschen, die in Ermangelung kurativer Therapieoptionen oft lebenslang betroffen bleiben. Zudem tritt die Erstmanifestation häufig in "sensiblen" Lebensphasen auf, d.h. zu Zeitpunkten der Ausbildung oder Familiengründung.

Morbus Crohn manifestiert sich in vielfältigen Symptomen, die häufig Durchfall für mehr als sechs Wochen sowie abdominelle Schmerzen und Gewichtsverlust beinhalten. Hinzukommen können ein allgemeines Krankheitsgefühl oder Fieber sowie Blut- oder Schleimabgang und Darmverschluss (27). Die Erkrankung nimmt häufig einen schubförmigen Verlauf, wobei sich Phasen des akuten Schubes mit Phasen der Remission abwechseln (28). Im Verlauf der Erkrankung können Komplikationen in Form von Strikturen, Abszessen und Fisteln auftreten. Des Weiteren können extraintestinale Manifestationen sowie assoziierte Autoimmunerkrankungen Teil der Erkrankung sein (29).

Morbus Crohn kann mit verschiedenen Fistelformen assoziiert sein, es treten unter anderem entero-enterische, enterokutane, rektovaginale und perianale Fisteln auf, wobei perianale Fisteln die häufigste Unterform darstellen (6). Das größte Risiko für einen perianal fistulierenden Verlauf besteht bei Krankheitsaktivität im Kolon, insbesondere im Rektum. Das Risiko, eine perianale Fistel auszubilden, scheint sich mit fortlaufender Erkrankungsdauer des zugrundeliegenden Morbus Crohn zu erhöhen; Literaturquellen weisen eine kumulative Häufigkeit von 21% nach 10 Jahren und 26% nach 20 Jahren Krankheitsdauer aus (6, 7, 13).

### *Pathogenese*

Die Pathogenese Morbus Crohn-assoziiierter perianaler Fisteln ist nicht geklärt. Die transmurale Entzündung bei Morbus Crohn begünstigt die Entstehung von Abszessen und Fisteln. Zwei grundlegende Mechanismen der Fistelgenese werden in der Literatur als mögliche Entstehungswege beschrieben:

1. der erste postulierte Mechanismus basiert auf einer andauernden mechanischen Belastung eines Geschwürs durch den den Analkanal passierenden Stuhl. Dieser erweitert das Geschwür und eine Fistel entsteht (30); ein erhöhtes Risiko besteht vor Stenosen, da hier ein besonders hoher Druck entsteht.
2. Der zweite postulierte Mechanismus schlägt eine Fistelentstehung aus einer Infektion oder einem Abszess einer Analdrüse innerhalb der Analkrypten vor (4).

Beiden Mechanismen gemeinsam ist die aufgrund des Morbus Crohn gestörte Heilung der Läsion. Eine mit Morbus Crohn assoziierte Reduktion des Migrationspotenzials der Fibroblasten der Lamina propria des Kolons könnte hieran beteiligt sein (17).

Bei lang andauernder Entzündung kommt es zur Einwanderung intestinaler Epithelzellen in die entstehende Fistel. In etwa einem Viertel der Fälle von perianalen Fisteln werden die

Innenwände von Epithelzellen ausgekleidet. In den übrigen etwa drei Vierteln findet eine Epithel-zu-Mesenchym-Transformation der intestinalen Epithelzellen statt, die nach Abschluss der Transformation in intestinale Myofibroblasten als Transitionszellen bezeichnet werden und epitheliale sowie mesenchymale Marker exprimieren. Wie die nicht-transformierten Epithelzellen, kleiden die Transitionszellen die Innenwände der Fisteln aus und könnten für die strukturelle Stabilität der Fistel verantwortlich sein (7, 31-35).

Eine bakterielle Beteiligung am Krankheitsgeschehen bei Morbus Crohn-assoziierten perianalen Fisteln erscheint wahrscheinlich, aufgrund der – wenn auch begrenzten – Wirksamkeit antibakterieller Maßnahmen, wie einer Antibiotikatherapie und der Vermeidung von Kontamination durch Stuhl z.B. durch Trockenlegung der perianalen Region mittels Deviationsstoma. Bislang haben jedoch nur wenige Studien Veränderungen des Mikrobioms bei Morbus Crohn-assoziierten perianalen Fisteln untersucht. Es ist daher unklar, ob ein bakterieller Einfluss in Bezug auf die Entstehung der Fisteln primärer oder sekundärer Natur ist (36, 37).

#### *Risikofaktoren*

In einer populationsbasierten Untersuchung in Neuseeland waren Morbus Crohn-Patienten mit perianaler Beteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose im Mittel 8,1 Jahre jünger als Patienten ohne perianale Beteiligung (mittleres Alter zum Zeitpunkt der Diagnose mit perianaler Beteiligung 30 Jahre, ohne perianale Beteiligung 38,1 Jahre), mit einer signifikant längeren Dauer der Erkrankung (38). Geschlecht, ethnischer Hintergrund und Raucher-Status waren nicht mit der perianalen Manifestation assoziiert (38). Eine Untersuchung in den Vereinigten Staaten zeigte eine Korrelation zwischen dem Raucher-Status und dem Auftreten von Abszessen und Fisteln, so dass eine valide Einschätzung dieses Zusammenhangs schwierig erscheint (39). Das im Vergleich zur Gesamt-Morbus Crohn-Population geringere Alter bei Erstdiagnose wurde sowohl in populationsbasierten Untersuchungen als auch in Referenzzentrumsstudien beobachtet (40-44).

#### *Behandlung komplexer perianaler Fisteln bei Morbus Crohn*

Bei der Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei gleichzeitigem Vorliegen eines Morbus Crohn spielt die Diagnostik im Hinblick auf die Wahl der angemessenen Therapie eine entscheidende Rolle. Die Diagnostik sowie die Wahl der geeigneten Therapie sollte patientenindividuell im Rahmen einer interdisziplinären Betreuung und Verlaufskontrolle gemeinsam von gastroenterologischer und chirurgischer/koloproktologischer Seite entschieden werden (8, 10).

Die Primärtherapie sollte eine chirurgische Drainage evtl. vorhandener Abszesse beinhalten (8, 10, 12). Um ein Rezidiv des Abszesses zu verhindern wird meist ein Faden (Seton) eingelegt, der einen Abfluss durch die Fistel (die den Abszess gefüttert hat) gewährleistet. Erst wenn das Risiko eines neuen Abszesses z.B. durch eine Fadeneinlage minimiert wurde,

sollte eine immunsuppressive Therapie, ggf. kombiniert mit einer antibiotischen Therapie, eingeleitet werden (10). Der optimale Zeitpunkt zur Entfernung der Fadendrainage ist nicht einheitlich definiert und hängt neben patientenindividuellen Faktoren unter anderem von der nachfolgenden Therapie ab – eine frühe Entfernung kann zu wiederkehrender Abszessbildung führen, ein Verbleib des Fadens verhindert jedoch eine komplette Heilung der Fistel (8, 12).

Im Anschluss an die initiale Behandlung sollte bei hoher Krankheitsaktivität des Morbus Crohn eine Behandlung mit einem Tumornekrosefaktor alpha- (TNF- $\alpha$ -) Antikörper, gegebenenfalls in Kombination mit konventionellen Immunsuppressiva, eingeleitet werden. Dieses Vorgehen dient zum einen der Remissions-induzierenden Behandlung des zugrundeliegenden Morbus Crohn, zum anderen wird durch die systemische immunsuppressive Behandlung auch eine positive Beeinflussung des perianalen Fistelleidens angestrebt. Die zugrundeliegende Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT, randomized controlled trial) hinsichtlich der Fistelheilung ist jedoch für nahezu alle Morbus Crohn-Medikationen marginal und nicht belastbar. Einzig für Infliximab liegt relevante Evidenz vor für die Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung bei erwachsenen Patienten, die auf konventionelle Behandlung (einschließlich Antibiotika, Drainage und immunsuppressiver Therapie) nicht angesprochen haben (8, 10, 45, 46).

Als Erhaltungstherapie im Anschluss an die Primärtherapie (oder einer späteren erfolgreichen Therapielinie) können Immunsuppressiva, TNF- $\alpha$ -Antikörper, eine vorübergehende Fadendrainage oder eine Kombination dieser Therapieformen zur Anwendung kommen (8). Bei fehlendem bzw. unzureichendem Ansprechen auf die Primärtherapie oder rekurrierender Erkrankung kann eine Behandlung mit einem TNF- $\alpha$ -Antikörper mit erhöhter Dosis fortgesetzt werden. Neueste Erkenntnisse weisen darauf hin, dass höhere Trough-Level bei einem fistulierenden Verlauf des Morbus Crohn mit einem besseren Behandlungsergebnis einhergehen (15,8  $\mu\text{g/ml}$  vs. 4,4  $\mu\text{g/ml}$ ) (47). Alle hierbei zum Einsatz kommenden Wirkstoffe haben die Kontrolle des zugrundeliegenden Morbus Crohn einschließlich der rektalen Entzündungsaktivität zum primären Therapieziel, und sollen eine erneute entzündungsbedingte Penetration der Darmwand im Rektum vermeiden.

Bei unzureichender Wirkung einer medikamentösen Therapie können chirurgische Verfahren zum plastischen Fistelverschluss durchgeführt werden, wenn die lumenale Entzündungsaktivität des Morbus Crohn gut kontrolliert ist obwohl auch bei einem operativen Verschluss unter optimaler Therapie eine hohe Rezidivgefahr besteht (7, 12). Für diese Patienten sind die Empfehlungen der S3-Leitlinie Morbus Crohn, Empfehlung 6-10, zu beachten, wonach nur bei kontrollierter Entzündung im Enddarm die Durchführung eines plastischen Fistelverschlusses (Evidenzgrad IV,  $\uparrow$ , starker Konsens) bei komplexen und inaktivierten Fisteln (in der Regel durch eine Fadendrainage) sinnvoll ist (10). Auch der gemeinsame Konsens der Europäischen Crohn und Colitis Organisation (ECCO) und der Europäischen Gesellschaft für Koloproktologie (ESCP) benennt die Indikation zu einem Fistel-verschließenden Eingriff bei Morbus Crohn für symptomatische Patienten ohne begleitende Abszesse, mit medizinisch kontrollierter Proktitis und bevorzugt bei anatomisch definiertem Fisteltrakt (Empfehlung 5A) (48). Dabei kommen zahlreiche Verfahren für

verschiedene Fisteltypen (z. B. einfach vs. komplex, verschiedene Fistel-Ätiologie) oder verschiedene Behandlungsstufen in Betracht, darunter minimalinvasive Techniken wie Fibrinkleber oder der Analfistel-Plug sowie andere, nicht minimalinvasive chirurgische Therapieansätze wie die mukosale Verschiebelappenplastik oder die Ligatur des intersphinkterischen Fisteltrakts (LIFT, ligation of the intersphincteric fistulous tract). Für die Vielzahl verschiedener chirurgischer Behandlungsansätze liegen keine schlüssigen Daten zur vergleichenden Wirksamkeit vor, weshalb Chirurgen / Koloproktologen bei der patientenindividuellen Entscheidung für ein bestimmtes Verfahren diverse Faktoren berücksichtigen, darunter neben der Komplexität der Fistel auch den Grad des Erhalts des umgebenden Gewebes. Es besteht kein Leitlinien-Konsens, welchem chirurgischen Verfahren bei welchen Gegebenheiten der Vorzug zu geben ist (49).

Bei fehlendem Ansprechen auf medikamentöse Therapien bzw. operative Maßnahmen und/oder stark eingeschränkter Lebensqualität kann ein Deviationsstoma gelegt werden, um die perianale Region trockenzulegen. Bei persistierendem Therapieversagen und hoher Krankheitsaktivität stellt die Prokterektomie mit Anlage eines terminalen Stomas das letzte verfügbare Instrument dar (8, 10).

#### *Beschreibung der Darvadstrocel-Zielpopulation*

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 (1).

Die Zielpopulation von Darvadstrocel umfasst Patienten, die sowohl an komplexen perianalen Fisteln als auch an Morbus Crohn leiden. Die Patienten der Zielpopulation müssen gemäß Fachinformation ein unzureichendes Ansprechen auf mindestens eine vorangegangene konventionelle oder biologische Therapie aufweisen. Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen (8, 10), wonach im Anschluss an die chirurgische Fistelsanierung und Drainage die Behandlung mit einem TNF- $\alpha$ -Antikörper empfohlen wird, die gemäß Zulassung wiederum ein Nichtansprechen auf eine konventionelle immunsuppressive Therapie voraussetzt (45), müssen die Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel refraktär auf verfügbare medikamentöse Therapien sein.

Darvadstrocel ist daher in jener spezifischen Therapiesituation indiziert, in der die luminale Aktivität der chronisch-entzündlichen Grunderkrankung erfolgreich auf eine geringe oder ausbleibende Entzündungsaktivität reduziert worden ist, z. B. mit den verfügbaren immunsuppressiven Wirkstoffen zur Behandlung des Morbus Crohn, während das perianale Fistelleiden weiterhin besteht. Eine gezielte Therapie der medikamentös therapierefraktären komplexen perianalen Fisteln ist in dieser Situation indiziert.

Die spezifische Behandlung des medikamentös therapierefraktären Fistelleidens erfolgt in der aktuellen deutschen Versorgungsroutine chirurgisch/koloproktologisch. Die Patienten, für die

ein Fistel-verschließender chirurgischer Eingriff in Betracht kommt, unterscheiden sich untereinander hinsichtlich der Anatomie des Fisteltrakts, der Anzahl interner und externer Fistelöffnungen, Vernarbung des Anus und bezüglich der Kontinenz (48). Es besteht kein Konsens, welchem chirurgischen Verfahren bei welchen Gegebenheiten der Vorzug zu geben ist, so dass die Entscheidung für ein bestimmtes Verfahren patientenindividuell erfolgt (48, 49). Allen chirurgischen Fistel-Operationen, die auf einen Verschluss der komplexen perianalen Fistel abzielen, ist gemeinsam, dass sie erst bei Versagen von (allen) medikamentösen Therapien zum Einsatz kommen.

Darvadstrocel sollte nach der Vorbereitung der Fistel angewandt werden, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation (1), die eine Kürettage der Fistelgänge und einen Verschluss des inneren Ostiums beinhaltet. Für die Patienten der Zielpopulation sind demnach die Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie Morbus Crohn und des Europäischen ECCO-ESCP-Konsens‘ zu beachten, wonach nur bei kontrollierter Entzündung im Enddarm die Durchführung eines plastischen Fistelverschlusses sinnvoll ist (10, 48). Die gastroenterologische Einschätzung der Entzündungsaktivität ist für die chirurgische/koloproktologische Bewertung der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen demnach unerlässlich. Der interdisziplinären Betreuung der Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel kommt daher ein besonders hoher Stellenwert zu.

Zusammenfassend umfasst das Anwendungsgebiet von Darvadstrocel solche Patienten mit komplexen perianalen Fisteln und Morbus Crohn, die regelhaft interdisziplinär betreut werden und sich in einer sehr spezifischen Therapiesituation befinden, in der die komplexe perianale Fistel refraktär auf medikamentöse Behandlungen ist und persistiert, während die Remissions-induzierende Behandlung des Morbus Crohn erfolgreich war. Die Beurteilung der Eignung eines Patienten für die Behandlung mit Darvadstrocel stellt somit hohe Ansprüche an die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Gastroenterologe und Chirurg/Koloproktologe. Nur wenn die luminale Krankheitsaktivität langfristig stabil ist, kann die Entscheidung für die Durchführung einer therapeutischen Maßnahme, die mit einem plastischen Fistelverschluss einhergeht, getroffen werden. Und nur wenn die luminale Krankheitsaktivität auch stabil bleibt, kann der plastische Fistelverschluss mit einem dauerhaften Therapieerfolg einhergehen. Der Identifikation des richtigen Zeitpunktes im Krankheits- und Therapieverlauf des individuellen Patienten kommt dabei eine zentrale Bedeutung zu.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Perianale Fisteln sind häufig durch die chronische Sekretion von Blut, Eiter und/oder Stuhl gekennzeichnet. Durch die permanente mikrobielle Belastung besteht insbesondere bei komplexen Fisteln ein hohes Risiko für die wiederholte Ausbildung von Abszessen und die Entgleisung bis hin zur Sepsis. Perianale Schmerzen deuten dabei fast immer auf ein akutes Abszessgeschehen hin (10). Im Unterschied dazu ist die Symptomatik der nicht abszedierenden Fistel v.a. durch Sekretion gekennzeichnet.

Insbesondere bei komplexen Fisteln ist die Spaltung eines Abszesses oder das Entfernen der gesamten Fistel aufgrund der Beteiligung anatomisch höher gelegener Anteile des Sphinktermuskels nicht möglich, ohne den Patienten einem hohen Risiko für eine bleibende Schädigung der Schließmuskelfunktion auszusetzen. Die Ableitung von Sekret durch eine Fadeneinlage steht daher im Vordergrund der initialen therapeutischen Maßnahmen. Eine Fistel heilt mit liegendem Drainagefaden allerdings nicht ab. Das Entfernen der Fadendrainage geht jedoch mit einem erneuten Risiko für Abszesse und septische Komplikationen einher.

Auch nach Abheilung der behandelten komplexen Fistel(n) kommt es in etwa der Hälfte der Patienten binnen zwei Jahren zum Auftreten von Rezidiven und der erneuten Notwendigkeit einer Therapie (7). Insgesamt ist bei etwa einem Fünftel der Morbus Crohn-Patienten mit komplexen perianalen Fisteln eine Prokterektomie als chirurgische Ultima Ratio angezeigt (11, 12). Bislang existieren keine Therapieoptionen für komplexe perianale Fisteln, die zuverlässig und dauerhaft zur Abheilung führen. Die Therapie perianaler Fisteln wird daher als oft frustrierend beschrieben, mit Rezidivraten von bis zu 48% nach einem Jahr und 59% nach zwei Jahren (7).

Morbus Crohn ist als chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) durch eine lebenslang hohe Rezidivrate, auch in Bezug auf die luminale Entzündungsaktivität, gekennzeichnet. Bei bestehender Grunderkrankung Morbus Crohn wird die Ausheilung der komplexen perianalen Fistel zusätzlich durch die chronische, häufig schubförmig verlaufende luminale Entzündung erschwert, insbesondere bei Vorliegen einer rektalen Entzündung. Die Heilungschancen für komplexe perianale Fisteln bei gleichzeitigem Vorliegen eines Morbus Crohn sind daher ungünstig, und das Risiko für einen komplizierten Verlauf ist umso höher.

Eine lebenslange immunsuppressive Therapie zur Induktion und Erhaltung einer klinischen Remission, bezogen auf die luminale Entzündungsaktivität des zugrundeliegenden Morbus Crohn, ist in aller Regel für die Patienten erforderlich. Auch in der pivotalen klinischen Studie

ADMIRE-CD erhielten 78,7% der eingeschlossenen Patienten eine (konventionelle oder biologische) immunsuppressive Therapie. Dem Nebenwirkungsprofil kommt daher eine wesentliche Rolle in der Therapieentscheidung zu.

Dabei werden perianale Fisteln bei vorliegenden Morbus Crohn 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.

Nationale und internationale Leitlinien empfehlen für die Behandlung des perianal fistulierenden Morbus Crohn eine medikamentöse Erstlinientherapie mit TNF- $\alpha$ -Antikörpern (im Anschluss an die initiale Drainage und ggf. antibiotische Behandlung) (8, 10). Bei fehlendem bzw. unzureichendem Ansprechen auf die Primärtherapie oder rekurrender Erkrankung kann eine intensiviertere TNF- $\alpha$ -Antikörper Behandlung mit erhöhter Dosis fortgesetzt werden. Neueste Erkenntnisse weisen darauf hin, dass höhere Trough-Level bei einem fistulierenden Verlauf des Morbus Crohn mit einem besseren Behandlungsergebnis einhergehen (15,8  $\mu\text{g/ml}$  vs. 4,4  $\mu\text{g/ml}$ ) (47). Dies geht jedoch aufgrund der intensivierten systemischen Immunsuppression auch mit einem erhöhten Risiko für zum Teil schwere Nebenwirkungen einher. Es besteht für die regelhaft lebenslang immunsupprimierten Patienten ein therapeutischer Bedarf darin, durch eine medikamentöse Behandlung des perianalen Fistelleidens das Risiko für Nebenwirkungen nicht zusätzlich zu erhöhen.

Im Zuge eines chirurgischen Eingriffs in der Perianalregion besteht stets die Gefahr der permanenten Beschädigung des Schließmuskelapparates mit der Folge der Stuhlinkontinenz. Zudem sind bei Morbus Crohn-Patienten mit komplexen perianalen Fisteln aufgrund der immer wieder aufflammenden rektalen Entzündung, die wiederholt zu penetrierenden Episoden führen kann, in vielen Fällen wiederholte chirurgische Eingriffe notwendig (50). Daher ist es wichtig, die Schonung der Sphinktermuskulatur bei diesen Patienten besonders im Blick zu haben. Es besteht demnach ein hoher therapeutischer Bedarf an effektiven Behandlungsoptionen, die die Schließmuskelfunktion nicht gefährden.

Über die geschilderten Risiken der rezidivierenden Abszedierung, septischer Komplikationen, iatrogenen Schließmuskelschädigungen durch wiederholte chirurgische Interventionen oder maligner Entartung hinaus ist das perianale Fistelleiden für betroffene Patienten subjektiv sehr belastend. Die Absonderung von Sekreten, Blut oder Eiter stellt beim nicht akut abszedierenden perianalen Fistelleiden die Kernsymptomatik der Erkrankung dar. Diese Sekrete sind oftmals übelriechend und im Tagesablauf der Patienten allzeit präsent; teilweise gehen sie mit beeinträchtigenden Ekzemen im Analbereich einher.

Je nach Schamgefühl der Patienten kann diese Kernsymptomatik auch zur sozialen Isolation der betroffenen Patienten führen oder zu Störungen des Sexuallebens bis hin zur und sexuellen Abstinenz (7, 17, 18). Perianale Fisteln können insgesamt zu einer Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Patienten führen (7, 20-22, 51).

Im Folgenden wird zunächst die aktuelle Therapiesituation beschrieben, unter Bezugnahme auf verfügbare medikamentöse Therapieansätze und chirurgische Verfahren.

### ***Medikamentöse Behandlungsoptionen***

Perianale Fisteln bei vorliegendem Morbus Crohn werden derzeit nicht spezifisch medikamentös therapiert. Vielmehr werden die verfügbaren Wirkstoffe auch dann zur Behandlung des Morbus Crohn eingesetzt, wenn perianale Fisteln vorliegen, in der Hoffnung, dass diese Komplikation im Zuge der Remissionsinduktion des Morbus Crohn spontan abheilt.

Die Beurteilung der Effizienz und damit des therapeutischen Stellenwertes der Wirkstoffe zur Morbus Crohn-Behandlung in der spezifischen Fisteltherapie beruhen daher oftmals auf den Ergebnissen kleiner, zum Teil nicht-randomisierter Studien oder post-hoc analysierter Subgruppen. Nur für den TNF- $\alpha$ -Antikörper Infliximab liegt klinische Evidenz zur Fistelbehandlung aus RCT vor. Für Infliximab wurde ein Effekt auf die Fistelheilung sowohl in der Behandlung aktiver Fisteln, als auch in der Erhaltungstherapie gezeigt. Die Untersuchungen schlossen Patienten mit einfachen und komplexen Fisteln ein und waren nicht auf perianale Fisteln begrenzt. Für die Behandlung aktiver Fisteln wurde ein komplettes Ansprechen (definiert als keine aktiven Fisteln vorhanden) bei 46% der mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu 13% der Placebo behandelten Patienten beobachtet (46). In einer Untersuchung der Erhaltungstherapie zeigten 36% der Patienten, die ein Ansprechen auf die Behandlung mit Infliximab bis Woche 14 aufwiesen, ein komplettes Ansprechen zu Woche 54, im Vergleich zu 19% der Responder im Placebo-Arm (52).

Basierend auf diesen einzigen kontrollierten klinischen Daten zu medikamentösen Therapien sprechen demnach 54% der Patienten auch auf TNF- $\alpha$ -Antikörper nicht an, und bei denjenigen, die ansprachen, hielt der Therapieerfolg bei 67% nicht mal ein Jahr lang an.

### ***Chirurgische Therapieoptionen***

Für Patienten, bei denen die initiale kombinierte Therapie aus Drainage und antibiotischer Therapie sowie die medikamentöse Behandlung des Morbus Crohn nicht zu einer spontanen Abheilung der komplexen perianalen Fisteln geführt hat, das entzündliche Krankheitsgeschehen jedoch soweit abgeklungen ist oder unter Kontrolle gebracht wurde, dass ein chirurgischer Fistelverschluss möglich ist, stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung (48). Wie auch für die medikamentösen Therapien, gilt für die chirurgischen Verfahren, dass Aussagen zur Wirksamkeit und des therapeutischen Stellenwertes auf den Ergebnissen kleiner, häufig nicht-randomisierter Studien – meist retrospektive Fallserien ohne Vergleichsgruppe – beruhen. Die verfügbare Evidenz neigt zu einer Überschätzung der Wirksamkeit der untersuchten Verfahren. In der klinischen Praxis können die Erfolgsraten der zugrunde liegenden Studien häufig nicht reproduziert werden.

Es gibt keinen klaren Konsens oder einen allgemeingültigen Algorithmus, welches chirurgische Verfahren in welcher Situation optimal zum Einsatz kommen soll. Die Entscheidung für ein bestimmtes Verfahren wird in der Regel patientenindividuell getroffen, u.a. unter Berücksichtigung der Fistelanatomie und des Risikos für eine Beeinträchtigung der Schließmuskelfunktion (48). Kontinuierliche Fortschritte in der Koloproktologie und in der Medizintechnik bieten inzwischen zahlreiche, darunter auch minimalinvasive, chirurgische Verfahrensansätze. Jedoch werden auch für etablierte chirurgische Prozeduren wie den Endorektalen Verschiebelappen und die Injektion biologischer Kleber Misserfolgsraten von 30-60% beschrieben, und für neuere Techniken wie den Analfistel-Plug und LIFT zeigten sich im Langzeit-Follow-Up Rezidivraten von ca. 70-80% bzw. 30-60% (53), bei insgesamt annehmbarer jedoch nicht abschließend beurteilbarer interindividueller Schwankung der Durchführungsqualität.

#### *Endorektaler Mucosa-Verschiebelappen (Verschiebelappenplastik, endorectal mucosal advancement flap)*

Eine Verschiebelappenplastik verwendet endogenes Gewebe zum Verschluss der inneren Fistelöffnung(en). Die deutsche S3-Leitlinie bezeichnet die Verschiebelappenplastik unter den plastischen Fistelverschlüssen bei niedriger Evidenzlage als Methode der Wahl. Die Leitlinien gehen von einer Erfolgsrate im Langzeitverlauf über alle chirurgischen Verfahren von etwa 50-64% aus (10, 48). Obwohl dieses Verfahren den Sphinkter intakt lässt, wurde Inkontinenz in Folge der Prozedur beschrieben (12). Eine systematische Übersichtsarbeit untersuchte die Wirksamkeit des Verfahrens in Patienten mit Morbus Crohn-assoziierten und kryptoglandulären Fisteln. Von 35 eingeschlossenen Publikationen berichten lediglich 10 Ergebnisse von Patienten mit bestätigten Morbus Crohn-assoziierten Fisteln (n = 91 Patienten). Von diesen Studien waren drei prospektiv, jedoch keine randomisiert und kontrolliert, bei den restlichen handelt es sich um retrospektive Untersuchungen, meist Fallsammlungen mit einer großen Variabilität der Einschlusskriterien. Insgesamt machen acht Publikationen Angaben zur Erfolgsrate des Verfahrens, die zwischen 33,3% und 83,3% lag. Die systematische Übersichtsarbeit berichtet auch Inkontinenzraten, die bei den acht eingeschlossenen Studien in Folge des Eingriffs zwischen 0% und 28,6% lagen (54).

#### *Analfistel-Plug*

Ein Fistel-Plug ist ein porcines, intestinal submukosales, bioresorbierbares Xenotransplantat, welches mit dem Ziel des Fistelverschlusses unter Bewahrung der Kontinenz in den perianalen Fistelgang eingebracht wird (12). Die meisten Fisteln werden vor Einlage des Analfistel-Plugs über 6-8 Wochen mit einer Fadendrainage behandelt (48). Eine systematische Übersichtsarbeit berichtet eine Erfolgsquote von 58,3%, eine Rezidivrate von 13,6%, sowie ein Verlust des Plugs bei 3 von 10 Patienten (55). Wie auch für die Untersuchungen zum Verschiebelappen schließt diese systematische Übersichtsarbeit meist offene Fallserien mit sehr kleinen Fallzahlen ein (12 Studien, mit 1 bis 20 Patienten). Die in der systematischen Übersichtsarbeit berichtete Erfolgsquote scheint sich auch hier nicht in der Praxis zu bestätigen (7). Im Gegensatz zur Verschiebelappenplastik liegt jedoch ein RCT zu Wirksamkeit und Sicherheit von Analfistel-Plugs vor, die eine Erfolgsrate – definiert als

Abwesenheit sezernierender Fistelöffnungen nach 12 Wochen – von 31,5% im Verum-Arm und 23,1% im Kontroll-Arm berichtet, ohne das Signifikanzniveau zu erreichen (56).

#### *Weitere Verfahren*

Darüber hinaus werden in der chirurgischen Behandlung der Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel auch andere Verfahren zur Anwendung gebracht: Eine relativ neue Technik des operativen Fistelverschlusses ist die Ligatur des intersphinkteren Fisteltrakts, LIFT. Bei diesem Verfahren wird die äußere Fistelöffnung reseziert, der Fisteltrakt durch einen zusätzlichen Hautschnitt mit intersphinkterem Zugang ligiert und die innere Fistelöffnung verschlossen (7). Eine Studie bei 15 Morbus Crohn-Patienten konnte eine Erfolgsquote von 67% zeigen (57). Die Applikation von Fibrinkleber ist eine Methode mit einer geringeren Erfolgsquote als bei den zuvor genannten Verfahren, aber auch einer äußerst geringen Komplikationsrate. Eine randomisierte Studie konnte eine Erfolgsquote des Verfahrens nach 8 Wochen von 38% im Vergleich zu 16% unter Placebo zeigen; nach längerer Nachbeobachtung waren jedoch nur noch 20% in klinischer Remission (58). Eine weitere prospektive, randomisierte Studie konnte kein verbessertes Ergebnis zeigen, wenn Fibrinkleber zusätzlich zu einer Verschiebelappenplastik eingesetzt wurde (59). Eine wesentlich invasivere Methode stellt die Fistulotomie oder Fistulektomie mit primärer Sphinkter-Rekonstruktion dar. Dieses Verfahren ist nicht sphinkterschonend; vielmehr wird der Schließmuskel bewusst im Rahmen der chirurgischen Fistelentfernung durchtrennt, um ihn anschließend mittels einer Sphinkterplastik zu rekonstruieren. Eine systematische Übersichtsarbeit, die 14 Studien überwiegend geringer Evidenzgüte einschloss, berichtete bei durchschnittlicher Nachbeobachtungsdauer von 28,9 Monaten eine Erfolgsrate von 93,2%. Die Rate postoperativer Kontinenzverschlechterung betrug in dieser Übersichtsarbeit 12,4% (53).

Insgesamt weisen die verfügbaren unspezifischen medikamentösen sowie die chirurgischen Behandlungsoptionen wesentliche Limitationen auf. Vor dem Hintergrund einer oftmals schlechten Evidenzgüte, mit der die bisherigen Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit evaluiert worden sind, lässt sich der therapeutische Bedarf im Anwendungsgebiet zusammenfassen als

#### 1) Therapeutischer Bedarf nach besser wirksamen Behandlungen, die

- bei mehr Patienten zur Remission im Sinne der Fistelheilung führen,
- die Symptome der sezernierenden perianalen Fistel wirksam reduzieren und im Idealfall ganz zum Abklingen bringen,
- die Fistelheilung und Symptomverbesserung möglichst schnell nach Behandlungsbeginn herbeiführen, und
- eine nachhaltige Fistelheilung und Symptomverbesserung erbringen, also bei mehr Patienten nach erreichter Remission zu einer anhaltenden Rezidiv-Freiheit führen,

- mit der Folge einer verbesserten Lebensqualität der Patienten,

sowie als

2) Therapeutischer Bedarf nach sicheren Behandlungen,

- Die ihre Wirksamkeit unter Vermeidung unerwünschter Ereignisse entfalten, und
- die den Patienten nicht dem Risiko einer Schließmuskelbeeinträchtigung aussetzen.

Darvadstrocel ist die erste allogene Stammzelltherapie, die spezifisch für die Behandlung von komplexen perianalen Fisteln zugelassen ist bei erwachsenen Patienten mit inaktivem/ gering aktivem luminalen Morbus Crohn. Der wirksame Bestandteil von Darvadstrocel sind expandierte, humane, allogene, mesenchymale Stammzellen, die aus Fettgewebe gewonnen wurden (eASC, expanded adipose stem cells).

Perianale Fisteln sind durch lokale Entzündungen charakterisiert. Es wird angenommen, dass eASC nach Injektion durch freigesetzte inflammatorische Zytokine (insbesondere Interferon-gamma [IFN- $\gamma$ ]) aktiviert werden. Ihre immunregulierende Aktivität ist gekennzeichnet durch eine Hemmung der T-Lymphozyten-Funktion und eine Steigerung der Zahl von regulatorischen T-Zellen; pro-inflammatorische Zytokine (IFN- $\gamma$  und TNF- $\alpha$ ) werden reduziert, während anti-inflammatorische Zytokine (Interleukin-10) gesteigert werden. Insgesamt vermittelt Darvadstrocel somit eine Reduktion der Entzündung, wodurch eine Heilung des Gewebes rund um den Fistelgang ermöglicht werden kann (siehe auch Modul 2).

Die Suspension aus lebenden Stammzellen wird präzise durch einen koloproktologisch erfahrenen Chirurgen in das Gewebe der komplexen perianalen Fistel intraläsional injiziert, nachdem die Fisteln mittels einer Kürettage der Fistelgänge und dem Verschluss der inneren Fistelöffnung(en) vorbereitet wurden. Die einmalige Anwendung von Darvadstrocel im chirurgischen Umfeld verfolgt einen kurativen Ansatz, unter Schonung der Schließmuskelfunktion.

In Modul 4 des vorliegenden Dossiers werden umfassende klinische Daten vorgelegt, die belegen, dass Darvadstrocel in relevantem Maße zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs beiträgt:

- Für die einmalige Behandlung mit Darvadstrocel kann bis Woche 52 nach Applikation belegt werden, dass sie bei mehr Patienten zum Erreichen einer Remission im Sinne einer anhaltenden Fistelheilung führt, verglichen mit der chirurgischen Kontroll-Intervention. Die Chance, eine Fistelheilung zu erreichen, ist infolge der Behandlung mit Darvadstrocel klinisch relevant erhöht, verglichen mit dem Kontroll-Arm ohne Stammzell-Applikation.

- Die verbesserte Rate einer Fistelheilung zeigt sich bereits kurz nach der Behandlung: Bereits bei der ersten Visite nach Anwendung (zu Woche 6) erreichten nach Darvadstrocel-Anwendung mehr Patienten eine klinische Remission im Sinne der Fistelheilung, verglichen mit der Kontroll-Gruppe. Die Zeit bis zum Erreichen einer Fistelheilung wird infolge der Darvadstrocel-Behandlung halbiert, verglichen mit dem Kontroll-Arm ohne Darvadstrocel-Injektion.
- Infolge der Darvadstrocel-Behandlung sind mehr Patienten frei von Rezidiven: Doppelt so viele Patienten wiesen unter Darvadstrocel eine klinisch und im MRT-bestätigte Fistelheilung auf und hatten kein Rezidiv bis Woche 52, verglichen mit dem Kontroll-Arm.
- Die Gesamtsymptomatik der perianalen Fistelerkrankung wird durch Darvadstrocel multidimensional verbessert. Die Chance, einen Zustand vollständiger Symptombefreiheit zu erreichen, wird infolge der Darvadstrocel-Anwendung in klinisch relevantem Maße erhöht, verglichen mit der Kontroll-Intervention ohne Stammzell-Therapie.
- Die Kernsymptomatik der Sekretbildung wird durch die einmalige Behandlung mit Darvadstrocel in klinisch relevantem Maße verbessert und bei mehr Patienten ganz zum Abklingen gebracht, verglichen mit dem Kontroll-Arm ohne Stammzell-Injektion.
- Die Anwendung von Darvadstrocel, die neben der intraläsionalen Injektion der Stammzell-Suspension eine vorbereitende Prozedur bestehend aus einer Kürettage der Fistelgänge und der Naht der inneren Fistelöffnung(en) umfasst, beeinträchtigt nicht die Schließmuskelfunktion der Patienten. Auch bis zwei Jahre nach der Applikation trat nicht ein einziges unerwünschtes Ereignis einer analen Inkontinenz ein.
- Infolge der Behandlung mit Darvadstrocel verbessert sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten.
- Bis einschließlich 104 Wochen nach Applikation von Darvadstrocel wurden keine Sicherheitssignale hinsichtlich der Rate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Prozedur-bezogener unerwünschter Ereignisse oder Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse identifiziert. Damit konnte die Sicherheit der Therapie mit Darvadstrocel für einen 2-jährigen Nachbeobachtungszeitraum nach der Anwendung bestätigt werden.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Im nachfolgenden Abschnitt werden die Fallzahlen der Morbus Crohn-Patienten in Deutschland ausgewiesen, die mit einem perianalen Fistelleiden diagnostiziert wurden. Auf weitere Kriterien, die das Anwendungsgebiet von Darvadstrocel beschreiben, wird nachfolgend bei der Quantifizierung der Zielpopulation eingegangen.

#### **Inzidenz des Morbus Crohn**

Die Erfassung der Häufigkeit von CED ist durch den zeitlich häufig unklaren Krankheitsbeginn, die Schwierigkeiten bei der sicheren Diagnosestellung sowie durch die große Spannbreite an klinischen Symptomen mit Unsicherheiten behaftet (60). Der Vergleich von Inzidenz- und Prävalenzraten von Morbus Crohn über verschiedene Studien hinweg ist schwierig, da z. B. diagnostische Kriterien und Detektionsraten zwischen den Studien variieren, ebenso wie der Zugang zu diagnostischen Verfahren über die Zeit und zwischen verschiedenen Zentren (61).

Eine systematische Übersichtsarbeit von Molodecky und Kollegen (2012) zur globalen Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von CED zeigt einen Anstieg über die Zeit in allen betrachteten Regionen (62). Die Inzidenz der von Molodecky et al. identifizierten Studien aus Deutschland zeigt einen Anstieg der Jahresinzidenz von etwa 3,0 auf 100.000 Einwohner anhand von Daten aus den Jahren 1962-1975 (63), auf etwa 6,6 auf 100.000 Einwohner anhand von Daten aus den Jahren 2004-2006 (64), siehe Tabelle 3-1.

Tabelle 3-1: Zahlen zur Inzidenz des Morbus Crohn in Deutschland

Populationsbezug	Populationsgröße	Studiendauer	Inzidenz (pro 100.000 Einwohner)	Referenz
Marburg (Lahn)	160.000	1962-1975	3,0	(63)
Tübingen	1.600.000	1970-1984	3,12	(65)
Ruhrgebiet	1.600.000	1980-1984	4,0	(66)
Ruhrgebiet, Westdeutschland	820.000	1980-1984	4,9	(67)
Köln	900.000	1985-1986	5,1	(68)
Essen	nicht bekannt	1991-1993	4,4	(69)
Ruhrgebiet, Westdeutschland	800.000	1991-1995	5,2	(67)
Oberpfalz	1.089.000	2004-2006	6,6	(64)

Unter der Annahme einer konstanten jährlichen relativen Zunahme der Inzidenz auf Basis der Daten von Brandes und Lorenz-Meyer, 1983, sowie Ott, 2008, ergibt sich für die Zeit zwischen den Jahren 1962 und 2006 ein jährlicher Anstieg der Inzidenz um 1,8 %. Schreibt man diesen Anstieg fort, so erhält man für das Jahr 2018 eine Inzidenz von 8,15 pro 100.000 Einwohner.

### Prävalenz des Morbus Crohn

In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2001 haben Farrokhyar und Kollegen die verfügbaren Daten zur Prävalenz des Morbus Crohn aus Europa aus verschiedenen Studien zusammengestellt: Es ergibt sich ein europäischer Durchschnitt von etwa 63 pro 100.000 Einwohner, wobei zu berücksichtigen ist, dass die neuesten Daten aus dem Jahr 1995 stammen (70). Prävalenzangaben spezifisch für Deutschland liegen im Bereich von 30 bis 54 pro 100.000 Einwohner, sind aber aufgrund des Alters für den heutigen Versorgungskontext als nicht mehr relevant einzustufen (Tabelle 3-2). Aktuellere Schätzungen wurden von Bokemeyer (2007) veröffentlicht (71). Ausgehend von einer durchschnittlichen Inzidenz von 5 pro 100.000 Einwohner und einem medianen Erkrankungsalter von 35 Jahren unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Lebenserwartung von 71 Jahren in Deutschland berechneten Bokemeyer et al. eine Prävalenz von etwa 180 pro 100.000 Einwohner.

Tabelle 3-2: Zahlen zur Prävalenz des Morbus Crohn in Deutschland

Populationsbezug	Populationsgröße	Erhebungsjahr	Prävalenz (pro 100.000 )	Referenz
Marburg (Lahn)	160.000	1975	30,5	(63)
Tübingen	1.600.000	1984	54,6	(65)
Ruhrgebiet	1.600.000	1984	36	(66)
Köln	900.000	1986	30,67	(68)
Deutschland		2007	180	(71)

Die aktuellsten verfügbaren Daten zur Prävalenz des Morbus Crohn und Morbus Crohn-assoziiierter perianaler Fisteln in Deutschland stammen aus ICD-10-GM kodierten ärztlichen Diagnosen aus kassenärztlichen Abrechnungen gegenüber den gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) und werden im Folgenden zur empirischen Herleitung der Prävalenz verwendet.

Es liegen sechs Publikationen zur Prävalenz von Morbus Crohn mit Bezugsjahren von 2008 bis 2015 vor, siehe Tabelle 3-3 (60, 72-75). In dem durch die GKV-Datenanalysen abgedeckten Zeitraum zeigt sich ein Anstieg der Prävalenz in Deutschland: In einem Zeitraum von sieben Jahren stiegen die beobachteten administrativen Prävalenzen von etwa 250 Fällen im Bezugsjahr 2008 auf etwa 300 Fälle im Bezugsjahr 2015. Dieser Trend spiegelt sich ebenfalls in einer Routinedatenauswertung über einen Zeitraum von 2001 bis 2010 von Hein et al. (2014) wider. Hein et al. beschreiben einen signifikanten Anstieg der Prävalenz aktiv behandelter Morbus Crohn Patienten um 43 % (73, 76).

Die aktuellste Auswertung von deutschen Abrechnungsdaten gesetzlich Versicherter liegt von Friedel et al. vor und basiert auf Daten mehrerer Betriebskrankenkassen (BKK) aus den Jahren 2014 und 2015 (72, 77). Die Auswertung des repräsentativen Datensatzes von N = 4.464.537 BKK-Versicherten im Jahr 2015 lieferte eine Fallzahl ( $\geq 18$  Jahre) innerhalb der analysierten Kohorte von 13.346 validierten Morbus Crohn-Fällen. Eine nach Alter und Geschlecht standardisierte Hochrechnung auf die gesamte GKV-Versichertengemeinschaft weist eine Fallzahl in Höhe von 210.797 Patienten aus. Bezogen auf den Versichertenstand der GKV in 2015 (70.737.497, Stand 1. Juli 2015) lässt sich daraus eine standardisierte Prävalenz von 298 je 100.000 Versicherten ermitteln.

Die nach Alter und Geschlecht adjustierte Hochrechnung der Morbus Crohn-Patienten (ICD-10-GM K50.-) auf die gesamte GKV-Population in 2015 liefert die folgende Verteilung der 210.797 Morbus Crohn-Fälle (siehe Abbildung 3).

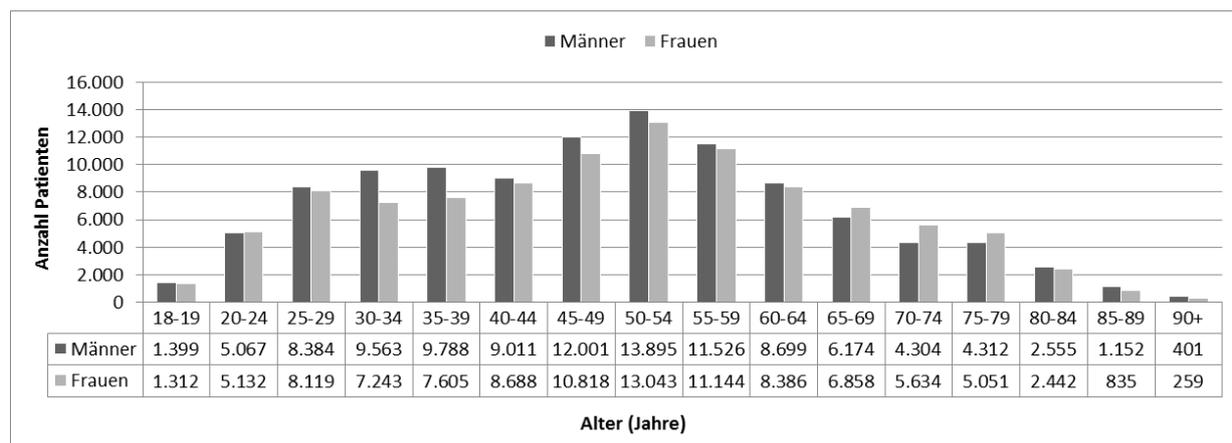


Abbildung 3: Verteilung der 210.797 GKV-Patienten mit Morbus Crohn ( $\geq 18$  Jahre) nach Altersgruppen und Geschlecht, Datenstand 2015

Referenz: eigene Darstellung basierend auf Daten aus (72)

Tabelle 3-3: Administrative Prävalenz des Morbus Crohn basierend auf GKV-Daten

Bezugsjahr	Population	Administrative Prävalenz (je 100.000)	Fallzahl	Referenz
2008	BARMER GEK*	255	Nicht berichtet	(60)
2009	AOK Hessen (N=265.422)	229	Nicht berichtet	(75)
2010	BARMER GEK*	277	Nicht berichtet	(60)
2010	AOK Hessen (N=265.102 in 2010)	322 288 (M3Q)	263.511 (D)	(73)
2011	AOK Hessen** (N=1.147.284)	324 (inkl. IC) 283 (exkl. IC)	165.868 (GKV) 187.863 (D)	(74)
2015	BKK*** (N=4.464.537)	298 <sup>+</sup>	210.797 (GKV)	(72)

\* BARMER GEK ambulante Daten des Jahres 2010, alters- und geschlechtsstandardisiert auf die GKV-Population des Jahres 2009 (70.012 Tsd, Referenz: (78, 79)

\*\* Basis: N=1.147.284 Versicherte ( $\geq 18$  Jahre), standardisiert auf die Alters- und Geschlechtsverteilung der Bevölkerung Deutschlands (Stand: 31.12.2011)

\*\*\* Basis: N=4.464.537 BKK-Versicherte, Hochrechnung alters- und geschlechtsstandardisiert auf die GKV-Population  $\geq 18$  Jahre des Jahres 2015 (70.737.497, Stand 1. Juli 2015, Referenz: (72))

<sup>+</sup> selbst errechnet aus berichteter Fallzahl Morbus Crohn in der GKV-Population

Abkürzungen: AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse, BMG: Bundesministerium für Gesundheit, D: Deutschland, GEK: Gmünder Ersatzkasse, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, IC: Colitis indeterminata, M3Q: Diagnosekriterium, wonach die Diagnose in drei aufeinanderfolgenden Quartalen dokumentiert worden sein muss

Für die weitere Quantifizierung der Zielpopulation wird die auf dem Datenstand 2015 basierende Auswertung des BKK-Datensatzes zugrunde gelegt (72). Dieses Vorgehen stellt sicher, dass die Herleitung auf den aktuellsten vorliegenden Daten beruht, die repräsentativ für die GKV-Population im gesamten Bundesgebiet sind und Abrechnungsdaten zu ambulanten und stationären Prozeduren sowie Arzneimittelverordnungen enthalten, die eine Quantifizierung der für eine Behandlung mit Darvadstrocel in Frage kommenden Patienten erlauben.

### ***Patienten mit Morbus Crohn und perianalen Fisteln***

Um Patienten mit Morbus Crohn assoziierten perianalen Fisteln zu identifizieren, wurden im BKK-Datensatz mit Datenstand 2015 spezifisch jene Fälle identifiziert, für die neben einer Diagnose Morbus Crohn (K50.-) auch mindestens eine der ICD-10-GM Diagnosen K60.3 Analfistel, K60.4 Rektalfistel oder K60.5 Anorektalfistel dokumentiert wurde.

Unter den 13.346 Morbus Crohn-Patienten war für 451 Patienten mindestens eine dieser Begleit-Diagnosen dokumentiert. Nach alters- und geschlechtsadjustierter Hochrechnung auf die deutsche GKV-Population (2015) weisen Friedel et al. 7.103 Patienten  $\geq 18$  Jahre mit Morbus Crohn und Anal-, Rektal- und/oder Anorektalfisteln (im Folgenden als perianale Fisteln zusammengefasst) aus. Dies entspricht einer Ein-Jahres Prävalenz von 3,37 % der Morbus Crohn-Fälle.

Für jene 7.103 Patienten mit Morbus Crohn (ICD-10-GM K50.-) und zusätzlicher Diagnose K60.3, K60.4 oder K60.5, stellt sich die nach Alter und Geschlecht adjustierte Hochrechnung auf die GKV-Population in 2015 mit der folgenden Verteilung dar:

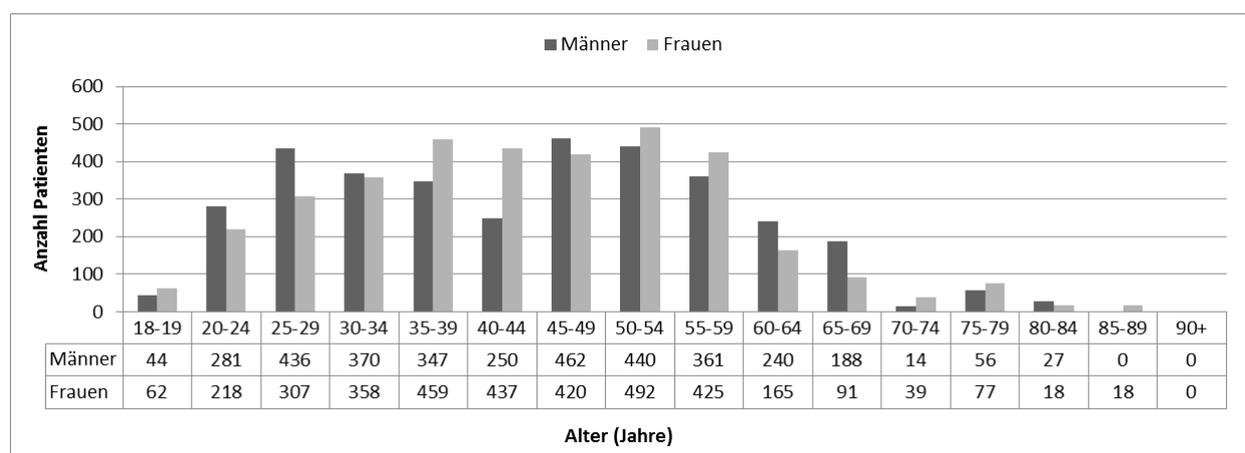


Abbildung 4: Verteilung der 7.103 GKV-Patienten mit Morbus Crohn ( $\geq 18$  Jahre) und Diagnose Anal-, Rektal- oder Anorektalfistel nach Altersgruppen und Geschlecht, Datenstand 2015

Quelle: eigene Darstellung basierend auf Daten aus (72)

Im BKK-Datensatz tritt eine Diagnose perianaler Fisteln (ICD-10-GM K60.3/4/5) im jungen Lebensalter von 20-29 Jahren bei männlichen Morbus Crohn-Patienten häufiger auf als bei weiblichen, während im Alter von 35-44 Jahren häufiger Frauen mit perianalen Fisteln diagnostiziert werden. Von den 7.103 GKV-Patienten mit Morbus Crohn und perianalen Fisteln waren 3.517 Männer (49,5%) und 3.586 Frauen (50,5%) in balancierter Verteilung.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### **Erwartete Inzidenzentwicklung für Patienten mit Morbus Crohn**

Eine Ausbreitung des Morbus Crohn über infektiöse Kontakte wird ausgeschlossen, weshalb nicht mit einer sprunghaften Veränderung der Inzidenz zu rechnen ist. Wie bereits zuvor ausgeführt wurde, lässt sich für die Inzidenz des Morbus Crohn ein jährlicher Anstieg von etwa 1,8% ableiten, woraus sich für das Jahr 2018 eine Inzidenz von 8,15 pro 100.000 Einwohner ergibt (Tabelle 3-4). Die Extrapolation der Inzidenzangaben bis ins Jahr 2023 scheint mit einiger Unsicherheit behaftet zu sein, da sie auf Literaturangaben aus dem Zeitraum 1962 – 2006 beruht, die wiederum erhebliche Schwankungen aufweisen. Eine pauschale Annahme einer Unsicherheitspanne wäre demzufolge denkbar, wenn auch nicht hinreichend plausibel in ihrer Höhe begründbar. Da für die weiteren Fallzahlberechnungen die aktuelleren Prävalenzzahlen herangezogen werden, wird an dieser Stelle auf die Angabe einer Unsicherheitspanne verzichtet.

Tabelle 3-4: Schätzung der Inzidenzentwicklung des Morbus Crohn bis 2023

Jahr	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<b>Inzidenz pro 100.000 Einwohner</b>	6,6	6,7	6,8	7,0	7,1	7,2	7,3	7,5	7,6
Bei Annahme eines jährlichen Anstiegs um 1,8%	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>
	7,7	7,9	8,0	8,2	8,3	8,5	8,6	8,8	8,9

### **Erwartete Prävalenzentwicklung für Patienten mit Morbus Crohn**

Insgesamt geben die in Tabelle 3-1 und Tabelle 3-4 dargestellten Informationen zur Inzidenz sowie die in Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3 dargestellten Informationen zur Prävalenz des Morbus Crohn ein konsistentes Bild, wonach die Morbus Crohn-Fallzahlen langsam ansteigen.

Hein et al. (2014) berichten einen Anstieg der administrativen Prävalenz für Morbus Crohn in Deutschland zwischen 2001 und 2010 von 43%, was unter Anwendung der Gleichung  $\sqrt[3]{1,43} = 1,04$  einem jährlichen Anstieg von 4,0% entspricht (73, 76). Mit Bezug auf Tabelle 3-3 beträgt der Anstieg der Prävalenz im Zeitraum 2008 bis 2015 unter Berücksichtigung des

ältesten Wertes (255 in 2008) und des aktuellsten Wertes (298 in 2015) aus zwei unterschiedlichen Routinedatenanalysen insgesamt 16,9% und lässt sich für die Jahre 2008 – 2015 auf eine jährliche Prävalenzsteigerung von 2,25% bestimmen ( $\sqrt[7]{1,169} = 1,0225$ ). Im Durchschnitt ergibt sich eine jährliche relative Zunahme der Prävalenz um 3,125%. Die den Durchschnitt bildenden jährlichen Steigerungsraten von 4,0% bzw. 2,25% werden zur Abbildung der Unsicherheitsspanne in die nachfolgende Prävalenzberechnung einbezogen:

Tabelle 3-5: Schätzung der Entwicklung der standardisierten Prävalenz des Morbus Crohn bis 2023

Jahr	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Standardisierte Prävalenz je 100.000 Einwohner</b>									
bei Annahme einer durchschnittlichen jährlichen Zunahme um 3,125 %	298*	307,3	316,9	326,8	337,0	347,6	358,4	369,6	381,2
* eigene Berechnung der administrativen Prävalenz basierend auf der nach Alter und Geschlecht standardisierten Fallzahl-Hochrechnung auf die deutsche GKV-Versicherten (72).									

Friedel et al. (2017) und Georgiadou et al. (2018) berichteten für das Jahr 2015 210.797 GKV-Versicherte mit Morbus Crohn in Deutschland (72, 77). Unter Anwendung des Anteils GKV-Versicherter an der gesamtdeutschen Bevölkerung von 87,0 % betrug die Anzahl aller Morbus Crohn-Patienten in Deutschland 2015 242.295 (Stand 2015: 70.728.000 GKV-Versicherte bei Gesamtbevölkerung Deutschland in Höhe von 81.292.400) (78, 79). Als Grundlage für die Schätzung der Prävalenzentwicklung bis 2023 wurde die durchschnittliche jährliche relative Zunahme von 3,125% unter Berücksichtigung der zuvor beschriebenen Unsicherheitsspanne herangezogen.

Tabelle 3-6: Schätzung der Fallzahl-Entwicklung Morbus Crohn ( $\geq 18$  Jahre) in Deutschland bis 2023

<b>Fallzahlen Deutschland</b>			
Patienten ( $\geq 18$ Jahre) mit Morbus Crohn bei Annahme einer durchschnittlichen jährlichen Zunahme um 3,125% (2,25 – 4%), ausgehend von 242.295 Patienten im Jahr 2015			
<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>
249.867 (247.747 - 251.987)	257.675 (253.321 - 262.067)	265.728 (259.021 - 272.549)	274.032 (264.849 - 283.451)
<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>
282.595 (270.808 - 294.789)	291.426 (276.901 - 306.581)	300.534 (283.132 - 318.844)	309.925 (289.502 - 331.598)

Demnach beträgt die Zahl prävalenter Morbus Crohn-Patienten ( $\geq 18$  Jahre) im Jahr 2018 265.728 (259.021 - 272.549). Bis 2023 kann eine Erhöhung der Zahl erwachsener Patienten mit Morbus Crohn auf 309.925 angenommen werden (289.502 - 331.598).

### **Erwartete Prävalenzentwicklung für Patienten mit Morbus Crohn-assoziierten perianalen Fisteln**

Für die vorliegende Indikation sind diejenigen Patienten mit Morbus Crohn relevant, die zusätzlich ein perianales Fistelleiden aufweisen. Diese Patientenpopulation entspricht im Datensatz von Friedel et al. (2017) der Gruppe der Patienten mit einer validierten Morbus Crohn Diagnose (K50.-) und einer Diagnose K60.3 Analfistel, K60.4 Rektalfistel oder K60.5 Anorektalfistel und umfasst, auf alle GKV-Patienten hochgerechnet, 7.103 Patienten im Jahr 2015 (72, 77). Bei einem Anteil der GKV-Patienten an der Gesamtbevölkerung von 87% entspricht dies 8.164 Patienten in der deutschen Bevölkerung (78, 79). Es wird angenommen, dass der Anteil der Fisteldiagnosen innerhalb der Morbus Crohn-Patienten im Querschnitt eines Kalenderjahres konstant bleibt. Vor dem Hintergrund dieser Annahmen kann die Entwicklung der Prävalenz in Deutschland für Patienten mit Morbus Crohn und perianalen Fisteln analog der zuvor beschriebenen jährlichen Zunahme bis 2023 wie folgt geschätzt werden:

Tabelle 3-7: Schätzung der Fallzahl-Entwicklung Morbus Crohn ( $\geq 18$  Jahre) mit perianalen Fisteln in Deutschland bis 2023

<b>Fallzahlen Deutschland</b>			
Patienten ( $\geq 18$ Jahre) mit Morbus Crohn und perianalen Fisteln bei Annahme einer durchschnittlichen jährlichen Zunahme um 3,125% (2,25 – 4,0%) ausgehend von 8.164 Patienten im Jahr 2015			
<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>
8.420 (8.348 - 8.491)	8.683 (8.536 - 8.831)	8.954 (8.728 - 9.184)	9.234 (8.924 - 9.551)
<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>
9.522 (9.125 - 9.933)	9.820 (9.330 - 10.331)	10.127 (9.540 - 10.744)	10.443 (9.755 - 11.174)

Demnach beträgt die Zahl prävalenter Morbus Crohn-Patienten mit Analfistel, Rektalfistel oder Anorektalfistel ( $\geq 18$  Jahre) im Jahr 2018 in Deutschland 8.954 (8.728 - 9.184). Bis 2023 kann eine Erhöhung der Patientenzahl erwachsener Patienten mit Morbus Crohn und perianalen Fisteln auf 10.443 angenommen werden (9.755 - 11.174). Bezogen auf die deutsche GKV-Population wird die Anzahl prävalenter Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit Morbus Crohn und perianalen Fisteln im Jahr 2018 auf 7.790 (7.593 - 7.990) geschätzt.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Darvadstrocel	187 (107 - 267)	163 (93 - 232)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

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 sollte nach der Vorbereitung der Fistel angewandt werden, siehe Abschnitt 4.2. der Fachinformation (1).

Die Größe der Zielpopulation für die Behandlung mit Darvadstrocel wird im Folgenden anhand der das Anwendungsgebiet bestimmenden Kriterien hergeleitet. Dazu wird die im vorangegangenen Abschnitt hergeleitete Population der Patienten mit Morbus Crohn und perianalen Fisteln schrittweise eingeschränkt auf

Patienten mit

1. komplexen perianalen Fisteln, UND
2. unzureichendem Ansprechen auf mindestens eine vorangehende konventionelle oder biologische Therapie, UND
3. nicht-aktivem oder leicht-aktivem Morbus Crohn.

Da die zur Abgrenzung der Zielpopulation erforderlichen Diagnosen – komplexe perianale Fistel, unzureichendes Ansprechen, nichtaktiver /gering aktiver luminaler Morbus Crohn – sich nicht mittels ICD-10-GM-Code abbilden lassen, wird die Größe der Zielpopulation anhand von Annahmen basierend auf dokumentierten Arzneimittel-Verordnungen, Ziffern des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) und Operationen- und Prozedurenschlüsseln (OPS) abgeleitet. Aufgrund der Relevanz der dokumentierten Behandlungen für die Vergütung sowohl der Vertragsärzte als auch im stationären Sektor, wird den dokumentierten Abrechnungsdaten eine hohe Validität und Deckung mit den tatsächlich durchgeführten Behandlungen bei den Patienten mit Morbus Crohn und perianalen Fisteln beigemessen.

Die Patientenzahlen werden anhand der GKV-Routinedaten-Analyse von Friedel und Georgiadou et al. (2017, 2018) hergeleitet, die Abrechnungsdaten mehrerer Betriebskrankenkassen (BKK) mit Datenstand 2015 in einer repräsentativen Versicherten-Kohorte mit N=4.464.537 GKV-Versicherten berichtet (72, 77). Eine detaillierte Beschreibung der Methodik der Studie findet sich in dem referenzierten Bericht.

Durch die Betrachtung eines Kalenderjahres (2015) wird die Patientenpopulation im Querschnitt analysiert. Da es keinen Anhaltspunkt dafür gibt, dass die Anzahl der Patienten mit bestimmten Prozeduren und Verordnungen zwischen den Kalenderjahren signifikanten Schwankungen unterliegt, lassen sich so die Patientenzahlen in der Zielpopulation von Darvadstrocel auf Basis eines Kalenderjahres herleiten. Die Angabe der Unsicherheitspanne resultiert aus der zuvor hergeleiteten Angabe der geschätzten Prävalenz-Zunahme bis 2018.

## 1. Patienten mit Morbus Crohn und perianalem Fistelleiden und

### ➤ Mit komplexen perianalen Fisteln

Die ICD-10-GM-Codes für perianale Fisteln K60.3/4/5 beinhalten keine Möglichkeit zur Differenzierung zwischen komplexen und einfachen Fisteln. Deshalb wird für die Abgrenzung der Patienten mit komplexen perianalen Fisteln die Fallzahl dokumentierter Fadeneinlagen in eine Analfistel zugrunde gelegt. Die Plausibilität dieses Vorgehens wird nachfolgend kurz erläutert.

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie Morbus Crohn sollten asymptomatische, einfache perianale Fisteln nicht behandelt werden (10). Nur wenn diese symptomatisch sind (Schmerzen, Sekretion, etc.), sollte die Einlage einer Drainage z. B. als Seton oder eine Fistulotomie durchgeführt werden. Komplexe Fisteln dürfen wegen des Risikos einer Stuhlinkontinenz in der Regel nicht operativ entfernt oder gespalten werden (10). Daher besteht die Erstversorgung einer nicht spaltbaren perianalen Fistel, neben einer adäquaten Morbus Crohn-Basismedikation und i.d.R. begleitender antibiotischer Therapie, in der chirurgischen Sanierung von Abszessen mittels Exzision und Ableitung von Eiter und Sekret mittels Fadendrainage (10). Auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestätigte im Rahmen des Beratungsgesprächs zu Darvadstrocel, dass eine (Faden-) Drainage vor dem Einsatz von Darvadstrocel erfolgt sein soll, soweit angezeigt (80). Eine Fadendrainage ist im Rückschluss in solchen Fällen nicht angezeigt, wenn die perianale Fistel chirurgisch entfernt werden kann oder aus sonstigen Gründen keine Abszessgefahr besteht. Die Prozedur der Fadeneinlage in eine perianale Fistel ist demnach grundsätzlich geeignet, um die Fallzahl der Patienten mit komplexer perianaler Fistel abzuschätzen. Für die Quantifizierung der Zielpopulation wird daher angenommen, dass die Dokumentation einer Fadendrainage das Vorliegen einer komplexen perianalen Fistel anzeigt.

Diese Annahme unterliegt Limitationen. Zum einen ist denkbar, dass auch symptomatische einfache Fisteln, die nicht Teil des Anwendungsgebietes sind, initial mittels Fadendrainage

behandelt werden. Dies würde bedeuten, dass die Quantifizierung der Patienten mit komplexen perianalen Fisteln durch die Annahme einer Fadendrainage überschätzt wird.

Eine weitere Limitation dieser Fallzahlschätzung besteht darin, dass insbesondere Patienten mit schwer kontrollierbarer Erkrankung nicht jedes Jahr eine Fadeneinlage erhalten. Es ist davon auszugehen, dass der Anteil Morbus Crohn-Patienten mit perianalen Fisteln, die eine komplexe Fistel aufweisen, nach Diagnosestellung und Primärtherapie einen Faden eingelegt bekommen, der in einzelnen Fällen langfristig liegen bleiben kann, ohne dass ein Wechsel innerhalb eines Jahres erforderlich ist. Dies führt tendenziell zu einer Unterschätzung der Fallzahl. Eine datengestützte Abschätzung der unter- und überschätzenden Faktoren ist jedoch nicht möglich.

Die Einlage eines Drainagefadens in eine perianale Fistel wird mit dem Operationen- und Prozeduren-Schlüssel (OPS) 5-491.2 dokumentiert (81). In der GKV-Routinedatenanalyse von Friedel et al. (2017) wurde der OPS-Code 5-491.2 in der Patientengruppe mit Morbus Crohn (K50.-) und perianaler Fistel (K60.3/4/5) (N=451) bei N=58 Patienten dokumentiert (12,86%). Wie der Analyse von Friedel et al. (2017) und Georgiadou et al. (2018) zu entnehmen ist (72, 77), wurden alle 58 Fälle mit dokumentiertem OPS 5-491.2 über stationäre Fallgruppenpauschalen (DRG, diagnosis-related group) abgerechnet.

Im ambulanten Versorgungssektor ist gemäß EBM die Einlage eines Drainagefadens in eine Analfistel nicht separat berechnungsfähig, vielmehr wird die Leistung durch andere Gebührenordnungsposition (GOP) abgedeckt (82). Dazu zählen die folgenden GOP für klein chirurgische Eingriffe:

- 02300: Kleinchirurgischer Eingriff I und/oder primäre Wundversorgung und/oder Epilation
- 02310: Behandlung einer/eines/von sekundär heilenden Wunde(n) und/oder Decubitalulcus (-ulcera)
- 07340: Behandlung einer/eines/von sekundär heilenden Wunde(n), Verbrennung(en) ab 2. Grades, septischen Wundheilungsstörung(en), Abszesses/n, septischen Knochenprozesses/n und/oder Decubitalulcus (-ulcera)
- 10330: Behandlungskomplex einer ausgedehnten offenen Wunde

Diese Gebührenordnungspositionen sind geeignet, jegliche klein chirurgische Prozeduren in der vertragsärztlichen Versorgung abzubilden, einschließlich Fadendrainagen, können jedoch auch bei zahlreichen anderen Gegebenheiten und ohne Bezug zum Anwendungsgebiet von Darvadstrocel berechnet werden. Aufgrund der fehlenden Spezifität für Fistel-bezogene Prozeduren lassen sich basierend auf diesen GOP folglich keine Patientenzahlen ableiten.

Um eine Abschätzung der Fallzahl ambulanter Fistel-versorgender Prozeduren vornehmen zu können, wurde erneut auf die GKV-Analyse von Friedel und Georgiadou et al. (2017, 2018) als Datenquelle herangezogen: Demnach wurde 2015 bei 20 der 451 Patienten mit Morbus

Crohn und perianalen Fisteln mindestens eine koloproktologische Prozedur ambulant erbracht (4,43%) (72, 77). Im Sinne eines umfassenden Berechnungsansatzes für die Zielpopulation von Darvadstrocel wird angenommen, dass bei allen 20 Patienten eine Fadendrainage vorlag oder ambulant durchgeführt wurde.

Zusammengefasst ist demnach anzunehmen, dass im Jahr 2015 bei 78 der 451 Patienten eine Fadendrainage vorlag (stationär: 58 Patienten, ambulant 20 Patienten), was einem Anteil komplexer perianaler Fisteln innerhalb der Patienten mit Morbus Crohn und perianaler Fistel von 17,29 % entspricht. Bezogen auf die 8.954 (8.728 - 9.184) prävalenten erwachsenen Morbus Crohn-Patienten mit perianalem Fistelleiden im Jahr 2018 in Deutschland wäre die Anzahl Patienten mit komplexe“ perianalen Fisteln demnach auf 1.549 (1.588 - 1.509) zu schätzen. Bezogen auf die 7.790 (7.593 - 7.990) prävalenten GKV- Patienten mit Morbus Crohn und perianalem Fistelleiden im Jahr 2018 beträgt die geschätzte Anzahl GKV-Patienten mit komplexer perianaler Fistel 1.347 (1.382 - 1.313).

## 2. Patienten mit Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln und

### ➤ Unzureichendem Ansprechen auf konventionelle oder biologische Therapie

Die Patienten der Zielpopulation müssen gemäß Fachinformation ein unzureichendes Ansprechen auf mindestens eine vorangegangene konventionelle oder biologische Therapie aufweisen. Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen (8, 10), wonach im Anschluss an die chirurgische Fistelsanierung und Drainage die Behandlung mit einem TNF- $\alpha$ -Antikörper empfohlen wird, die gemäß Zulassung wiederum ein Nichtansprechen auf eine konventionelle immunsuppressive Therapie voraussetzt (45), müssen die Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel refraktär auf verfügbare medikamentöse Therapien sein.

Dabei werden perianale Fisteln bei vorliegenden Morbus Crohn 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.

Unter konventioneller Therapie des Morbus Crohn wird eine medikamentöse Behandlung mit den Wirkstoffen Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat, Antibiotika oder Glukokortikoiden verstanden. Eine biologische Therapie des Morbus Crohn kann mit den zugelassenen monoklonalen Antikörpern Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab oder Ustekinumab erfolgen.

Die Abrechnungsdaten von Friedel et al. (2017) enthalten Angaben zu den ambulant verordneten Therapien nach Anatomisch-Therapeutisch-Chemischem Code (ATC-Code) (72). Demnach haben in der Patientengruppe mit Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln (K50.- mit K60.3/4/4 mit OPS 5-491.2, N=58)

- 26 der 58 Patienten (44,83%) mindestens eine Verordnung eines Biologikums erhalten, mit
  - Infliximab bei 13 der 58 Patienten (22,41%)
  - Adalimumab bei 11 der 58 Patienten (18,9%), und
  - Vedolizumab bei 4 der 58 Patienten (6,90%).
- 24 Patienten (41,38%) erhielten mindestens eine Verordnung konventioneller Therapie, darunter
  - 23 der 58 Patienten mit nicht-biologischen Immunsuppressiva (39,66%),
  - 26 der 58 Patienten mit Antibiotika (44,98%),
  - 32 von 58 Patienten mit Glukokortikoiden (55,17%), und
  - 24 von 58 Patienten mit einer dieser konventionellen Therapien, aber ohne Biologika-Verordnung (41,38%).

Darüber hinaus weist die GKV-Routinedatenanalyse 32 Patienten ohne Biologika aus (55,17%), die im Bezugsjahr 2015 entweder konventionelle oder keine medikamentöse Therapie erhielten.

Die vorliegenden Abrechnungsdaten lassen jedoch keine Aussage darüber zu, bei wie vielen der Patienten die jeweilige Medikation neben der Behandlung des zugrundeliegenden Morbus Crohn auch mit der Intention der Induktion einer Fistelheilung eingesetzt wurde. Ebenfalls ist unklar, bei wie vielen Patienten die Therapie ggf. zu einer inaktiven oder leicht-aktiven luminalen Erkrankungsaktivität geführt hat, bei weiterhin persistierendem komplexen perianalen Fistelleiden.

Eine Schätzung der Anteile der Patienten, die auf die jeweilige Therapie entweder hinsichtlich der luminalen Morbus Crohn-Aktivität oder hinsichtlich des Fistelleidens angesprochen haben, ist prinzipiell über die in der Literatur angegebenen (Nicht-)Ansprechraten möglich. Die Anwendung dieser Anteile auf die 1.549 (1.588 - 1.509) Patienten mit Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln wäre jedoch nicht zuletzt aufgrund der geringen Evidenzgüte der zugrundeliegenden Erhebungen mit einer sehr hohen Unsicherheit verbunden. Auch eine Verknüpfung des Kriteriums eines unzureichenden Ansprechens der Fistel mit dem Kriterium einer inaktiven oder leicht-aktiven luminalen Entzündung, wie es für die Quantifizierung der Zielpopulation erforderlich ist, ist mit diesem Ansatz nicht valide möglich.

Aus diesem Grund erfolgt die Annäherung der Patientenzahlen, die sowohl das Kriterium eines unzureichenden Ansprechens der Fistel als auch das Kriterium einer inaktiven oder leicht-aktiven luminalen Entzündung erfüllen, im nachfolgenden Schritt unter Zuhilfenahme dokumentierter Fallzahlen für solche chirurgischen Prozeduren, die auf einen plastischen Fistelverschluss abzielen. Auch im Rahmen der Darvadstrocel-Anwendung erfolgt ein chirurgischer / koloproktologischer Verschluss des inneren Ostiums mittels Naht.

### 3. Patienten mit Morbus Crohn und komplexem perianalen Fistelleiden, mit

- **Unzureichendem Ansprechen auf konventionelle oder biologische Therapie**

**UND**

- **mit nicht-aktivem oder leicht-aktivem Morbus Crohn**

Die Ableitung von Patientenzahlen mit sowohl unzureichendem medikamentösem Ansprechen als auch zugleich nichtaktiver oder leicht aktiver luminaler Erkrankung über dokumentierte Fallzahlen Fistel-verschließender koloproktologischer Prozeduren ist insbesondere deshalb als plausibel anzusehen, da die Durchführung der Fistelverschluss-Operation gemäß deutscher S3-Leitlinie Morbus Crohn nur bei solchen Patienten indiziert sein kann, bei denen das Ansprechen der Fistel auf die medikamentöse Therapie unzureichend war, aber die Morbus Crohn-Erkrankung hingegen kontrolliert ist (Empfehlung 6-10) (10). Im Rückschluss kann angenommen werden, dass bei Patienten, bei denen ein Fistel-verschließendes koloproktologisches Verfahren zur Anwendung kommt, z.B. aufgrund der Refraktärität auf vorherige medikamentöse Therapien (konventionelle oder biologische) weiterhin therapeutischer Handlungsbedarf besteht, bei gleichzeitiger kontrollierter luminaler Entzündungsaktivität, die einen plastischen Fistelverschluss zulässt.

Allen chirurgischen Fistel-Operationen, die auf einen Verschluss der komplexen perianalen Fistel abzielen, ist gemeinsam, dass sie erst bei Versagen von (allen) medikamentösen Therapien zum Einsatz kommen. (7, 10, 12, 49). Während verfügbare medikamentöse Therapien zur Behandlung des Morbus Crohn die perianale Fistel nicht spezifisch adressieren, besteht mit den chirurgischen/koloproktologischen Prozeduren die Möglichkeit, ein medikamentös therapierefraktäres Fistelleiden spezifisch zu behandeln.

Auch die Anwendung von Darvadstrocel erfolgt in Zusammenhang mit einer minimalinvasiven chirurgischen Prozedur, bei der zunächst mit einer Kürette die Epithelschicht im Inneren des Fistelganges abgeschabt und danach ein Verschluss des inneren Ostiums der Fistel mit einer Naht durchgeführt wird. Die Stammzell-Suspension wird unmittelbar infolge dieser Prozedur intraläsional injiziert. Die vorangehende Prozedur kann bei aktiver Entzündung nicht durchgeführt werden, daher ist eine kontrollierte lumenale Aktivität eine medizinische Voraussetzung für die Darvadstrocel-Behandlung. Dies entspricht der zuvor benannten Empfehlung der klinischen S3-Leitlinie Morbus Crohn, einen plastischen Verschluss nur dann zu versuchen, wenn die Entzündung im Enddarm unter Kontrolle gebracht ist (Empfehlung 6-10) (10, 83, 84).

Die Größe dieser Population lässt sich auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse von Friedel et al. (2017) anhand der abgerechneten Fistel-verschließenden Prozeduren im Kalenderjahr 2015 herleiten (72, 77). Die OPS-Systematik aus dem Jahr 2015 entspricht im Wesentlichen dem aktuellen OPS-Stand (2018); auf Abweichungen wird nachfolgend an gegebener Stelle hingewiesen.

Chirurgische Prozeduren, die auf einen plastischen Verschluss von perianalen Fisteln abzielen, auch Repair-Operation genannt, sind im OPS Katalog grundsätzlich unter der OPS Kategorie 5-491 (Operative Behandlung von Analfisteln) eingruppiert, wobei auch einzelne OPS Codes aus den Abschnitten 5-486 (Rekonstruktion des Rektums) bzw. 5-496 (Rekonstruktion des Anus und des Sphinkterapparates) im Sinne einer zusätzlichen Kodierung relevant sein können, wie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 dargestellt ist. Repair-Operationen beinhalten dabei stets einen verschließenden Teilschritt. Eine dokumentierte Inzision oder Exzision alleine ist demnach kein plastischer Fistelverschluss, sondern muss zusammen mit einem Fistel-verschließenden Arbeitsschritt (z.B. OPS 5-496.0 Naht oder 5-496.3 Sphinkterplastik) dokumentiert worden sein, um im Sinne einer Repair-OP zur Herleitung der Patientenzahlen Anwendung finden zu können.

Tabelle 3-9: Auszug OPS-Katalog 2015: Prozeduren im Rahmen eines plastischen Verschlusses von perianalen Fisteln\*

<b>OPS</b>	<b>Prozedur</b>
<b>5-486</b>	<b>Rekonstruktion des Rektums</b>
5-486.0	Naht (nach Verletzung)
5-486.1	Plastische Rekonstruktion
5-486.2	Verschluss einer Rektum-Haut-Fistel
<b>5-491</b>	<b>Operative Behandlung von Analfisteln</b> Info: Eine gleichzeitige Rekonstruktion (5-496.3) oder Naht (5-496.0) des Sphinkters ist gesondert zu kodieren
5-491.0	Inzision (Spaltung)
5-491.10 – 5-491.1x	Exzision
5-491.3	Verschluss von Analfisteln durch Plug-Technik Inkl.: Analfistelverschluss mit dreidimensionaler Kollagenmatrix SIS [Small Intestinal Submucosa]
5-491.4	Exzision einer inter- oder transsphinktären Analfistel mit Verschluss durch Schleimhautlappen
5-491.x	Sonstige
5-491.y	N.n.bez.
<b>5-496</b>	<b>Rekonstruktion des Anus und des Sphinkterapparates</b>
5-496.0	Naht (nach Verletzung)
5-496.3	Sphinkterplastik
* Weitere potenziell relevante OPS Codes in der Version 2018 sind 5-491.5 und 5-486.7. Diese waren in der OPS-Systematik des Bezugsjahres der BKK-Analyse 2015 noch nicht im OPS enthalten, und sind deshalb nicht Bestandteil der in der BKK-Analyse ausgewiesenen Prozeduren sind. Referenz: (81, 85)	

Laut Friedel und Georgiadou et al. (2017, 2018) wurde im Kalenderjahr bei vier der 58 Patienten (6,90%) mit Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln (K50.- mit K60.3/4/5 mit OPS 5-491.2) ein plastischer Fistelverschluss durchgeführt, definiert über die OPS-Codes 5-486.2 oder 5-486.7 oder 5-491.3 oder 5-491.4 oder 5-491.5 oder (5-491.0 mit 5-496.0) oder (5-491.1 mit 5-496.0) (Friedel et al. 2017 (72), Tabelle 20 des Berichts). Durch Übertragung dieses Anteils auf die 1.549 (1.588 - 1.509) Patienten mit Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln, lässt sich die Größe der Zielpopulation auf 107 Patienten (104 – 110) schätzen. Bezogen auf die GKV-Patienten mit Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln beträgt die Patientenzahl im Anwendungsgebiet 93 (91 – 95).

Durch die geringe Fallzahl von N=4 Patienten mit plastischem Fistelverschluss innerhalb der relevanten Bezugspopulation von N=58 Patienten ergibt sich eine statistische Unsicherheit, die im Folgenden durch Anwendung einer breiteren Herleitung der Fallzahlen plastischer Fistelverschlüsse eingegrenzt werden soll.

Eine Limitation der zuvor beschriebenen Definition von Fistelverschluss-Prozeduren mittels der benannten OPS besteht darin, dass nicht alle relevanten OPS-Codes, die im aktuellen Systematischen OPS-Verzeichnis von 2018 identifiziert werden können, auch schon im Auswertungsjahr 2015 in der OPS-Systematik verzeichnet waren. Dies trifft zu für die OPS 5-491.5 und 5-486.7. Es kann angenommen werden, dass im Jahr 2015 für die betreffenden Eingriffe, insofern sie durchgeführt worden sind, die unspezifischen Resteklassen 5-486.x/y oder 5-491.x/y dokumentiert worden sind.

In einem zweiten Berechnungsansatz werden daher alle diejenigen OPS-Kodes in der Patientenpopulation mit Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln aufsummiert, die einen Fistel-verschließenden Eingriff anzeigen, einschließlich der unspezifischen Resteklassen. Im Sinne eines breiter gefassten Berechnungsansatzes wird demnach angenommen, dass jeder dokumentierte OPS einen Patienten beziffert, und keine Doppelkodierungen erfolgt sind.

In Tabelle 3-10 sind die Fallzahlen der OPS für spezifische Fistelverschluss-Verfahren oder rekonstruktive Eingriffe am Rektum oder Anus dargestellt, die in der Bezugspopulation der 58 Patienten mit Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln im Kalenderjahr 2015 dokumentiert worden sind (Friedel et al. 2017 (72), Tabelle 13 des Berichts). Insgesamt wurden im Kalenderjahr 2015 zehn Fälle der relevanten OPS in der Bezugspopulation dokumentiert, die auf einen plastischen Fistelverschluss hindeuten, was bei Zugrundelegen der Annahme, dass es sich um distinkte Patienten handelt, einem Anteil von 17,24% entspricht. Alle diese Prozeduren wurden stationär erbracht. Bezogen auf 1.549 (1.588 - 1.509) Patienten in Deutschland mit Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln, lässt sich die Größe der Zielpopulation mit dieser konservativen Herangehensweise auf 267 (260 – 274) Patienten schätzen. Bezogen auf die GKV-Patienten mit Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln beträgt die Patientenzahl im Anwendungsgebiet demzufolge 232 (226 – 238).

Tabelle 3-10: Fallzahlen potenzieller Fistel-verschließender Prozeduren bei Patienten mit Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln (N=58) innerhalb der BKK-Routinedatenanalyse, Datenstand 2015

<b>OPS</b>	<b>Bezeichnung der Prozedur</b>	<b>K50.- mit K60.3/4/5 mit OPS 5-491 (N=58)</b>
<b>5-486.- Rekonstruktion des Rektums</b>		
5-486.0	Naht (nach Verletzung)	1
5-486.1	Plastische Rekonstruktion	-
5-486.2	Verschluss einer Rektum-Haut-Fistel	-
<b>5-491.- Operative Behandlung von Analfisteln</b>		
5-491.3	Verschluss von Analfisteln durch Plug-Technik	2
5-491.4	Exzision einer inter- oder transsphinktären Analfistel mit Verschluss durch Schleimhautlappen	1
5-491.x	Sonstige	2
5-491.y	N.n.bez.	1
<b>5-496.- Rekonstruktion des Anus und des Sphinkterapparates</b>		
5-496.0	Naht (nach Verletzung)	-
5-496.3	Sphinkterplastik	3
Summe über alle aufgelisteten OPS		<b>10</b>
Referenz: (72, 77)		

Zieht man die beiden Ansätze zur Abschätzung der Anzahl Patienten, die sowohl eine spezifische koloproktologische Behandlung der perianalen Fistel benötigen und gleichzeitig für einen plastischen Fistelverschluss geeignet sind, als untere bzw. obere Unsicherheitsspanne heran, kann die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel zusammenfassend auf 107 bis 267 Patienten in Deutschland beziffert werden, mit einer mittleren Patientenzahl von 187 Patienten in Deutschland. Unter Anwendung eines Anteils von 87,0 % GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung sind 163 (93 – 232) GKV-Patienten der Darvadstrocel-Zielpopulation zuzuordnen.

Die Herleitung der Größe der Darvadstrocel-Zielpopulation lässt sich wie folgt zusammenfassen:

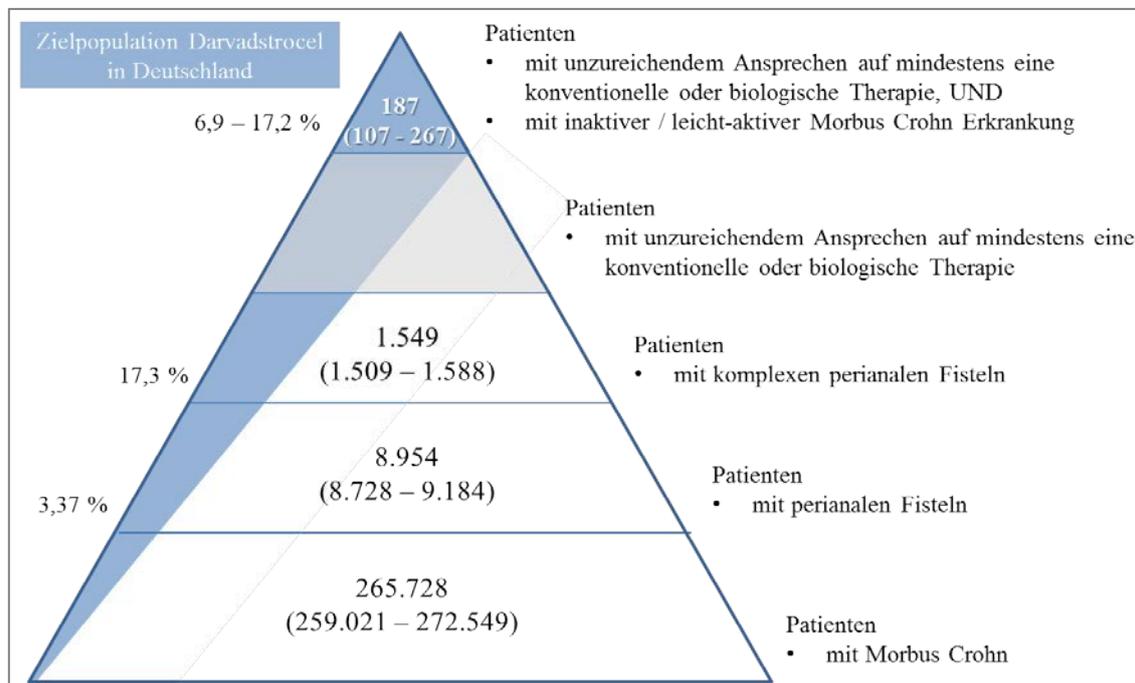


Abbildung 5: Zusammenfassung der Quantifizierung der Darvadstrocel-Zielpopulation

### Beschreibung der ermittelten Patientenpopulation

Im Rahmen der repräsentativen GKV-Routinedatenanalyse von Friedel et al. (2017) (72), die sich auf den Datenstand des Kalenderjahres 2015 bezieht, wurden auch einige Charakteristika der Patientenpopulation erhoben, die an dieser Stelle auszugsweise dargestellt werden sollen:

- Die verknüpfende Betrachtung der Kriterien des Anwendungsgebietes von Darvadstrocel resultiert in einer sehr kleinen Patientenpopulation.
  - Ausgehend von 13.346 Patienten mit gesicherter Diagnose Morbus Crohn (K50.-) wiesen nur 451 Patienten ein perianales Fistelleiden (K60.3/4/5) als Begleitdiagnose auf (3,37%). Diese Daten bestätigen die Seltenheit der Erkrankung, die auch die Zulassung als Orphan Drug mit begründet (49).
  - Von diesen erhielten im Bezugsjahr 2015 nur bis zu 78 Patienten (17,3%) eine Fadendrainage, was das Vorliegen einer komplexen Fistel anzeigt. Biologika-Verordnungen sind in dieser Patientengruppe mit 45% häufiger als bei Patienten ohne Fadendrainage (33%). Auch konventionelle Immunsuppressiva und Glukokortikoide werden in dieser Patientengruppe häufiger verordnet (40% vs. 33% bzw. 55% vs. 39%) als bei Patienten ohne Fadendrainage.

- Bei Übertragung dieser Anteile auf die ermittelte Patientenanzahl im Anwendungsgebiet ergeben sich demnach
    - Patienten mit biologischer Therapie (45%): 84 Patienten (48 – 120) in Deutschland und 73 GKV-Patienten (42 – 104),
    - Patienten ohne Biologika (55%): 103 Patienten (59 – 147) in Deutschland und 90 GKV-Patienten (51 – 128),
    - Patienten mit konventionellen Immunsuppressiva (40%): 75 Patienten (43 – 107) in Deutschland und 65 GKV-Patienten (37 – 93).
2. Insbesondere die darauf aufbauende Verknüpfung der Kriterien einer medikamentös refraktären perianalen Fistel bei gleichzeitig inaktivem oder leicht aktivem luminalen Morbus Crohn resultiert in einer sehr spezifischen Patientenpopulation mit kleinen Patientenzahlen. Die Patienten erhalten chirurgische Fistel-verschließende Prozeduren aktuell ausschließlich im stationären Versorgungssektor. Es ist davon auszugehen, dass der stationären Notwendigkeit dieser Prozeduren eine medizinische Rationale zugrunde liegt.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Darvadstrocel	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	gering	163 (93 – 232)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel besteht ein geringer Zusatznutzen, wie in Modul M4A anhand der klinischen Studiendaten aus der pivotalen randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, parallelarmigen, multizentrischen klinischen Phase 3-Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302) ausführlich dargelegt wird (siehe Modul M4A, Abschnitt 4.4.2).

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Zur Erstellung des Abschnitts 3.2 wurden die aktuellen und zur Behandlung von Morbus Crohn gültigen europäischen und deutschen Leitlinien herangezogen. Des Weiteren wurde auf in den Leitlinien erwähnte Quellen zurückgegriffen. Weiterhin wurden zur Beschreibung der Erkrankungen sowie des therapeutischen Bedarfs Übersichts- und Originalartikel aus orientierenden Recherchen verwendet. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt. Außerdem wurde auf interne Dokumente von Takeda zurückgegriffen.

Für Angaben zu aufgeführten Wirkstoffen wurden die Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe verwendet und davon ausgehend in den medizinischen Datenbanken verfügbare Originalarbeiten und Übersichtsartikel in orientierenden Recherchen gesucht. Des Weiteren wurden pharmakologische Fachbücher herangezogen. Eine systematische bibliografische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Zur Beschreibung der Epidemiologie und zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation wurde nach für Deutschland gültigen Datenquellen in medizinischen Datenbanken und auf den angegebenen Web-Seiten gesucht. Eine orientierende Recherche wurde auf <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> unter Verwendung der Begriffe „crohn“ und „prevalence“ und „germany“ bzw. „crohn“ und „incidence“ und „germany“ durchgeführt. Weiterhin wurde auf öffentlich verfügbare Daten des Statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit zurückgegriffen und eine von Takeda in Auftrag gegebene Analyse von Abrechnungsdaten von Betriebskrankenkassen (BKK) durch die Team Gesundheit GmbH herangezogen.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Takeda. Fachinformation Alofisel 5 Millionen Zellen/ml Injektionssuspension - Stand: Mai 2018. 2018.
2. Sainio P, editor *Fistula-in-ano in a defined population. Incidence and epidemiological aspects.* *Annales chirurgiae et gynaecologiae*; 1984.
3. Göttgens K, Smeets R, Stassen L, Beets G, Breukink S. Operative Verfahren bei hohen kryptoglandulären Analfisteln: Systematische Übersicht und Metaanalyse. *coloproctology*. 2016;38(2):93-105.
4. Parks A, Gordon P, Hardcastle J. A classification of fistula-in-ano. *British Journal of Surgery*. 1976;63(1):1-12.
5. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1508-30.
6. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122(4):875-80.
7. Misselwitz B, Schneider M. *Morbus Crohn: zeitgemässe Therapie von perianalen Fisteln.* 2016.
8. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 2: surgical management and special situations. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(2):135-49.
9. Alexander-Williams J, Buchmann P. Perianal Crohn's disease. *World J Surg*. 1980;4(2):203-8.
10. Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignaß A, Häuser W, Hartmann F, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie – „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ 2014. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2014;52(12):1431-84.
11. Bell S, Williams A, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen R, Kamm M. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;17(9):1145-51.

12. Geltzeiler CB, Wieghard N, Tsikitis VL. Recent developments in the surgical management of perianal fistula for Crohn's disease. *Annals of Gastroenterology*. 2014;27(4):320.
13. Singh B, Jewell D, George B. Perianal Crohn's disease. *British journal of surgery*. 2004;91(7):801-14.
14. Benjelloun EB, Abkari M, Ousadden A, Taleb KA. Squamous cell carcinoma associated anal fistulas in Crohn's disease unique case report with literature review. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013;7(6):e232-e5.
15. Kudo K, Funayama Y, Fukushima K, Shibata C, Takahashi K, Ogawa H, et al. Carcinoma arising from ileorectal fistula in a patient with Crohn's disease. *Nihon Shokakibyō Gakkai zasshi= The Japanese journal of gastro-enterology*. 2007;104(10):1492-7.
16. Scharl M, Frei P, Frei SM, Biedermann L, Weber A, Rogler G. Epithelial-to-mesenchymal transition in a fistula-associated anal adenocarcinoma in a patient with long-standing Crohn's disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2014;26(1):114-8.
17. Marzo M, Felice C, Pugliese D, Andrisani G, Mocci G, Armuzzi A, et al. Management of perianal fistulas in Crohn's disease: an up-to-date review. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015;21(5):1394.
18. Molendijk I, Peeters KC, Baeten CI, Veenendaal RA, van der Meulen-de AE. Improving the outcome of fistulising Crohn's disease. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2014;28(3):505-18.
19. Mahadev S, Young JM, Selby W, Solomon MJ. Self-reported depressive symptoms and suicidal feelings in perianal Crohn's disease. *Colorectal Disease*. 2012;14(3):331-5.
20. Feagan BG, Bala M, Yan S, Olson A, Hanauer S. Unemployment and disability in patients with moderately to severely active Crohn's disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2005;39(5):390-5.
21. Lion M, Gearry RB, Day AS, Eglinton T. The cost of paediatric and perianal Crohn's disease in Canterbury, New Zealand. *The New Zealand Medical Journal (Online)*. 2012;125(1349).
22. Lundqvist A, Ahlberg I, Hjalte F, Ekelund M. Direct and indirect costs for anal fistula in Sweden. *International Journal of Surgery*. 2016;35:129-33.
23. Ramos A, Calvet X, Sicilia B, Vergara M, Figuerola A, Motos J, et al. IBD-related work disability in the community: Prevalence, severity and predictive factors. A cross-sectional study. *United European gastroenterology journal*. 2015;3(4):335-42.
24. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *Journal of the American Medical Association*. 1932;99(16):1323-9.
25. Baumgart DC. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(8):123-33.
26. Loftus EV, Feagan BG, Colombel J-F, Rubin DT, Wu EQ, Andrew PY, et al. Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with Crohn's disease: patient-reported outcomes of the CHARM trial. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(12):3132.
27. Takeda. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Vedolizumab (Entyvio®) - Modul 3B. 2014.
28. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: altering the natural history of Crohn's disease—evidence for and against current therapies. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;25(1):3-12.

29. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *The Lancet*. 2007;369(9573):1641-57.
30. Hughes L. Surgical pathology and management of anorectal Crohn's disease. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1978;71(9):644-51.
31. Bataille F, Rohrmeier C, Bates R, Weber A, Rieder F, Brenmoehl J, et al. Evidence for a role of epithelial mesenchymal transition during pathogenesis of fistulae in Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(11):1514-27.
32. Frei SM, Hemsley C, Pesch T, Lang S, Weber A, Jehle E, et al. The role for dickkopf-homolog-1 in the pathogenesis of Crohn's disease-associated fistulae. *PLoS one*. 2013;8(11):e78882.
33. Frei SM, Pesch T, Lang S, Weber A, Jehle E, Vavricka SR, et al. A Role for Tumor Necrosis Factor and Bacterial Antigens in the Pathogenesis of Crohn's Disease-Associated Fistulae. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(13):2878-87.
34. Scharl M, Frei S, Pesch T, Kellermeier S, Arikkat J, Frei P, et al. Interleukin-13 and transforming growth factor  $\beta$  synergise in the pathogenesis of human intestinal fistulae. *Gut*. 2013;62(1):63-72.
35. Scharl M, Rogler G. Pathophysiology of fistula formation in Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(3):205-12.
36. de Zoeten EF, Pasternak BA, Mattei P, Kramer RE, Kader HA. Diagnosis and treatment of perianal Crohn disease: NASPGHAN clinical report and consensus statement. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2013;57(3):401-12.
37. West R, Van der Woude C, Endtz HP, Hansen B, Ouwendijk M, Boelens H, et al. Perianal fistulas in Crohn's disease are predominantly colonized by skin flora: implications for antibiotic treatment? *Digestive diseases and sciences*. 2005;50(7):1260-3.
38. Eglinton T, Roberts R, Pearson J, Barclay M, Merriman T, Frizelle F, et al. Clinical and genetic risk factors for perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(4):589-96.
39. Devaraj B, Khabassi S, Cosman BC. Recent smoking is a risk factor for anal abscess and fistula. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2011;54(6):681-5.
40. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2002;8(4):244-50.
41. Halme L, Sainio AP. Factors related to frequency, type, and outcome of anal fistulas in Crohn's disease. *Diseases of the colon & rectum*. 1995;38(1):55-9.
42. Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: an epidemiological update. *World journal of gastroenterology*. 2006;12(1):75.
43. Roberts PL, Schoetz DJ, Pricolo R, Veidenheimer MC. Clinical course of Crohn's disease in older patients. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1990;33(6):458-62.
44. Tang LY, Rawsthorne P, Bernstein CN. Are perineal and luminal fistulas associated in Crohn's disease? A population-based study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(9):1130-4.
45. MSD. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: März 2018. 2018.
46. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, Van Hogezand R, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(18):1398-405.

47. Yarur A, Kanagala V, Stein D, Czul F, Quintero M, Agrawal D, et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(7):933-40.
48. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, Zmora O, Luglio G, et al. ECCO-ESCP Consensus on surgery for Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;12(1):1-16.
49. COMP. Orphan Maintenance Assessment Report - Alofisel (Expanded human allogeneic mesenchymal adult stem cells extracted from adipose tissue). 2018.
50. Herold A. Analfisteln–ein häufiges proktologisches Krankheitsbild–Chance auf Heilung gegen das Risiko einer Kontinenzstörung abwägen. *Der Klinikarzt*. 2014;43(12):578-83.
51. Mahadev S, Young JM, Selby W, Solomon MJ. Quality of life in perianal Crohn's disease: what do patients consider important? *Diseases of the Colon & Rectum*. 2011;54(5):579-85.
52. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(9):876-85.
53. Ratto C, Litta F, Donisi L, Parello A. Fistulotomy or fistulectomy and primary sphincteroplasty for anal fistula (FIPS): a systematic review. *Techniques in coloproctology*. 2015;19(7):391-400.
54. Soltani A, Kaiser AM. Endorectal advancement flap for cryptoglandular or Crohn's fistula-in-ano. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2010;53(4):486-95.
55. Nasserri Y, Cassella L, Berns M, Zaghiyan K, Cohen J. The anal fistula plug in Crohn's disease patients with fistula-in-ano: a systematic review. *Colorectal Disease*. 2016;18(4):351-6.
56. Senéjoux A, Siproudhis L, Abramowitz L, Munoz-Bongrand N, Desseaux K, Bouguen G, et al. Fistula plug in fistulising ano-perineal Crohn's disease: a randomised controlled trial. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015;10(2):141-8.
57. Gingold DS, Murrell ZA, Fleshner PR. A prospective evaluation of the ligation of the intersphincteric tract procedure for complex anal fistula in patients with Crohn's disease. *Annals of surgery*. 2014;260(6):1057-61.
58. Grimaud JC, Munoz-Bongrand N, Siproudhis L, Abramowitz L, Sénéjoux A, Vitton V, et al. Fibrin glue is effective healing perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2275-81. e1.
59. Ellis CN, Clark S. Fibrin glue as an adjunct to flap repair of anal fistulas: a randomized, controlled study. *Diseases of the colon & rectum*. 2006;49(11):1736-40.
60. Stallmach A, Häuser W, L'hoest H, Marschall U. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung. *Barmer GEK Gesundheitswesen aktuell*. 2012:286-309.
61. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013;7(4):322-37.
62. Molodecky NA, Soon S, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54. e42.
63. Brandes J, Lorenz-Meyer H. Epidemiologic aspects of Crohn regional enterocolitis and ulcerative colitis in Marburg/Lahn (West Germany) between 1962 and 1975. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 1983;21(2):69.

64. Ott C, Obermeier F, Thiel S, Kemptner D, Bauer A, Schölmerich J, et al. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2008;20(9):917-23.
65. Daiss W, Scheurlen M, Malchow H. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the county of Tübingen (West Germany). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1989;24(sup170):39-43.
66. Goebell H, Dirks E, Förster S, Strey B, Quebe-Fehling E. A prospective analysis of the incidence and prevalence of Crohn's disease in an urban population in Germany. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 1994;6(11):1039-46.
67. Timmer A, Breuer-Katschinski B, Goebell H. Time trends in the incidence and disease location of Crohn's disease 1980–1995; a prospective analysis in an urban population in Germany. *Inflammatory bowel diseases*. 1999;5(2):79-84.
68. Löffler A, Glados M. Data on the epidemiology of Crohn disease in the city of Cologne. *Medizinische Klinik (Munich, Germany)*. 1993;88(9):516-9.
69. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39(5):690-7.
70. Farrokhyar F, Swarbrick E, Irvine EJ. A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2001;36(1):2-15.
71. Bokemeyer B. CED-Behandlung in Deutschland. *Der Gastroenterologe*. 2007;2(6):447-55.
72. Friedel H, Garal-Pantaler E, Georgiadou E. Claims data analysis Fistulizing Crohn's Disease - A retrospective observational study using the BKK German Sickness Fund Database. 2017.
73. Hein R, Köster I, Bollschweiler E, Schubert I. Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2014;49(11):1325-35.
74. Hein R, Köster I, Küpper-Nybelen J, Schubert I. Abschlussbericht Takeda Pharma Vertrieb GmbH - Epidemiologie, Versorgung und Kostenschätzung für Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. 2014. Available from: [http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/02\\_forschung/a\\_ergebnis\\_mccu.pdf](http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/02_forschung/a_ergebnis_mccu.pdf).
75. Hein R, Köster I, Schubert I. V.30: Schätzung der Prävalenz von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in Deutschland auf der Basis von GKV-Daten. 7 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie Populationen und Patienten: Epidemiologie als Brücke in eine gesunde Zukunft 26-29 September 2012 Regensburg. 2012.
76. Hein R, Köster I, Bollschweiler E, Schubert I. Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort - supplementary material. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2014;49(11):1325-35.
77. Georgiadou E, Brandes A, Fanter L, Ratsch B, Garal-Pantaler E, Friedel H. P804 Retrospective observational claims data analysis of German statutory health insurance (SHI) patients with Crohn's disease reveals low prevalence of perianal fistulas (3.4%), but high rates of biologic treatment and inpatient surgical intervention. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018;12(supplement\_1):S518-S9.
78. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2018. Available from:

[http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2015Bund\\_Maerz\\_2017.pdf](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2017.pdf).

79. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2018. Available from:

[https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=186412E8E18F32852E4328A60BB55210.cae4](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=186412E8E18F32852E4328A60BB55210.cae4)).

80. G-BA. Niederschrift (Finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-011. 2017.

81. DIMDI. OPS - Version 2018 - Systematisches Verzeichnis - Operationen- und Prozedurenschlüssel - Internationale Klassifikation der Prozeduren in der Medizin (OPS) - Band 1: Systematisches Verzeichnis. 2018.

82. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). 2018.

83. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1503-7.

84. Steele SR, Kumar R, Feingold DL, Rafferty JL, Buie WD. Practice parameters for the management of perianal abscess and fistula-in-ano. *Diseases of the colon & rectum*. 2011;54(12):1465-74.

85. DIMDI. OPS - Version 2015 - Operationen am Verdauungstrakt. 2015.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Darvadstrocel	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Einmalige Anwendung	1	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Anwendung von Darvadstrocel gemäß Fachinformation entspricht dem Protokoll der pivotalen Studie ADMIRE-CD, wonach im Rahmen einer einmaligen Anwendung die gesamte Injektionssuspension intraläsional injiziert wird. Es ist von einem Behandlungstag auszugehen (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Darvadstrocel	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Einmalige Anwendung	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Darvadstrocel	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	1	4 Durchstechflaschen á 30 Mio Zellen (eASC)	4 Durchstechflaschen á 30 Mio Zellen (eASC)
Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose, eASC: expandierte adipöse Stammzellen (expanded adipose stem cells)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Darvadstrocel wird als intraläsionale Injektion verabreicht, wobei eine Anwendung 120 Mio. expandierte, humane, allogene, mesenchymale, adulte adipöse Stammzellen umfasst, die auf vier Durchstechflaschen (jeweils mit einer Suspension aus 30 Millionen Zellen in 6 ml Lösung) verteilt sind, jedoch als eine Einzeldosis appliziert werden. Die Applikation erfolgt an einem Behandlungstag.

Eine Defined Daily Dose (DDD) für Darvadstrocel ist nicht definiert (2). Daher wird die gesamte verabreichte Dosis einer Darvadstrocel-Behandlung als DDD herangezogen.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Darvadstrocel	1 Packung (enthält 4 Durchstechflaschen à 30 Mio Zellen), insgesamt 120 Mio. eASC: 71.400	71.400

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Darvadstrocel ist in einer Packungsgröße für eine einmalige Anwendung auf dem deutschen Markt verfügbar. Da es sich bei dem wirksamen Bestandteil um eine Gewebezubereitung handelt, die direkt an Krankenhausapotheken oder Ärzte vertrieben wird, ist das Fertigarzneimittel gemäß § 47 AMG von der Apotheken-Vertriebsbindung ausgenommen (Ref. § 47 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 lit. b AMG). Aufgrund des Direktvertriebs entfallen die nach AMPreisV vorgesehenen Zuschläge für die Vertriebsbeteiligungen der Arzneimittel-Großhändler und der Apotheken (Ref. § 1 Abs. 3 Satz 1 Nr. 3 AMPreisvV).

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) beträgt 60.0000 Euro. Der Herstellerrabatt nach § 130a SGB V sowie der Apothekenrabatt nach § 129 SGB V sind nicht anwendbar. Unter Berücksichtigung der Mehrwertsteuer in Höhe von 19% entstehen der GKV für das zu bewertende Arzneimittel Darvadstrocel nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte demzufolge Kosten in Höhe von 71.400 Euro.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Darvadstrocel	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Narkotisierung des Patienten	1	1
		Ggf. Entfernen einer bestehenden Fadendrainage	1	1
		Identifizierung der Fistelöffnungen mittels Kochsalzlösung	1	1
		Kürettage der Fistelgänge	1	1
		Verschluss der inneren Fistelöffnungen mittels Naht	1	1
		Intraläsionale Injektion des Fertigarzneimittels	1	1
		Massage der außenliegenden Wunde	1	1
		Abdecken mit einer sterilen Kompresse	1	1
		Post-operative Beobachtung	1	1
Referenz: (1)				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Administration von Darvadstrocel erfolgt in einem Operationsumfeld unter Anästhesie (Allgemein- oder Regionalanästhesie) und nach eingehender Diagnostik der bestehenden perianalen Fistelgänge. Unmittelbar vor der lokalen Injektion der Stammzellsuspension in das umgebende Gewebe der Fistelgänge ist eine chirurgische Intervention bestehend aus einer Kürettage des inneren Fistelganges sowie dem Verschluss der inneren Fistelöffnung(en) mittels Naht erforderlich (1).

Die laut Fachinformation erforderliche Prozedur zur Applikation von Darvadstrocel umfasst gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation die folgenden einzelnen Schritte der ärztlichen Leistung:

*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 Beckenmuskeln) sowie die potenziell damit verbundenen Komplikationen (z. B. Abszesse). Vor der Terminierung der Anwendung von Darvadstrocel muss der 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 Darvadstrocel 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 Darvadstrocel gemäß den folgenden zwei Schritten 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.

## 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.*

Da Darvadstrocel nur einmalig angewendet wird, fallen die einzelnen Schritte der ärztlichen Leistung ebenfalls jeweils einmalig an (1).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Die Fachinformation von Darvadstrocel enthält keine Angaben dazu, ob die Behandlung stationär oder ambulant erfolgen soll (1). Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen der Behandlung mit Darvadstrocel werden daher nachfolgend sowohl für die stationäre Durchführung, anhand der relevanten Fallpauschale im DRG-System 2018, als auch für die ambulante Durchführung, anhand von anwendbaren Gebührenordnungspositionen (GOP) des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM), dargestellt.

Auf Basis der Ergebnisse der in Abschnitt 3.2.4 beschriebenen GKV-Routinedatenanalyse ist davon auszugehen, dass für die Durchführung eines chirurgischen, Fistel-verschließenden Eingriffs bei Patienten der Zielpopulation eine Notwendigkeit zur stationären Aufnahme besteht. Da auch im Rahmen der Darvadstrocel-Anwendung ein Fistel-verschließender Arbeitsschritt erfolgt, ist anzunehmen, dass auch die Applikation von Darvadstrocel stationär erfolgt.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit (DRG)

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung		Kosten pro Leistung in Euro
Leistung	Zuordnung OPS 2018	Anhand DRG 2018
Kürettage der Fistelgänge	Hilfsweise 5-491.x Operative Behandlung von Analfisteln: Sonstige	<p style="text-align: center;">DRG G26B</p> <p>Andere Eingriffe am Anus, Alter &gt; 15 Jahre, außer bei bestimmter bösartiger Neubildung, ohne kleinen Eingriff am Rektum</p> <p style="text-align: center;">Fallkosten: Arithmetischer Mittelwert: 1.739 €</p> <p>Standardabweichung: 485 €</p>
Verschluss der inneren Fistelöffnungen mittels Naht	Bei innerer Fistelöffnung rektal (oberhalb der linea dentata): 5-486.2 Verschluss einer Rektum-Haut-Fistel	
	Bei innerer Fistelöffnung anal: Hilfsweise 5-491.x Operative Behandlung von Analfisteln: Sonstige	
Ggf. Entfernen einer bestehenden Fadendrainage	Kein entsprechender OPS (Leistung in DRG enthalten)	
Identifizierung der Fistelöffnungen mittels Kochsalzlösung	Kein entsprechender OPS (Leistung in DRG enthalten)	
Intraläsionale Applikation der Stammzell-Suspension	Kein entsprechender OPS (Leistung in DRG enthalten) Hilfsweise 8-863.0 Allogene Stammzelltherapie: Periphere mesenchymale Stammzelltherapie	
Massage der außenliegenden Wunde	Kein entsprechender OPS (Leistung in DRG enthalten)	
Abdecken mit einer sterilen Kompresse	Kein entsprechender OPS (Leistung in DRG enthalten)	
Post-operative Überwachung und	Kein entsprechender OPS (Leistung in DRG enthalten)	
ggf. Nachbehandlung	Kein entsprechender OPS (Leistung in DRG enthalten)	
Narkotisierung des Patienten	Kein entsprechender OPS (Leistung in DRG enthalten)	
<p>Abkürzungen: DRG: Diagnosis-Related Group, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel</p> <p>Referenzen: (3, 4)</p>		

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit (EBM)

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung		Kosten pro Leistung in Euro
Leistung	Zuordnung OPS 2018	Anhand EBM
Kürettage der Fistelgänge	Hilfsweise 5-491.x Operative Behandlung von Analfisteln: Sonstige	GOP 07211*
Verschluss der inneren Fistelöffnungen mittels Naht	Bei innerer Fistelöffnung rektal (oberhalb der linea dentata): 5-486.2 Verschluss einer Rektum-Haut-Fistel	23,55 Euro (221 Punkte) oder GOP 07212
	Bei innerer Fistelöffnung anal: Hilfsweise 5-491.x Operative Behandlung von Analfisteln: Sonstige	27,17 Euro (255 Punkte)
Ggf. Entfernen einer bestehenden Fadendrainage	Kein entsprechender OPS	mit GOP 02310
Identifizierung der Fistelöffnungen mittels Kochsalzlösung	Kein entsprechender OPS	21,84 Euro (205 Punkte)
Intraläsionale Applikation der Stammzell-Suspension	Kein entsprechender OPS Hilfsweise 8-863.0 Allogene Stammzelltherapie: Periphere mesenchymale Stammzelltherapie	Keine entsprechende GOP
Massage der außenliegenden Wunde	Kein entsprechender OPS	Keine entsprechende GOP (Leistung in o.g. GOP enthalten)
Abdecken mit einer sterilen Kompresse	Kein entsprechender OPS	
Post-operative Überwachung und ggf. Nachbehandlung	Kein entsprechender OPS	
Narkotisierung des Patienten	Kein entsprechender OPS	GOP 05330 89,50 Euro (840 Punkte)
Vergütung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung gesamt*		134,89 Euro
<p>* Die Vergütung der chirurgischen Grundpauschale unterscheidet sich für erwachsene Patienten vor und nach Vollendung des 60. Lebensjahres. Zur Vereinfachung der nachfolgenden Kalkulationsschritte werden im weiteren Verlauf des Dossiers die Kosten der Grundpauschale für Patienten ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (GOP 07211) zugrunde gelegt.</p> <p>Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GOP: Gebührenordnungsposition, OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel</p>		
Referenzen: (3, 5)		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Arbeitsschritte im Rahmen der Darvadstrocel-Therapie werden bei stationärer Durchführung im Rahmen des aktuellen Fallpauschalen-Katalogs durch Zuordnung von Prozeduren zu Fallgruppenpauschalen (Diagnosis-Related Group, DRG) zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung abgerechnet. Die Entscheidung über die stationäre Notwendigkeit der Behandlung mit Darvadstrocel liegt stets im Ermessen des Behandlers, unter spezifischer Berücksichtigung der vorliegenden patientenindividuellen Faktoren sowie des aktuellen Versorgungsstandards, z.B. in Anlehnung an andere Fistel-verschließende Prozeduren.

Aufgrund des Fehlens einer spezifischen Ziffer in der Systematik der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) für die Darvadstrocel-Therapie ist dabei die unspezifische Kodierung mittels OPS Kode 5-491.x Operative Behandlung von Analfisteln: Sonstige am ehesten geeignet, die zusätzlich notwendigen ärztlichen Leistungen im Rahmen der stationären Darvadstrocel-Applikation abzubilden. Entsprechend der monokausalen Kodierung der OPS Schlüssel beinhaltet der OPS Schlüssel 5-491.x alle prozeduralen Teilschritte der Fistelbehandlung mit Darvadstrocel. Schlüssel der Kategorie „Sonstige“ stellen eine sogenannte „Restklasse“ im OPS dar. Inhaltlich stellen diese Codes ein genau bezeichnetes Verfahren dar, das im OPS anderweitig nicht abgebildet ist. Um dem Fall die spezifizierende Information hinzuzufügen, dass es sich bei der sonstigen operativen Behandlung der Analfisteln um eine allogene Stammzelltherapie handelte, ist zusätzlich der OPS Kode 8-863.0 Allogene Stammzelltherapie: Periphere mesenchymale Stammzelltherapie hinzukodieren. Bei Verwendung des OPS 5-491.x wird die stationäre Behandlung der Patienten regelhaft anhand der Fallpauschale G26B (Andere Eingriffe am Anus, Alter > 15 Jahre, außer bei bestimmter bösartiger Neubildung, ohne kleinen Eingriff am Rektum) vergütet werden. Die Fallkosten betragen im arithmetischen Mittel 1.739 Euro (Standardabweichung 485 Euro) und decken die verschiedenen Kostenbereiche wie folgt ab:

Fallkosten	Personalkosten			Sachkosten						Personal-/Sachkosten		Summe
	Ärztlicher Dienst	Pflegedienst	med.-techn./Funktionsdienst	Arzneimittel		Implantate	übriger medizinischer Bedarf			med. Infrastruktur	nicht med. Infrastruktur	
				Gemeinkosten	Einzelkosten		Gemeinkosten	Einzelkosten	Leistung durch Dritte			
1	2	3	4a	4b	5	6a	6b	6c	7	8		
01. Normalstation	185,07	255,22	11,74	19,91	1,38	0,00	24,19	0,55	7,41	82,60	266,59	854,66
02. Intensivstation	1,61	2,95	0,17	0,29	0,00	0,00	0,41	0,00	0,00	0,67	1,57	7,67
04. OP-Bereich	93,51	0,00	99,17	3,12	0,64	1,14	55,57	36,60	7,23	51,66	68,02	416,66
05. Anästhesie	103,53	0,00	69,94	5,46	0,25	0,00	17,97	0,49	0,31	13,25	27,62	238,82
06. Kreißsaal	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
07. Kardiologische Diagnostik / Therapie	0,02	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,01	0,02	0,00	0,01	0,02	0,10
08. Endoskopische Diagnostik / Therapie	12,71	0,00	14,46	0,47	0,01	0,01	5,79	1,66	0,00	6,33	9,14	50,58
09. Radiologie	4,30	0,00	4,39	0,06	0,07	0,00	0,73	0,33	3,49	1,77	2,90	18,04
10. Laboratorien	3,13	0,00	13,50	0,46	1,22	0,00	10,13	0,60	21,71	1,98	6,36	59,09
11. Diagnostische Bereiche	3,97	0,08	3,01	0,05	0,00	0,00	0,53	0,00	0,05	0,84	2,33	10,86
12. Therapeutische Verfahren	1,31	0,07	1,71	0,06	0,00	0,00	0,16	0,00	0,22	0,21	0,58	4,32
13. Patientenaufnahme	26,44	4,14	23,57	0,79	0,02	0,00	3,15	0,01	0,04	4,55	15,00	77,71
<b>Summe</b>	<b>435,60</b>	<b>262,46</b>	<b>241,69</b>	<b>30,67</b>	<b>3,59</b>	<b>1,15</b>	<b>118,64</b>	<b>40,26</b>	<b>40,46</b>	<b>163,87</b>	<b>400,13</b>	<b>1.738,52</b>

Abbildung 6: Fallkosten der DRG G26B unter Zuordnung zu den verschiedenen Kostenbereichen

Referenz: (4)

Neben der ärztlichen Leistung im Rahmen erforderlicher Prozeduren werden durch die Fallkosten in Höhe von 1.739 Euro ( $\pm$  485 Euro) auch Stationskosten, diagnostische Maßnahmen, Anästhesie und Leistungen übriger therapeutischer Bereiche zulasten der GKV vergütet. Demzufolge kann davon ausgegangen werden, dass sämtliche im Rahmen der stationären Darvadstrocel-Behandlung anfallenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen durch Vergütung der Fallpauschale abgedeckt sind.

Bei ambulanter Durchführung von chirurgischen koloproktologischen Prozeduren sind die GOP des EBM berechnungsfähig. Dabei ist es ambulant abrechnenden Ärzten und Krankenhäusern, seien sie zu vertragsärztlichen Versorgung zugelassen oder ermächtigt, nicht erlaubt, ähnliche oder beinahe passende Abrechnungsziffern heranzuziehen. Sie müssen die Leistungsbeschreibung im Text der Gebührenordnungsziffer einhalten und dürfen weder Analogien anstellen oder historische oder teleologische Interpretationen bemühen, wie es bei Rechtsnormen nach der juristischen Methodenlehre möglich wäre (grundlegend BSG, Urteil vom 01.09.1991 – 6 RKA 15/90 = BSGE 69, 166, seitdem ständige Rechtsprechung für die gesamte vertragsärztliche Abrechnung).

Die unspezifische Kodierung der ärztlichen Leistung mittels OPS 5-491.x für sonstige Operationen von Analfisteln in Kombination mit OPS 8-863.0 Allogene Stammzelltherapie: Periphere mesenchymale Stammzelltherapie kann in keine der proktologischen Eingriffskategorien H1 bis H5 nach der Anlage 2 zum EBM zugeordnet werden (5). Gleiches gilt für den AOP-Vertrag (6). Die ärztliche Leistung bei ambulanter Durchführung der Behandlung mit Darvadstrocel kann folglich über die Grundpauschale sowie anhand unspezifischer Abrechnungsziffern vergütet werden, wie nachfolgend beschrieben wird:

Die chirurgische Grundpauschale umfasst die Leistungen der GOP 07211 und der GOP 72012. GOP 07211 ist für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr zu verwenden, GOP 07212 Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres. Die Grundpauschale kann einmal im Behandlungsfall berechnet werden. Die GOP 07211 wird mit 23,55 Euro vergütet (221 Punkte). Die GOP 07212 wird mit 27,17 Euro vergütet (225 Punkte).

- Obligater Leistungsinhalt der GOP 07211 und 07212 ist
  - der persönliche Arzt-Patienten-Kontakt.
- Fakultativer Leistungsinhalt ist
  - weitere persönliche oder andere Arzt-Patienten-Kontakte gemäß 4.3.1 der Allgemeinen Bestimmungen,
  - ärztlicher Bericht entsprechend der GOP 01600,
  - individueller Arztbrief entsprechend der Gebührenordnungsposition 01601,
  - in Anhang 1 aufgeführte Leistungen.

Zur Vereinfachung der Darstellung nachfolgender Kostenkalkulationen werden im weiteren Verlauf des Dossiers nur die Kosten der Grundpauschale für Patienten ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (GOP 07211) zugrunde gelegt.

Folgende Leistungen, die im Rahmen der Darvadstrocel-Anwendung notwendig sind, können durch die Leistungsbeschreibung der GOP 02310 Behandlung einer/eines/von sekundär heilenden Wunde(n) und/ oder Decubitalulcus (-ulcera) abgedeckt sein: Kürettage der Fistelgänge, Verschluss der inneren Fistelöffnungen mittels Naht, ggf. Entfernen einer bestehenden Fadendrainage, Identifizierung der Fistelöffnungen mittels Kochsalzlösung, Massage der außenliegenden Wunde, Abdecken mit einer sterilen Kompresse, post-operative Überwachung und ggf. Nachbehandlung. Die Grundpauschale kann einmal im Behandlungsfall berechnet werden. Die GOP 02310 wird mit 21,84 Euro vergütet (205 Punkte).

- Obligater Leistungsinhalt der GOP 02310 ist
  - Abtragung von Nekrosen, und/oder
  - Wunddebridement, und/oder
  - Anlage und/oder Wechsel eines Kompressionsverbandes, und/oder
  - Einbringung und/oder Wechsel einer Wundtamponade,
  - Mindestens 3 persönliche Arzt-Patienten-Kontakte im Behandlungsfall,.
- Fakultativer Leistungsinhalt sind
  - Einbringung, Wechsel oder Entfernung von Antibiotikaketten,
  - Anlage/Wechsel von Schienenverbänden.

Drei Arzt-Patienten-Kontakte sind im Rahmen der Darvadstrocel-Anwendung regelhaft anzunehmen, denn neben dem Kontakt am Behandlungstag sind sowohl eine Untersuchung zur Indikationsstellung und ein post-operativer Kontakt anzunehmen.

Für die Dauer Darvadstrocel-Behandlung von 30-45 Minuten ist laut Fachinformation eine Anästhesie oder Narkose des Patienten erforderlich. Diese zusätzliche Leistung ist neben den zuvor benannten GOP berechnungsfähig unter Berechnung der GOP 05330 Anästhesie oder Kurznarkose (bis zu einer Schnitt-Naht-Zeit bzw. Eingriffszeit von 15 Min.) (840 Punkte, 89,50 Euro), auch wenn diese den zeitlichen Aufwand des Eingriffs nicht vollumfänglich abdeckt. Vielmehr wäre die Vergütung mittels GOP 31823 Anästhesie oder Narkose 3 (1542 Punkte, 164,29 Euro) eher geeignet, den zeitlichen Umfang der erforderlichen Anästhesie / Narkose abzubilden, jedoch ist diese GOP nur bei ausgewiesenen Eingriffen der Kategorie 3 des EBM berechnungsfähig, und nicht mit Leistungen der unspezifischen GOP 02310.

Die GOP 05330 umfasst die Anästhesie und/oder Narkose, bis zu einer Schnitt-Naht-Zeit bzw. Eingriffszeit von 15 Minuten, zuzüglich der prä- und postanästhesiologischen Rüstzeiten, mittels eines oder mehrerer der nachfolgend genannten Verfahren:

- Plexusanästhesie, und/oder
- Spinal- und/oder Periduralanästhesie, und/oder

- Intravenöse regionale Anästhesie einer Extremität, und/oder
- Kombinationsnarkose mit Maske, Larynxmaske und/oder endotracheale Intubation
- Obligater Leistungsinhalt der GOP 05330 ist
  - Anästhesie oder Narkose
- Fakultativer Leistungsinhalt sind
  - Anästhesien nach der Nr. 05320,
  - Kontrolle der Katheterlage durch Injektion eines Lokalanästhetikums,
  - Legen einer Blutleere,
  - Infusion(en) (Nr. 02100),
  - Magenverweilondeneinführung (Nr. 02320),
  - Anlage suprapubischer Harnblasenkatheter (Nr. 02321),
  - Wechsel/Entfernung suprapubischer Harnblasenkatheter (Nr. 02322),
  - Wechsel/Legen transurethraler Dauerkatheter (Nr. 02323),
  - arterielle Blutentnahme (Nr. 02330),
  - Multigasmessung,
  - Gesteuerte Blutdrucksenkung,
  - Dokumentierte Überwachung bis zur Stabilisierung der Vitalfunktionen

Für den ärztlichen Aufwand, der durch die intraläsionale Injektion der Stammzellsuspension entsteht, besteht hingegen keine Vergütungsmöglichkeit nach EBM.

Insgesamt können die für die Anwendung von Darvadstrocel laut Fachinformation zusätzlich notwendigen Leistungen gemäß EBM zulasten der GKV berechnet werden, mit Kosten in Höhe von 134,89 Euro. Diese decken jedoch nicht alle der laut Fachinformation notwendigen zusätzlichen Leistungen der Behandlung mit Darvadstrocel ab.

Bei stationärer Durchführung entstehen für die zusätzlich notwendigen Leistungen Kosten zulasten der GKV in mittlerer Höhe von 1.739 Euro (Standardabweichung 485 Euro) je Fall.

*Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-8 (Anzahl der Patienten in der*

*Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Darvadstrocel	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	DRG G26B Andere Eingriffe am Anus, Alter > 15 Jahre, außer bei bestimmter bösartiger Neubildung, ohne kleinen Eingriff am Rektum	1.739 (1.254 - 2.224)	163 Patienten: 283.457 (204.402 - 362.512)  93 – 232 Patienten*: 161.727 - 403.448
		<b>Gesamt stationär:</b>	<b>1.739</b> <b>(Standardabweichung 485)</b>	<b>283.457*</b> <b>(161.727 - 403.448)</b>
		GOP 07211 Chirurgische Grundpauschale**	23,55	3.838,65 (2.190,15 - 5.463,60)
		GOP 02310 Behandlung einer/eines/von sekundär heilenden Wunde(n) und/ oder Decubitalulcus (-ulcera)	21,84	3.559,92 (2.031,12 - 5.066,88)
		GOP 05330 Anästhesie oder Kurznarkose (bis zu einer Schnitt-Naht-Zeit bzw. Eingriffszeit von 15 Min.)	89,50	14.588,50 (8.323,50 - 20.764)
		<b>Gesamt ambulant***:</b>	<b>134,89</b>	<b>21.987,07</b> <b>(12.544,77 - 31.294,48)</b>

\* 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).

\*\* Die Vergütung der chirurgischen Grundpauschale unterscheidet sich für erwachsene Patienten vor und nach Vollendung des 60. Lebensjahres. Zur Vereinfachung der nachfolgenden Kalkulationsschritte werden im weiteren Verlauf des Dossiers die Kosten der Grundpauschale für Patienten ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (GOP 07211) zugrunde gelegt.

\*\*\* Nicht alle laut Fachinformation notwendigen zusätzlichen Leistungen der Darvadstrocel-Anwendung sind auf Basis des EBM berechnungsfähig. Der hier benannte Betrag deckt demzufolge nicht alle zusätzlich notwendigen Leistungen ab.

Abkürzungen: DRG: Diagnosis-Related Group, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GOP: Gebührenordnungsposition

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup> 163 Patienten (93 – 232)
Darvadstrocel	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	<u>Darvadstrocel</u> 71.400	11.638.200 (6.640.200 - 16.564.800)
		<u>Zusätzlich notwendige Leistungen (DRG):</u> 1.739	283.457* (161.727 - 403.448)
		<b><u>Gesamt stationär:</u></b> <b>73.139</b>	<b>11.921.657</b> <b>(6.801.927 - 16.968.248)</b>
		<u>Zusätzlich notwendige Leistungen (EBM)**:</u> 134,89	21.987,07 (12.544,77 - 31.294,48)
		<b><u>Gesamt ambulant**:</u></b> <b>71.534,89</b>	<b>11.660.187,07</b> <b>(6.652.744,77 - 16.596.094,48)</b>
<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> <p>Abkürzungen: DRG: Diagnosis-Related Group, EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p>			

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Darvadstrocel ist in jener spezifischen Therapiesituation indiziert, in der die luminale Aktivität der chronisch-entzündlichen Grunderkrankung erfolgreich auf eine geringe oder ausbleibende Entzündungsaktivität reduziert worden ist, während das perianale Fistelleiden weiterhin besteht. Eine gezielte Therapie der medikamentös therapierefraktären komplexen perianalen Fisteln ist in dieser Situation indiziert.

Die Patienten der Zielpopulation von Darvadstrocel müssen gemäß Fachinformation ein unzureichendes Ansprechen auf mindestens eine vorangegangene konventionelle oder biologische Therapie aufweisen. Gemäß deutscher und europäischer Leitlinienempfehlungen (7, 8), wird im Anschluss an die chirurgische Fistelsanierung und Drainage eine Behandlung mit einem TNF- $\alpha$ -Antikörper empfohlen; diese setzt gemäß Zulassung wiederum ein Nichtansprechen auf eine konventionelle immunsuppressive Therapie voraus (9), sodass davon auszugehen ist, dass der Versorgungsanteil von Darvadstrocel jene Patienten umfasst, die refraktär auf alle verfügbaren medikamentösen Therapien sind.

In Abschnitt 3.2.4 wurde basierend auf dokumentierten Fallzahlen Fistel-verschließender Eingriffe abgeleitet, dass das Anwendungsgebiet von Darvadstrocel im Jahr 2018 187 Patienten (107-267) in Deutschland (GKV: 163 Patienten [93-232]) umfasst. Diese Patienten erfüllen nicht nur die Kriterien der Diagnosestellung sowohl des Morbus Crohn als auch einer komplexen Anal-, Rektal oder Anorektalfistel, sondern für diese kann auch angenommen werden, dass sie sowohl refraktär auf verfügbare medikamentöse Therapien sind als auch, dass die luminale Erkrankung des Morbus Crohn in einem kontrollierten Stadium ist, so dass ein plastischer Fistelverschluss gemäß S3-Leitlinie sinnvoll ist.

Die Datenbasis für die Herleitung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet war eine repräsentative GKV-Routinedatenanalyse (10, 11), die zudem aufzeigte, dass bei Patienten mit Morbus Crohn und perianalen Fisteln alle chirurgischen Prozeduren, die mit einem Fistel-verschließenden Teilschritt einhergehen, unter stationärer Aufnahme des Patienten durchgeführt werden. Auch Verfahren, für die gemäß EBM Anhang 2 die Möglichkeit einer ambulanten Vergütung bestehen, wie z.B. OPS 5-491.4 und 5-491.5, werden in der Zielpopulation nicht ambulant erbracht sondern stationär. Demnach kann davon ausgegangen

werden, dass für diese Patienten, die auch vom Anwendungsgebiet von Darvadstrocel umfasst sind, hinsichtlich der Durchführung von Fistel-verschließenden Eingriffen eine medizinisch plausible Notwendigkeit der stationären Durchführung besteht. Diese Annahme wird auch durch ein klinisches Gutachten bestätigt (12).

Auch die Anwendung von Darvadstrocel erfolgt durch einen Chirurgen/Koloproktologen in einem Operationsumfeld unter Narkose und schließt einen Fistel-verschließenden Teilschritt, das Verschluss des inneren Ostiums mittels Naht, ein (1). Es ist daher anzunehmen, dass auch für die Behandlung der Patienten mit Darvadstrocel dieselbe medizinische Rationale zur stationären Notwendigkeit vorliegt, sodass von einer Anwendung von Darvadstrocel im stationären Versorgungssektor auszugehen ist.

Dies ist insbesondere daher sinnvoll, da für die Patienten der Zielpopulation die Empfehlungen der S3-Leitlinie Morbus Crohn, Empfehlung 6-10, zu beachten sind, wonach nur bei kontrollierter Entzündung im Enddarm die Durchführung eines plastischen Fistelverschlusses (Evidenzgrad IV, ↑, starker Konsens) bei komplexen und inaktivierten Fisteln (in der Regel durch eine Fadendrainage) sinnvoll ist (8). Die gastroenterologische Einschätzung der Entzündungsaktivität ist für die Indikationsstellung demnach unerlässlich. Der interdisziplinären Betreuung der Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel kommt daher ein besonders hoher Stellenwert zu.

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 ausschließlich an qualifizierte Anwenderzentren vor. Dabei handelt es sich um solche Einrichtungen, die die folgenden Kriterien erfüllen:

- Spezialisiertes und interdisziplinäres Team: Am Krankenhaus werden Patienten durch ein interdisziplinäres Team behandelt, bestehend aus einem Gastroenterologen und koloproktologischen Chirurgen, das erfahren ist in der Behandlung von perianalen Fisteln bei Morbus Crohn.
- Minimal erforderliche chirurgische Expertise, um einen sicheren und effektiven Ablauf bei der Behandlung mit Alofisel<sup>®</sup> sicherzustellen: Am Krankenhaus werden jährlich eine Mindestfallzahl von Patienten mit Morbus Crohn und eine Mindestfallzahl von Patienten mit perianalen Fisteln behandelt und Faden-Drainagen durchgeführt, bemessen anhand der Qualitätsberichterstattung der Krankenhäuser.
- Experten Schulung: Ein Chirurg/Koloproktologe des Krankenhauses hat an einer prä-qualifizierenden Schulung teilgenommen, um die richtige Anwendung von Darvadstrocel kennenzulernen und um den richtigen Patienten gemäß der Zulassung identifizieren zu können.
- Qualitätssicherung: Das Krankenhaus liegt in der Nähe eines größeren Flughafens und verfügt über ausreichende Warenempfangszeiten, um eine Anlieferung von

Darvadstrocel binnen 48 Stunden nach Produktion des Arzneimittels sicherzustellen. Das Krankenhaus ist geschult, damit Darvadstrocel sicher angewendet wird und innerhalb des Krankenhauses sicher transportiert wird.

Da sich Anwenderzentren zunächst im Rahmen von Schulungen hinsichtlich Anwendung und Logistik qualifizieren müssen, um Darvadstrocel bestellen zu können und mittels Direktvertrieb zu erhalten, wird die Behandlung mit Darvadstrocel nur in solchen Einrichtungen und durch Ärzte stattfinden, die Takeda bekannt sind. Für das Jahr 2018 werden voraussichtlich nicht mehr als zwölf Anwenderzentren die Qualifikationskriterien erfüllen. Es wird erwartet, dass im Jahr 2018 in Deutschland bis zu 36 Patienten mit Darvadstrocel behandelt werden, darunter  $\leq 31$  GKV-Versicherte. Dies entspricht einem erwarteten Versorgungsanteil von 22%. Im Jahr 2019 werden sich voraussichtlich weitere Anwenderzentren qualifizieren.

Es wird nicht erwartet, dass sich der Versorgungsanteil aufgrund von Kontraindikation gegen eine Darvadstrocel-Behandlung reduziert.

Da die Behandlung mit Darvadstrocel eine einmalige intraläsionale Stammzell-Injektion umfasst, ist nicht mit Therapieabbrüchen oder patientenindividuell verschiedenen Therapiedauern zu rechnen.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, wird angenommen, dass im Jahr 2018 in Deutschland bis zu 36 Patienten mit Darvadstrocel behandelt werden, darunter 31 GKV-Versicherte. Die für den erwarteten Versorgungsanteil von 22% (31 GKV-Patienten) entstehenden Kosten im Jahr 2018 werden in der nachfolgenden Tabelle 3-21 dargestellt.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der erwarteten Versorgungsanteile im Jahr 2018

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Darvadstrocel	Erwarteter Versorgungsanteil im Jahr 2018: ≤ 22% aller Patienten im Anwendungsgebiet (≤ 31 GKV- Versicherte)	<u>Darvadstrocel</u> 71.400	2.213.400
		<u>Zusätzlich notwendige Leistungen (DRG):</u> 1.739	53.909
		<b><u>Stationär:</u></b> <b>73.139</b>	<b>2.267.309</b>
		<u>Zusätzlich notwendige Leistungen (EBM)*:</u> 134,89	4.181,59
		<b><u>Ambulant*:</u></b> <b>71.534,89</b>	<b>2.217.581,59</b>
<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> <p>** Für die Darstellung der Kosten zusätzlich notwendiger Leistungen im Jahr 2019 wurden die Kosten aus 2018 (stationär: Fallpauschale G26B 2018, ambulant: EBM Ziffern Version 2. Quartal Stand 4.4.2018) ohne Veränderung übertragen.</p> <p>Abkürzungen: DRG: Diagnosis-Related Group, EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p>			

Durch die Behandlung im erwarteten Versorgungsanteil von bis zu 31 GKV-Patienten im Jahr 2018 ergeben sich Arzneimittelkosten zulasten der GKV in Höhe von 2.213.400 Euro.

Zuzüglich der durchschnittlichen Fallpauschale, die im Rahmen der stationären Behandlung für die DRG G26B anfällt, belaufen sich die erwarteten stationären Gesamtkosten der Darvadstrocel-Therapie für 31 GKV-Versicherte im Jahr 2018 auf 2.267.309 Euro.

Zuzüglich der ambulant gemäß EBM berechnungsfähigen Leistungen belaufen sich die erwarteten Gesamtkosten zulasten der GKV bei ambulanter Durchführung der Darvadstrocel-Therapie für 31 GKV-Versicherte im Jahr 2018 auf 2.217.581,59 Euro.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Zur Beschreibung des Behandlungsmodus und des Verbrauchs des zu bewertenden Arzneimittels wurde auf die Fachinformationen, Stand Mai 2018, zurückgegriffen.

Die Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen zulasten der GKV wurden dem aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM 2. Quartal, Stand 4.4.2018) sowie dem DRG Browser 2018 entnommen, in Zusammenschau mit der aktuell gültigen Fassung der OPS-Systematik.

Die Darstellung der erwarteten Versorgungsanteile beruht auf unternehmensinternen Annahmen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Takeda. Fachinformation Alofisel 5 Millionen Zellen/ml Injektionssuspension - Stand: Mai 2018. 2018.
2. WiDO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018. 2018.
3. DIMDI. OPS - Version 2018 - Systematisches Verzeichnis - Operationen- und Prozedurenschlüssel - Internationale Klassifikation der Prozeduren in der Medizin (OPS) - Band 1: Systematisches Verzeichnis. 2018.
4. InEK. G-DRG-Report-Browser 2018. 2018.
5. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). 2018.
6. GKV, DKG, KBV. Vertrag nach § 115 b Abs. 1 SGB V - Ambulantes Operieren und sonstige stationersetzende Eingriffe im Krankenhaus - (AOP-Vertrag). 2012.
7. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 2: surgical management and special situations. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(2):135-49.
8. Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignaß A, Häuser W, Hartmann F, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie – „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ 2014. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2014;52(12):1431-84.
9. MSD. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: März 2018. 2018.
10. Friedel H, Garal-Pantaler E, Georgiadou E. Claims data analysis Fistulizing Crohn's Disease - A retrospective observational study using the BKK German Sickness Fund Database. 2017.
11. Georgiadou E, Brandes A, Fanter L, Ratsch B, Garal-Pantaler E, Friedel H. P804 Retrospective observational claims data analysis of German statutory health insurance (SHI) patients with Crohn's disease reveals low prevalence of perianal fistulas (3.4%), but high rates of biologic treatment and inpatient surgical intervention. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018;12(supplement\_1):S518-S9.
12. Fürst A. Behandlung von perianalen Fisteln bei M. Crohn. 2018.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation ist Darvadstrocel (Alofisel®) zur Behandlung des folgenden Anwendungsgebietes zugelassen (1):

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 sollte nach der Vorbereitung der Fistel angewandt werden, siehe Ausführungen im Abschnitt zur Dosierung und Art der Anwendung.

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation wird folgende Dosierung und Art der Anwendung für die Behandlung mit Darvadstrocel empfohlen (1).

Darvadstrocel sollte nur von Fachärzten verabreicht werden, die in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen erfahren sind. Die Umsetzung dieser Anforderung seitens Takeda ist in Abschnitt 3.4.5 ausführlich dargestellt.

#### **Dosierung**

Eine Einzeldosis Darvadstrocel besteht aus 120 Millionen Zellen, verteilt auf 4 Durchstechflaschen. Jede Durchstechflasche enthält 30 Millionen Zellen in einer 6 ml Suspension. Der gesamte Inhalt der 4 Durchstechflaschen muss zur Behandlung von bis zu zwei internen und bis zu drei externen Fistelöffnungen verabreicht werden. Das bedeutet, dass mit einer Dosis von 120 Millionen Zellen die Möglichkeit besteht, bis zu drei Fistelgänge mit einer Fistelöffnung im Perianalbereich zu behandeln.

Es gibt derzeit nur limitierte Erfahrungen hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von wiederholten Verabreichungen von Darvadstrocel.

## **Besondere Patientengruppen**

### Ältere Patienten

Die Datenlage zur Anwendung von Darvadstrocel bei älteren Patienten ist beschränkt. Angesichts der zellbasierten Beschaffenheit von Darvadstrocel und seiner lokalen Anwendungsart ist nicht zu erwarten, dass das Nutzen-Risiko-Profil von Darvadstrocel bei älteren Patienten von dem abweicht, welches bei nicht-älteren Patienten beobachtet wurde. Daher ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

### Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Daten zur Anwendung von Darvadstrocel bei Patienten mit einer Leber- oder Nierenfunktionsstörung liegen nicht vor. Angesichts der zellbasierten Beschaffenheit von Darvadstrocel und seiner lokalen Anwendungsart ist nicht zu erwarten, dass das Nutzen-Risiko-Profil von Darvadstrocel bei Patienten mit einer Leber- oder Nierenfunktionsstörung von dem abweicht, welches bei Patienten ohne Leber- oder Nierenfunktionsstörung beobachtet wurde. Daher ist bei Patienten mit einer Leber- oder Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Darvadstrocel bei Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren wurde noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

## **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 Beckenmuskeln) sowie die potenziell damit verbundenen Komplikationen (z. B. Abszesse). Vor der Terminierung der Anwendung von Darvadstrocel muss der 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 Darvadstrocel 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 Darvadstrocel gemäß den folgenden zwei Schritten 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.

### 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 Fistelöffnungen 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.

### **Gegenanzeigen**

Gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation bestehen folgende Gegenanzeigen für die Behandlung mit Darvadstrocel (1):

Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Rinderserum.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation bestehen folgende Warnhinweise und werden folgende Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Darvadstrocel empfohlen (1):

Alofisel<sup>®</sup> kann Spuren von Benzylpenicillin und Streptomycin enthalten. Dies sollte bei Patienten mit bekannter akuter Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktionen in der Vorgeschichte) gegen diese Substanzklassen berücksichtigt werden.

Eine Lokalanästhesie wird aufgrund der unbekanntem Auswirkungen der Lokalanästhetika auf die injizierten Zellen nicht empfohlen.

Die Anwendung von Wasserstoffperoxid, Methylenblau, Jodlösungen oder hypertonen Glucoselösungen in den Fistelgängen ist vor, während oder nach der Injektion von Darvadstrocel nicht erlaubt, da dies die Lebensfähigkeit der Zellen und damit die Wirksamkeit der Behandlung beeinträchtigen könnte.

Darvadstrocel ist nur für die intraläsionale Injektion indiziert. Darvadstrocel darf nicht mit einer Nadel verabreicht werden, die dünner als 22G ist. Kleinere Nadelgrößen können die Zellen bei der Injektion schädigen und die Lebensfähigkeit der Zellen gefährden und damit die Wirksamkeit der Behandlung beeinträchtigen.

Da Darvadstrocel ein lebendes Stammzelltherapeutikum ist, kann es nicht sterilisiert werden. Es könnte daher potenziell infiziertes biologisches Material enthalten. Dieses Risiko wird als gering eingeschätzt und es werden bei der Herstellung entsprechende Kontrollen durchgeführt. Patienten sollen nach der Anwendung auf potenzielle Anzeichen einer Infektion hin beobachtet werden.

#### Reaktionen auf die Vorbereitung

Die Vorbereitung von Fisteln wurde mit Proktalgie und verfahrenstechnischen Schmerzen (siehe Abschnitt 4.8) in Zusammenhang gebracht.

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation sind folgende Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen im Rahmen der Anwendung von Darvadstrocel zu erwarten (1):

Es wurden keine in-vivo Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

In-vitro Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen haben gezeigt, dass die Lebensfähigkeit der Zellen und die immunmodulatorische Funktion von Darvadstrocel durch das Vorhandensein klinisch relevanter Konzentrationen gebräuchlicher Therapien für Morbus Crohn (Infliximab, Methotrexat und Azathioprin) nicht beeinträchtigt werden.

Farbstoffe und Lokalanästhesie werden aufgrund der unbekanntem Auswirkung der Lokalanästhetika auf die injizierten Zellen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation werden für Anwendung von Darvadstrocel die folgenden Empfehlungen bzgl. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit erteilt (1):

### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Darvadstrocel bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien zur reproduktiven Toxizität liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Darvadstrocel wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die kein Verhütungsmittel benutzen, nicht empfohlen.

### Stillzeit

Als Vorsichtsmaßnahme wird die Anwendung von Darvadstrocel während der Stillzeit nicht empfohlen.

### Fertilität

Es liegen keine Daten vor.

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation werden die Auswirkungen der Anwendung von Darvadstrocel auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wie folgt beschrieben (1):

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

## **Nebenwirkungen**

Gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation sind folgende Nebenwirkungen im Rahmen der Anwendung von Darvadstrocel zu erwarten (1):

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse waren Analabszess (Darvadstrocel: 19,4 % der Patienten; Kontrollgruppe: 13,7 % der Patienten), Proktalgie (Darvadstrocel: 14,6 % der Patienten; Kontrollgruppe: 11,8 % der Patienten) und Analfistel (Darvadstrocel: 10,7 % der Patienten; Kontrollgruppe: 7,8 % der Patienten).

### Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung von Nebenwirkungen basiert auf der Erfahrung aus klinischen Studien und wird nach Systemorganklassen dargestellt. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ )

bis  $<1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $<1/1.000$ ), sehr selten ( $<1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-22: 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.		

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Analabszess

Bis Woche 52 entwickelten 20 (19,4 %) bzw. 14 (13,7%) Patienten in der Darvadstrocel- bzw. der Kontrollgruppe jeweils 21 bzw. 19 unerwünschte Ereignisse in Form von Analabszessen, von denen 4 bzw. 5 in den jeweiligen Gruppen (3,9% der Patienten in beiden Gruppen) von starker Intensität waren. Bis Woche 104 entwickelten 15 (14,6%) bzw. 8 (7,8%) Patienten in der Darvadstrocel- bzw. der Kontrollgruppe jeweils 15 bzw. 9 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Form von Analabszessen.

#### Proktalgie

Bis Woche 52 entwickelten 15 (14,6%) bzw. 12 (11,8%) Patienten in der Darvadstrocel- bzw. der Kontrollgruppe jeweils 20 bzw. 17 unerwünschte Ereignisse in Form einer Proktalgie. In keiner der Gruppen waren diese Ereignisse bis Woche 104 schwerwiegend. In der Darvadstrocel-Gruppe waren keine der Proktalgie-Ereignisse von starker Intensität; in der Kontrollgruppe jedoch bei 3,9% der Patienten (4 Ereignisse) zu einem entsprechenden Ereignis.

#### Analfistel

Bis Woche 52 entwickelten 11 (10,7%) bzw. 8 (7,8%) Patienten in der Darvadstrocel- bzw. der Kontrollgruppe jeweils 12 bzw. 8 unerwünschte Ereignisse in Form von Analfisteln, von denen keine von starker Intensität waren. Bis Woche 104 entwickelten 5 Patienten (4,9%) bzw. 1 Patient ( $<1,0\%$ ) in der Darvadstrocel- bzw. der Kontrollgruppe jeweils 5 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bzw. ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis in Form von Analfisteln.

## Überdosierung

Gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation wurde im Rahmen der Anwendung von Darvadstrocel kein Fall einer Überdosierung berichtet (1).

## Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des medizinischen Personals

Gemäß den Anforderungen zur Risikominimierung, wie in Annex IId der Fachinformation in Ergänzung des Risk-Management-Plans (RMP) beschrieben, wird allen medizinischen Fachkräften, von denen erwartet wird, dass sie Darvadstrocel handhaben und verwenden, ein Schulungspaket zur Verfügung gestellt. Dieses wurde mit dem Paul-Ehrlich-Institut als nationale zuständige Behörde in Inhalt und Form abgestimmt; dazu gehören unter anderem Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten sowie jegliche sonstigen Aspekte des Programms. Das Ziel des Schulungsprogramms ist die Bereitstellung von Informationen zur korrekten Verwendung des Produktes, um das Risiko von Medikationsfehlern zu minimieren und ein erhöhtes Bewusstsein für die potentielle Übertragung von Infektionserregern zu schaffen. Das Schulungspaket beinhaltet Folgendes:

- Fachinformation von Alofisel<sup>®</sup> (Darvadstrocel) (1)
- Anleitung für Pharmazeuten mit Hinweisen zur angemessenen Entgegennahme und Lagerung von Alofisel<sup>®</sup> (2)
- Anleitung in Form eines Videos für Chirurgen und andere medizinische Fachkräfte, die an der Vorbereitung und Anwendung von Alofisel<sup>®</sup> beteiligt sind (3)
- Anleitung für Chirurgen und andere medizinische Fachkräfte mit der Beschreibung der Anwendungsmethode (4)
- Anleitung für medizinische Fachkräfte mit Informationen über das Potenzial für mikrobielle Infektion und Hinweise auf die Schritte, die zu befolgen sind, falls eine positive Kultur identifiziert wird. (5)

Diese müssen folgende Elemente beinhalten:

- Relevante Informationen über das Risiko von Medikationsfehlern und das Potenzial für die Übertragung von Infektionserregern und Details dazu, wie diese minimiert werden können, einschließlich Hinweisen zur Entgegennahme, Lagerung und Anwendung (d. h. Vorbereitung der Fistel, Vorbereitung und Injektion von Alofisel<sup>®</sup>).
- Anweisungen für den Umgang mit Medikationsfehlern und der Übertragung von Infektionserregern.

Diese benannten Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des medizinischen Personals beinhalten zum einen eine Unterweisung hinsichtlich der angemessenen Entgegennahme und Lagerung von Alofisel<sup>®</sup>, kurz Logistik, sowie eine Anwenderschulung für Chirurgen und andere medizinische Fachkräfte.

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 ausschließlich an qualifizierte Anwenderzentren vor. Die Gewährleistung der Anwendung von Darvadstrocel ausschließlich in qualifizierten Anwenderzentren wird ferner in Abschnitt 3.4.5 zusammenfassend beschrieben.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Die zuvor benannten Angaben treffen auf alle Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel zu.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß Annex IIb der Fachinformation handelt es sich bei Alofisel<sup>®</sup> um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Fachinformation Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2). Alofisel<sup>®</sup> sollte nur von Fachärzten verabreicht werden, die in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen erfahren sind (1).

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 ausschließlich an qualifizierte Anwenderzentren vor. Die Gewährleistung der Anwendung von Darvadstrocel ausschließlich in qualifizierten Anwenderzentren wird ferner in Abschnitt 3.4.5 zusammenfassend beschrieben.

In Annex IIc der Fachinformation zu Darvadstrocel (Alofisel<sup>®</sup>) ist ferner die Vorlage regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte als sonstige Bedingung bzw. Auflage für das Inverkehrbringen benannt (1):

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Die zuvor benannten Angaben treffen auf alle Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel zu.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend. Es wurde für Darvadstrocel (Alofisel®) kein Annex IV erstellt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Die zuvor benannten Angaben treffen auf alle Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel zu.

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß Annex IId ist der pU verpflichtet, als Bedingung für die sichere und wirksame Anwendung von Darvadstrocel Risiko-minimierende Maßnahmen zu ergreifen, die in einem Risiko-Management-Plan (RMP) zusammengefasst und nachverfolgt werden (1).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Nachfolgend werden in Tabelle 3-23 die Risiko-minimierenden Maßnahmen gemäß RMP Teil V je Sicherheitsbedenken dargestellt (vgl. Tabelle 24 des RMP, (6)):

Tabelle 3-23: Risiko-minimierenden Maßnahmen je Sicherheitsbedenken

<b>Wichtiges potenzielles Risiko</b>	<b>Tumorigenität</b>
Ziel der Risiko-minimierenden Maßnahme	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zur Information von Verordnern und Angehörigen eines Gesundheitsberufs (HCP, healthcare professional), die Alofisel anwenden, dass es aufgrund der zellulären Beschaffenheit des Produktes potenziell eine Tumorentstehung verursachen könnte.</li> <li>- Zur Information von Verordnern und HCPs über die Notwendigkeit sicherzustellen, dass Patienten sich dieses Risikos bewusst sind und nach Anwendung hinsichtlich Anzeichen einer Tumorentstehung nachbeobachtet werden.</li> <li>- Tumorigenität wird als wichtiges potentielles Risiko aufgenommen und fortlaufend charakterisiert durch routinemäßige und zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen.</li> <li>- Routinemäßige Risikominimierung durch die Verordnung und Anwendung durch spezialisierte HCPs.</li> </ul>
Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Nicht zutreffend.
	Anmerkung (z.B. hinsichtlich Unterschieden zwischen Fachinformationen): - Nicht zutreffend.
	Andere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: - Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. - Zur intraläsionalen Anwendung in einem Operationsumfeld unter

	Anästhesie. (Fachinformation Abschnitt 4.2 Art der Anwendung)
Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung	Ziel und Rechtfertigung, warum benötigt: - Nicht zutreffend.
	Vorgesehene Aktion / Komponenten und Rationale - Nicht zutreffend.
<b>Wichtiges potenzielles Risiko</b>	<b>Bildung von ektopischem Gewebe</b>
Ziel der Risiko-minimierenden Maßnahme	- Zur Information von Verordnern und HCPs, die Alofisel anwenden, dass es aufgrund der zellulären Beschaffenheit des Produktes potenziell zu einer Entstehung von neuem Zellwachstum führen könnte. - Zur Information von Verordnern und HCPs über die Notwendigkeit sicherzustellen, dass Patienten sich dieses Risikos bewusst sind und nach Anwendung hinsichtlich Anzeichen einer Entstehung neuen Zellwachstums nachbeobachtet werden. - Bildung von ektopischem Gewebe wird als wichtiges potentielles Risiko aufgenommen und fortlaufend charakterisiert durch routinemäßige und zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen. - Routinemäßige Risikominimierung durch die Verordnung und Anwendung durch spezialisierte HCPs.
Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Nicht zutreffend.
	Anmerkung (z.B. hinsichtlich Unterschieden zwischen Fachinformationen): - Nicht zutreffend.
	Andere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: - Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. - Zur intraläsionalen Anwendung in einem Operationsumfeld unter Anästhesie. (Fachinformation Abschnitt 4.2 Art der Anwendung)
Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung	Ziel und Rechtfertigung, warum benötigt: - Nicht zutreffend.
	Vorgesehene Aktion / Komponenten und Rationale: - Nicht zutreffend.
<b>Wichtiges potenzielles Risiko</b>	<b>Übertragung von infektiösen Erregern</b>
Ziel der Risiko-minimierenden Maßnahme	- Zur Information von Verordnern und HCPs, die Alofisel anwenden, dass es aufgrund der zellulären Beschaffenheit des Produktes potenziell infektiöses Material enthalten könnte. - Zur Information von Verordnern und HCPs über die Notwendigkeit sicherzustellen, dass Patienten sich dieses Risikos bewusst sind und nach Anwendung hinsichtlich Anzeichen einer Infektion nachbeobachtet werden.

Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	<p>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</p> <p>Da es sich bei Alofisel um eine Therapie mit lebenden Stammzellen handelt, kann es nicht sterilisiert werden, und könnte daher potentiell infiziertes biologisches Material enthalten, auch wenn das Risiko hierfür als gering eingeschätzt wird und im Herstellungsprozess kontrolliert wird. Patienten sollten nach Anwendung hinsichtlich potenzieller Anzeichen für eine Infektion nachbeobachtet werden.</p> <p>Anmerkung (z.B. hinsichtlich Unterschieden zwischen Fachinformationen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht zutreffend.</li> </ul> <p>Andere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</li> <li>- Zur intraläsionalen Anwendung in einem Operationsumfeld unter Anästhesie.</li> </ul> <p>(Fachinformation Abschnitt 4.2 Art der Anwendung)</p>
Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Ziel und Rechtfertigung, warum benötigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schulungsprospekt für HCPs (Annex 11 - D)</li> <li>- Sicherstellung, dass HCPs sich des Risikos potenziell infektiösen Materials bewusst sind, und des Prozesses, im Rahmen dessen sie über eine positive Kultur und relevante Maßnahmen informiert werden.</li> </ul> <p>Vorgesehene Aktion / Komponenten und Rationale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ein kurzes Merkblatt zur Information von HCPs, dass ein Risiko bestehen könnte, dass Alofisel potenziell infektiöses biologisches Material enthalten könnte, und zur Beschreibung des Prozesses, über den HCPs im Fall eines Ereignisses einer positiven Kultur nach Anwendung am Patienten benachrichtigt werden.</li> </ul>
<b>Wichtiges potenzielles Risiko</b>	<b>Immunogenität / Allo-Immunreaktionen</b>
Ziel der Risiko-minimierenden Maßnahme	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Routinemäßige Risikominimierung durch die Verordnung und Anwendung durch spezialisierte HCPs.</li> <li>- Information von HCPs über den derzeitigen Erkenntnisstand bzgl. der Bildung von Antikörpern, die sich gegen den Spender richten (Anti-Donor-Antikörper).</li> </ul>
Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	<p>Fachinformation Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften: Pharmakodynamische Wirkungen</p> <p>In der ADMIRE-CD-Studie wiesen 36 % der mit eASC behandelten Patienten in Woche 12 eine Antikörperproduktion gegen die Spenderzellen auf. Von den Patienten mit Spender-spezifischen Antikörpern (donor-specific antibodies, DSA) in Woche 12 wiesen 30 % in Woche 52 keine DSA mehr auf. Das Ausbleiben einer de novo DSA-Produktion wurde zwischen Woche 12 und Woche 52 beobachtet. Es liegen nur limitierte Daten vor, aber es scheint so, dass sich die DSA nicht nachteilig auf die Wirksamkeit und Sicherheit auswirken.</p>

	<p>Anmerkung (z.B. hinsichtlich Unterschieden zwischen Fachinformationen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht zutreffend.</li> </ul>
	<p>Andere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</li> <li>- Zur intraläsionalen Anwendung in einem Operationsumfeld unter Anästhesie.</li> </ul> <p>(Fachinformation Abschnitt 4.2 Art der Anwendung)</p>
Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Nicht zutreffend.</p> <p>Vorgesehene Aktion / Komponenten und Rationale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht zutreffend.</li> </ul>
<b>Wichtiges potenzielles Risiko</b>	<b>Bildung von neuer Analfistel und/oder Analabszess oder Rezidiv der behandelten Fistel</b>
Ziel der Risiko-minimierenden Maßnahme	Information von HCPs über das Risiko einer neuen Analfistel und/oder eines Analabszesses oder eines Rezidivs der behandelten Fistel.
Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	<p>Fachinformation Abschnitt 4.2 Art der Anwendung</p> <p>Art der Anwendung</p> <p>Zur intraläsionalen Anwendung in einem Operationsumfeld unter Anästhesie (Allgemein- oder Regionalanästhesie).</p> <p>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 Beckenmuskeln) sowie die potenziell damit verbundenen Komplikationen (z. B. Abszesse). Vor der Terminierung der Anwendung von Alofisel muss der 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.</p> <p>Vor der Anwendung von Alofisel sollten die Fistelgänge wie folgt vorbereitet werden:</p> <p>Zuerst müssen etwaige Seton-Einlagen entfernt werden. Die Vorbereitung der Fistelgänge beinhaltet folgende Schritte:</p> <p>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.</p>

- 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.

#### Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse waren Analabszess (Darvadstrocel: 19,4 % der Patienten; Kontrollgruppe: 13,7 % der Patienten), Proktalgie (Darvadstrocel: 14,6 % der Patienten; Kontrollgruppe: 11,8 % der Patienten) und Analfistel (Darvadstrocel: 10,7 % der Patienten; Kontrollgruppe: 7,8 % der Patienten).

Die folgende Auflistung von Nebenwirkungen basiert auf der Erfahrung aus klinischen Studien und wird nach Systemorganklassen dargestellt. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: 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.		

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

###### Analabszess

Bis Woche 52 entwickelten 20 (19,4 %) bzw. 14 (13,7 %) Patienten in der Darvadstrocel- bzw. der Kontrollgruppe jeweils 21 bzw. 19 unerwünschte Ereignisse in Form von Analabszessen, von denen 4 bzw. 5 in den jeweiligen Gruppen (3,9 % der Patienten in beiden Gruppen) von starker Intensität waren. Bis Woche 104 entwickelten 15 (14,6 %) bzw. 8 (7,8 %) Patienten in der Darvadstrocel- bzw. der Kontrollgruppe jeweils 15 bzw. 9 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Form von Analabszessen.

###### Proktalgie

Bis Woche 52 entwickelten 15 (14,6 %) bzw. 12 (11,8 %) Patienten

	<p>in der Darvadstrocel- bzw. der Kontrollgruppe jeweils 20 bzw. 17 unerwünschte Ereignisse in Form einer Proktalgie. In keiner der Gruppen waren diese Ereignisse bis Woche 104 schwerwiegend. In der Darvadstrocel-Gruppe waren keine der Proktalgie-Ereignisse von starker Intensität; in der Kontrollgruppe jedoch bei 3,9 % der Patienten (4 Ereignisse) zu einem entsprechenden Ereignis.</p> <p><b>Analfistel</b></p> <p>Bis Woche 52 entwickelten 11 (10,7 %) bzw. 8 (7,8 %) Patienten in der Darvadstrocel- bzw. der Kontrollgruppe jeweils 12 bzw. 8 unerwünschte Ereignisse in Form von Analfisteln, von denen keine von starker Intensität waren. Bis Woche 104 entwickelten 5 Patienten (4,9 %) bzw. 1 Patient (&lt;1,0 %) in der Darvadstrocel- bzw. der Kontrollgruppe jeweils 5 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bzw. 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis in Form von Analfisteln.</p>
Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	<p>Anmerkung (z.B. hinsichtlich Unterschieden zwischen Fachinformationen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht zutreffend.</li> </ul>
	<p>Andere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</li> <li>- Zur intraläsionalen Anwendung in einem Operationsumfeld unter Anästhesie.</li> </ul> <p>(Fachinformation Abschnitt 4.2 Art der Anwendung)</p>
Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung	Nicht zutreffend.
	<p>Vorgesehene Aktion / Komponenten und Rationale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht zutreffend.</li> </ul>
<b>Wichtiges potenzielles Risiko</b>	<b>Medikationsfehler</b>
Ziel der Risiko-minimierenden Maßnahme	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zur Information von Verordnern und HCPs über das potenzielle Risiko von Medikationsfehlern im Rahmen der Handhabung, Aufbewahrung, Verarbeitung und Applikation von Alofisel.</li> <li>- Zur Information von HCPs, dass Alofisel nur zur intraläsionalen Anwendung in einem Operationsumfeld unter Anästhesie ist.</li> <li>- Erteilung von Anweisungen an HCPs bzgl. der angemessenen Handhabung, Aufbewahrung, Verarbeitung und Applikation von Alofisel.</li> </ul>
Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	<p>Fachinformation Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete</p> <p>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.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p>

	<p><b>Dosierung</b></p> <p>Eine Einzeldosis Darvadstrocel besteht aus 120 Millionen Zellen, verteilt auf 4 Durchstechflaschen. Jede Durchstechflasche enthält 30 Millionen Zellen in einer 6 ml Suspension. Der gesamte Inhalt der 4 Durchstechflaschen muss zur Behandlung von bis zu zwei internen und bis zu drei externen Fistelöffnungen verabreicht werden. Das bedeutet, dass mit einer Dosis von 120 Millionen Zellen die Möglichkeit besteht, bis zu drei Fistelgänge mit einer Fistelöffnung im Perianalbereich zu behandeln.</p> <p>Es gibt derzeit nur limitierte Erfahrungen hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von wiederholten Verabreichungen von Darvadstrocel.</p> <p>Alofisel sollte nur von Fachärzten verabreicht werden, die in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen erfahren sind.</p> <p><b>Art der Anwendung</b></p> <p>Zur intraläsionalen Anwendung in einem Operationsumfeld unter Anästhesie (Allgemein- oder Regionalanästhesie).</p> <p>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 Beckenmuskeln) sowie die potenziell damit verbundenen Komplikationen (z. B. Abszesse). Vor der Terminierung der Anwendung von Alofisel muss der 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.</p> <p>Vor der Anwendung von Alofisel sollten die Fistelgänge wie folgt vorbereitet werden:</p> <p>Zuerst müssen etwaige Seton-Einlagen entfernt werden. Die Vorbereitung der Fistelgänge beinhaltet folgende Schritte:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>b) Nehmen Sie mit Hilfe einer Metallkürette eine gründliche Ausschabung (Kürettage) aller Fistelgänge vor, insbesondere im Bereich der internen Fistelöffnungen.</li> <li>c) Vernähen Sie die internen Fistelöffnungen, um diese zu schließen.</li> </ol> <p>Nach der Vorbereitung der Fistelgänge sollte Darvadstrocel gemäß den folgenden zwei Schritten angewendet werden:</p> <p>1. Vorbereitung</p>
--	---

	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>d) Wiederholen Sie die Schritte (a), (b) und (c) jeweils nacheinander für jede Durchstechflasche, nachdem die Zellen aus einer Durchstechflasche injiziert worden sind.</p> <p>2. Injektion</p> <p>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.</p> <p>a) Injektion rund um die internen Fistelöffnungen der Fistelgänge: Führen Sie die Nadel durch den Anus ein und gehen Sie folgendermaßen vor:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 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.</li><li>- 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 Fistelöffnungen in Form von kleinen Depotgaben der Zellsuspension.</li></ul> <p>b) Injektion entlang der Wände der Fistelgänge: Führen Sie die Nadel durch die externen Fistelöffnungen ein und aus dem Fistellumen heraus:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 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.</li><li>- Bei zwei oder drei externen Fistelöffnungen injizieren Sie den Inhalt der übrigen zwei Durchstechflaschen in gleichen Anteilen zwischen die dazugehörigen Gänge.</li></ul> <p>Die Injektion entlang der Wände der Fistelgänge sollte auf Basis des während der Fistelcharakterisierung erlangten Wissens über die</p>
--	--

	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Alofisel ist nur für die intraläsionale Injektion indiziert. Alofisel darf nicht mit einer Nadel verabreicht werden, die dünner als 22G ist. Kleinere Nadelgrößen können die Zellen bei der Injektion schädigen und die Lebensfähigkeit der Zellen gefährden und damit die Wirksamkeit der Behandlung beeinträchtigen.</p>
Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	<p>Anmerkung (z.B. hinsichtlich Unterschieden zwischen Fachinformationen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht zutreffend.</li> </ul> <p>Andere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</li> <li>- Zur intraläsionalen Anwendung in einem Operationsumfeld unter Anästhesie.</li> </ul> <p>(Fachinformation Abschnitt 4.2 Art der Anwendung)</p>
Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Ziel und Rechtfertigung, warum benötigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schulungsmaterial für HCPs (Annex 11 B und C).</li> <li>- Bereitstellung von detaillierten Anweisungen für HCPs zur Darstellung der korrekten Handhabung, Aufbewahrung, Verarbeitung und Applikation.</li> </ul> <p>Vorgesehene Aktion / Komponenten und Rationale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schulungsmaterial mit Beschreibung, wie Alofisel angewendet werden sollte.</li> </ul>
<b>Fehlende Informationen</b>	<b>Langzeit-Sicherheit</b>
Ziel der Risiko-minimierenden Maßnahme	Überwachung der langfristigen Sicherheitsaspekte der Anwendung von Alofisel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch des Produktes.
Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	<p>Es existieren keine Daten zur Langzeitsicherheit einer Anwendung von Alofisel.</p> <p>Keine Daten verfügbar.</p> <p>Anmerkung (z.B. hinsichtlich Unterschieden zwischen Fachinformationen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht zutreffend.</li> </ul> <p>Andere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Nicht zutreffend.</p>
Zusätzliche Maßnahmen zur	Nicht zutreffend.

Risikominimierung	Vorgesehene Aktion / Komponenten und Rationale - Bewertung der Langzeitsicherheit von Cx601 (Alofisel) bei behandelten und wiederholt behandelten Patienten (d.h. wiederholte Dosierung und Immunogenität), und Bewertung der Wirksamkeit von Cx601 (Alofisel) bei behandelten und wiederholt behandelten Patienten in der klinischen Routineversorgung (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).
<b>Fehlende Informationen</b>	<b>Erfahrungen während der Schwangerschaft und Stillzeit</b>
Ziel der Risiko-minimierenden Maßnahme	Information von HCPs, dass keine Daten existieren zur Anwendung von Alofisel bei schwangeren oder stillenden Frauen.
Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Fachinformation Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit <u>Schwangerschaft</u> Es liegen keine Daten zur Anwendung von Darvadstrocel bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien zur reproduktiven Toxizität liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3). Darvadstrocel wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die kein Verhütungsmittel benutzen, nicht empfohlen. <u>Stillzeit</u> Als Vorsichtsmaßnahme wird die Anwendung von Darvadstrocel während der Stillzeit nicht empfohlen. <u>Fertilität</u> Es liegen keine Daten vor.
	Anmerkung (z.B. hinsichtlich Unterschieden zwischen Fachinformationen): - Nicht zutreffend.
	Andere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Nicht zutreffend.
Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung	Nicht zutreffend.
	Vorgesehene Aktion / Komponenten und Rationale - Nicht zutreffend.
<b>Fehlende Informationen</b>	<b>Erfahrungen bei älteren Patienten</b>
Ziel der Risiko-minimierenden Maßnahme	Information von HCPs, dass limitierte Daten zur Anwendung von Alofisel bei älteren Patienten vorliegen.
Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Fachinformation Abschnitt 4.2 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

	<p>Besondere Patientengruppen</p> <p>Ältere Patienten</p> <p>Die Datenlage zur Anwendung von Darvadstrocel bei älteren Patienten ist beschränkt. Angesichts der zellbasierten Beschaffenheit von Darvadstrocel und seiner lokalen Anwendungsart ist nicht zu erwarten, dass das Nutzen-Risiko-Profil von Darvadstrocel bei älteren Patienten von dem abweicht, welches das bei nicht-älteren Patienten beobachtet wurde. Daher ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.</p>
	<p>Anmerkung (z.B. hinsichtlich Unterschieden zwischen Fachinformationen):</p> <p>- Nicht zutreffend.</p>
	<p>Andere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Nicht zutreffend.</p>
Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Nicht zutreffend.</p>
	<p>Vorgesehene Aktion / Komponenten und Rationale</p> <p>- Nicht zutreffend.</p>
<b>Fehlende Informationen</b>	<b>Wiederholte Anwendung am Patienten</b>
Ziel der Risiko-minimierenden Maßnahme	Information von HCPs, dass limitierte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der wiederholten Anwendung von Alofisel vorliegen.
Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	<p>Fachinformation Abschnitt 4.2 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Dosierung</p> <p>Es gibt derzeit nur limitierte Erfahrungen hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von wiederholten Verabreichungen von Alofisel.</p>
	<p>Anmerkung (z.B. hinsichtlich Unterschieden zwischen Fachinformationen):</p> <p>- Nicht zutreffend.</p>
	<p>Andere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Nicht zutreffend.</p>
Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Nicht zutreffend.</p>
	<p>Vorgesehene Aktion / Komponenten und Rationale</p> <p>- Nicht zutreffend.</p>

Gemäß Annex 10 des RMP sind folgende zusätzliche risikominimierende Maßnahmen vorgesehen (6):

Schulungsmaterial für HCPs zur Verringerung des Risikos von Meditationsfehlern und der Übertragung von infektiösen Erregern.

Sicherheitsbedenken: Medikationsfehler; Zweck, wie nachfolgend beschrieben.

- Schulungsmaterial „Anleitung zur Entgegennahme und Lagerung - Leitfaden für Pharmazeuten“

Informationsbroschüre mit Erläuterungen zur Handhabung des Produkts (Entgegennahme einschl. Überprüfung des Temperatur-Trackers, Bedingungen für die Aufbewahrung und Haltbarkeit) – richtet sich an HCPs (z.B. Pharmazeuten). Siehe RMP Annex 11 - A. (2)

- Schulungsmaterial „Art der Anwendung – Anleitung für Chirurgen“

3D-Video zur Veranschaulichung, wie Alofisel vorbereitet und appliziert wird) – richtet sich an HCPs (z.B. Chirurgen). Siehe RMP Annex 11 - B. (3)

- Schulungsmaterial „Art der Anwendung – Anleitung für Chirurgen“

Informationsbroschüre mit schrittweiser Erläuterung der Applikationsmethode von Alofisel, dazugehörigen Abbildungen und kurzer und prägnanter Textbeschreibung – richtet sich an HCPs (z.B. Chirurgen). Siehe RMP Annex 11 – C. (4)

Sicherheitsbedenken: Übertragung von infektiösen Erregern; Zweck, wie nachfolgend beschrieben.

- Schulungsmaterial „Potentielle mikrobiologische Kontamination - Information für medizinisches Fachpersonal“

Informationsbroschüre mit Erläuterung des Potenzials einer nach Applikation festgestellten mikrobiellen Kontamination, und Kommunikation an HCPs für den Fall, dass eine positive Kultur identifiziert wird. Siehe RMP Annex 11 - D. (5)

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Die zuvor benannten Angaben treffen auf alle Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel zu.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere*

*bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Da die Behandlung mit Darvadstrocel eine einmalige intraläsionale Stammzell-Injektion umfasst, ist nicht mit Therapieabbrüchen oder patientenindividuell verschiedenen Therapiedauern zu rechnen.

### **Gewährleistung der qualitätsgesicherten Anwendung durch Direktvertrieb an qualifizierte Anwenderzentren**

Gemäß Annex IIb der Fachinformation handelt es sich bei Darvadstrocel um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Fachinformation Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2). Darvadstrocel sollte nur von Fachärzten verabreicht werden, die in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen erfahren sind (1).

Weiterhin wird gemäß den Anforderungen zur Risikominimierung, wie in Annex IId der Fachinformation in Ergänzung des Risk-Management-Plans (RMP) beschrieben, allen medizinischen Fachkräften, von denen erwartet wird, dass sie Darvadstrocel handhaben und verwenden, ein Schulungspaket zur Verfügung gestellt, bestehend aus

- Fachinformation von Alofisel<sup>®</sup> (Darvadstrocel) (1)
- Anleitung für Pharmazeuten mit Hinweisen zur angemessenen Entgegennahme und Lagerung von Alofisel<sup>®</sup> (2)
- Anleitung in Form eines Videos für Chirurgen und andere medizinische Fachkräfte, die an der Vorbereitung und Anwendung von Alofisel<sup>®</sup> beteiligt sind (3)
- Anleitung für Chirurgen und andere medizinische Fachkräfte mit der Beschreibung der Anwendungsmethode (4)
- Anleitung für medizinische Fachkräfte mit Informationen über das Potenzial für mikrobielle Infektion und Hinweise auf die Schritte, die zu befolgen sind, falls eine positive Kultur identifiziert wird (5).

Diese müssen folgende Elemente beinhalten:

- Relevante Informationen über das Risiko von Medikationsfehlern und das Potenzial für die Übertragung von Infektionserregern und Details dazu, wie diese minimiert werden können, einschließlich Hinweisen zur Entgegennahme, Lagerung und Anwendung (d. h. Vorbereitung der Fistel, Vorbereitung und Injektion).

- Anweisungen für den Umgang mit Medikationsfehlern und der Übertragung von Infektionserregern.

Die Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des medizinischen Personals beinhalten zum einen eine Unterweisung hinsichtlich der angemessenen Entgegennahme und Lagerung von Darvadstrocel sowie eine Anwenderschulung für Chirurgen/Koloproktologen und andere medizinische Fachkräfte.

Aufgrund der indikationsspezifischen Notwendigkeit der interdisziplinären Behandlung der Patienten sowie zur Umsetzung der seitens der Zulassungsbehörden geforderten Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung der allogenen Stammzell-Therapie mit Darvadstrocel sieht Takeda einen Direktvertrieb ausschließlich an qualifizierte Anwenderzentren vor. Dabei handelt es sich um solche Einrichtungen, die die folgenden Kriterien erfüllen:

- Spezialisiertes und interdisziplinäres Team: Am Krankenhaus werden Patienten durch ein interdisziplinäres Team behandelt, bestehend aus einem Gastroenterologen und koloproktologischen Chirurgen, das erfahren ist in der Behandlung von perianalen Fisteln bei Morbus Crohn.
- Minimal erforderliche chirurgische Expertise, um einen sicheren und effektiven Ablauf bei der Behandlung mit Darvadstrocel sicherzustellen: Am Krankenhaus wird jährlich eine Mindestfallzahl von Patienten mit Morbus Crohn und eine Mindestfallzahl von Patienten mit perianalen Fisteln behandelt und Faden-Drainagen durchgeführt, bemessen anhand der Qualitätsberichterstattung der Krankenhäuser.
- Experten Schulung: Ein Chirurg/Koloproktologe des Krankenhauses hat an einer prä-qualifizierenden Schulung teilgenommen, um die richtige Anwendung von Darvadstrocel kennenzulernen und um den richtigen Patienten gemäß der Zulassung identifizieren zu können.
- Qualitätssicherung: Das Krankenhaus liegt in der Nähe eines größeren Flughafens und verfügt über ausreichende Warenempfangszeiten, um eine Anlieferung von Darvadstrocel binnen 48 Stunden nach Produktion des Arzneimittels sicherzustellen. Das Krankenhaus ist geschult, damit Darvadstrocel sicher angewendet wird und innerhalb des Krankenhauses sicher transportiert wird.

Zentren können sich demnach durch Teilnahme als Anwenderzentren qualifizieren, indem sich Mitarbeiter zum einen bzgl. der Entgegennahme und Lagerung von Darvadstrocel schulen lassen und Chirurgen/Koloproktologen an einer Anwenderschulung teilnehmen.

Auf diese beiden, jeweils für die Anwendung von Darvadstrocel prä-qualifizierenden, Schulungen wird im Folgenden gesondert eingegangen.

### Präqualifizierende Schulung hinsichtlich der Logistik

Die pharmazeutischen Angaben zu Darvadstrocel gemäß Abschnitt 6 der Fachinformation weisen neben der Dauer der Haltbarkeit von 48 Stunden eine Lagerungstemperatur von 15-25 °C aus (1). Bis zu seiner Anwendung ist das Produkt ununterbrochen im Umkarton und im Frachtbehältnis aufzubewahren, um die geforderte Temperatur aufrechtzuerhalten. Das Behältnis ist von Hitze und direkten Lichtquellen fernzuhalten und nicht im Kühl- oder Gefrierschrank zu lagern. Es ist nicht zu bestrahlen.

Der Umkarton ist mit einem Temperaturfühler zur Überwachung der erlaubten Temperatur ausgestattet, um eine sachgemäße Handhabung des Produkts sicherzustellen. Ferner befindet sich im Umkarton ein GPS-Tracker zur Gewährleistung eines reibungslosen Transports bis zur Entgegennahme durch eine namentlich benannte und vorab hinsichtlich der Logistik qualifizierte Person, im Sinne eines qualitätsgesicherten Transports innerhalb der kurzen Haltbarkeitsfrist.

Aufgrund der notwendigen qualitätssichernden Maßnahmen für die Entgegennahme und Lagerung von Darvadstrocel, soll das Produkt nur in solchen Einrichtungen zur Anwendung gebracht werden, die hinsichtlich des komplexen Bestellvorgangs und der zeitsensitiven Auslieferung unterwiesen wurden. Diese Prä-Qualifizierung bzgl. der Logistik muss vor Absetzen der ersten Bestellung erfolgen.

Die Bestellung des Produkts erfolgt über eine zentrale Bestell-Annahmestelle bei Takeda, die den Vertrieb für den gesamten Europäischen Vertriebsraum koordiniert und für jede Bestellung GPS-basiert die fristgerechte Auslieferung überwacht.

### Präqualifizierende Schulung hinsichtlich der Anwendung von Darvadstrocel

Darüber hinaus erfordert die Anwendung von Darvadstrocel eine Prä-Qualifizierung des anwendenden Chirurgen/Koloproktologen. Hierfür existiert Schulungsmaterial, das in Abstimmung mit dem Paul-Ehrlich-Institut als nationale zuständige Überwachungsbehörde für den Zweck der Anwendungsschulung erstellt wurde. Diese Schulungsmaterialien enthalten eine Anleitungsbroschüre für Chirurgen/Koloproktologen, ein Schulungsvideo der Anwendung für Chirurgen/Koloproktologen sowie eine Information für Angehörige der medizinischen Fachkreise bzgl. des Risikos einer mikrobiellen Infektion unter Darvadstrocel. Darüber hinaus wird Takeda ein prä-qualifizierendes Hands-on-Training zur praktischen Schulung für Anwender anbieten.

Neben der Applikation des Stammzelltherapeutikums und der zusätzlich notwendigen chirurgischen Schritte wird zudem eine Schulung seitens Takeda zum zeitlichen Ablauf der Therapieplanung erfolgen: Da Darvadstrocel lebende Zellen enthält, die nach Eingang der Bestellanforderung langsam über einen Zeitraum von 2 Wochen aufgetaut und revitalisiert werden, muss die Terminierung der Darvadstrocel-Applikation mindestens 2 Wochen vor dem Eingriff erfolgen. Dies wiederum setzt voraus, dass der Patient vorab untersucht und

vom behandelnden Arzt als für geeignet für die Darvadstrocel-Therapie befunden wurde sowie sein Einverständnis nach erfolgtem Aufklärungsgespräch erteilt hat.

Insgesamt bestehen sehr komplexe Anforderungen für Einrichtungen, um als qualifiziertes Anwenderzentrum eine Behandlung mit Darvadstrocel durchführen zu können. Durch die zweidimensionale Schulungsanforderung je qualifiziertem Anwenderzentrum wird Darvadstrocel nur in solchen Einrichtungen zum Einsatz kommen, in denen ein hohes Maß an gastroenterologischer und chirurgischer/koloproktologischer Expertise eng interdisziplinär verknüpft ist. Dadurch soll eine qualitativ hochwertige und sichere Behandlung mit Darvadstrocel bei betroffenen Patienten gewährleistet werden.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Die zuvor benannten Angaben treffen auf alle Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel zu.

#### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben im vorliegenden Abschnitt basieren auf den Inhalten der Fachinformation, Stand Mai 2018, des Risk-Management-Plans sowie des European Assessment Reports zu Darvadstrocel (Alofisel®).

Die Ausführungen zum Vertrieb an qualifizierte Anwenderzentren wurden anhand unternehmenseigener Information dargestellt.

**Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Takeda. Fachinformation Alofisel 5 Millionen Zellen/ml Injektionssuspension - Stand: Mai 2018. 2018.
2. Takeda. Alofisel® (Darvadstrocel) - Anleitung zur Entgegennahme und Lagerung - Leitfaden für Pharmazeuten. 2018.
3. Takeda. Alofisel® (Darvadstrocel) - Art der Anwendung - Anleitung für Chirurgen. 2018.
4. Takeda. Alofisel® (Darvadstrocel) - Art und Weise der Anwendung - Anleitung für Chirurgen. 2018.
5. Takeda. Alofisel® (Darvadstrocel) - Alofisel® (Darvadstrocel) Potentielle mikrobiologische Kontamination - Information für medizinisches Fachpersonal. 2018.
6. TIGENIX. Risk Management Plan for Alofisel (Expanded Adipose Stem Cells). 2017.