

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Darvadstrocel (Alofisel®)

Takeda GmbH

Modul 4 A

*Komplexe perianale Fisteln
bei Morbus Crohn*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.05.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	25
4.2.1 Fragestellung.....	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	26
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	30
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	31
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	32
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	34
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	34
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	35
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	43
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	44
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	44
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	45
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	48
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	48
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	50
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	52
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	54
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	65
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	66
4.3.1.3.1 Remission – RCT.....	71
4.3.1.3.1.1 Patienten mit Remission - RCT.....	72
4.3.1.3.1.2 Zeit bis zur Remission -RCT.....	77
4.3.1.3.2 Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission - RCT.....	81
4.3.1.3.3 Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore) - RCT.....	83
4.3.1.3.4 Vom Patienten berichtete Sekretbildung (PDAI-Subscore) - RCT.....	88

4.3.1.3.5	Stuhlinkontinenz - RCT	96
4.3.1.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ) - RCT	99
4.3.1.3.7	Unerwünschte Ereignisse - RCT	101
4.3.1.3.8	Subgruppenanalysen – RCT	111
4.3.1.3.9	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	111
4.3.2	Weitere Unterlagen	117
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	117
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	117
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	117
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	118
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	118
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	120
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	121
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	121
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	121
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	122
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	122
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	123
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	124
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	124
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	124
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	124
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	124
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	125
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	125
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	126
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	126
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	128
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	145
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	146
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	146
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	146
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	146
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	146
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien	148
4.7	Referenzliste	149
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		152
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern		157
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		159

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 160
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 172
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 193

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens.....	13
Tabelle 4-2: Ergebnisse zum Endpunkt Remission.....	16
Tabelle 4-3: Ergebnisse zum Endpunkt Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission	17
Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore)	18
Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Endpunkt Vom Patienten berichtete Sekretbildung (PDAI-Subscore).....	19
Tabelle 4-6: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse.....	22
Tabelle 4-7: Zusammenfassung: Ausmaß des Zusatznutzens von Darvadstrocel	24
Tabelle 4-8: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens.....	28
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen, ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen, ITT-Population stratifiziert nach Begleittherapie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen, Begleitmedikation bei ≥ 10 Patienten der Safety Population– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-19: Übersicht der erhobenen und präsentierten klinischen Parameter aus der Studie ADMIRE-CD	68
Tabelle 4-20: Patientenrelevante Endpunkte zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Darvadstrocel - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Patienten in Remission.....	72
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Patienten in Remission - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Patienten mit Kombiniertes Remission zu Woche 24 und Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Patienten mit Klinischer Remission zu Woche 24 und Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Patienten mit Klinischer Remission je Erhebungszeitpunkt bis Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Zeit bis zur Remission.....	77
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen zu Woche 24 und Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Zeit bis zur Klinischen Remission zu Woche 24 und Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission	81
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Klinischer Remission – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Kombiniertes Remission zu Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-34: Operationalisierung der Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore)	84
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Symptomatik (PDAI-Gesamtscore) bis Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Patienten mit vollständiger Symptomfreiheit (PDAI-Gesamtscore = 0) zu Woche 24 und 52 –RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-38: Operationalisierung von vom Patienten berichtete Sekretbildung (PDAI-Subscore).....	89
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sekretbildung (PDAI-Subscore) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Sekretbildung (PDAI Subscore) Veränderungen ab Baseline bis Woche 52 –RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-41: Shift Tabelle: Sekretbildung (PDAI Subscore) zu Woche 24	92
Tabelle 4-42: Shift Tabelle: Sekretbildung (PDAI Subscore) zu Woche 52	93
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Patienten mit vollständigem Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI Subscore Sekretbildung = 0) zu Woche 24 und Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Patienten mit Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von ≥ 1 auf 0 zu Woche 24 und Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Stuhlinkontinenz.....	96
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Stuhlinkontinenz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Patienten mit Stuhlinkontinenz zu Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-48: Operationalisierung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (IBDQ).....	99
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-50: Ergebnisse für IBDQ Veränderungen ab Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-51: Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse.....	101
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Prozedur-bezogene UE, UE, SUE und Studienabbruch aufgrund eines UE) bis Woche 24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE, SUE und Studienabbruch aufgrund eines UE) bis Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-55: Ergebnisse für SOC mit Prozedur-bezogenen unerwünschten Ereignissen bei ≥ 2 Patienten in mindestens einem Studienarm bis zur Applikation der Studienmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-56: Ergebnisse für SOC mit UE bei ≥ 2 Patienten in mindestens einem Studienarm bis Woche 24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-57: Ergebnisse für SOC mit UE bei ≥ 2 Patienten in mindestens einem Studienarm bis Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-58: Ergebnisse für SOC mit SUE bei ≥ 2 Patienten in mindestens einem Studienarm bis Woche 24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-59: Ergebnisse für SOC mit SUE bei ≥ 2 Patienten in mindestens einem Studienarm bis Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-60: Ergebnisse für SOC mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zwischen Woche 52 und Woche 104 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-61: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene.....	113
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	118
Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	118
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	119
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	119
Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	120

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	122
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	122
Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	123
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	125
Tabelle 4-71: Ergebnisse zum Endpunkt Remission.....	131
Tabelle 4-72: Ergebnisse zum Endpunkt Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission	134
Tabelle 4-73: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore)	135
Tabelle 4-74: Ergebnisse zum Endpunkt vom Patienten berichtete Sekretbildung (PDAI-Subscore).....	137
Tabelle 4-75: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse. 143	
Tabelle 4-76: Zusammenfassung: Ausmaß des Zusatznutzens.....	144
Tabelle 4-77: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	145
Tabelle 4-78: Liste der eingeschlossenen Studien	148
Tabelle 4-79 (Anhang): Suchstrategie Medline – Ovid MEDLINE	153
Tabelle 4-80 (Anhang): Suchstrategie Embase – Embase 1974 to 2018 March 01.....	154
Tabelle 4-81 (Anhang): Suchstrategie Cochrane-Datenbank.....	155
Tabelle 4-82 (Anhang): Suchstrategie clinicaltrials.gov.....	157
Tabelle 4-83 (Anhang): Suchstrategie EU Clinical Trial Register	157
Tabelle 4-84 (Anhang): Suchstrategie WHO-ICTRP	158
Tabelle 4-85 (Anhang): Suchstrategie PharmNet.Bund.....	158
Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302).....	173
Tabelle 4-87 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302)	194

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Abbildung 4-2: Anteil Patienten in Klinischer Remission je Erhebungszeitpunkt bis Woche 52.....	76
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum Ansprechen.....	79
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur Klinischen Remission.....	80
Abbildung 4-5: Patienten mit vollständiger Symptomfreiheit (PDAI-Gesamtscore = 0) bis Woche 52.....	88
Abbildung 4-6: Patienten mit vollständigem Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI Subscore Sekretbildung = 0) bis Woche 52	94
Abbildung 4-7: Anteil Patienten in Klinischer Remission je Erhebungszeitpunkt bis Woche 52.....	132
Abbildung 4-8 (Anhang): Flowchart der Studie ADMIRE-CD.....	192

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-ASA	5-Aminosalicylsäure
6-MP	6-Mercaptopurin
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur (Committee for Human Medicinal Products)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Klinischer Studienbericht (clinical study report)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eASC	expandierte, humane, allogene, mesenchymale Stammzellen, die aus Fettgewebe gewonnen wurden (expanded adipose stem cells)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
eÖ	Externe Fistelöffnung
GCP-V	Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung)
hCG	Humanes Choriogonadotropin
HLT	Übergeordneter Begriff (high-level term)
HR	Hazard Ratio
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
iÖ	Interne Fistelöffnung
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Arithmetische Mittelwertdifferenz
PDAI	Perianal Disease Activity Index
PT	Bevorzugter Begriff (preferred term)
RCT	Randomized Controlled Trial

Abkürzung	Bedeutung
RD	Risikodifferenz
RLQ	Rücklaufquote
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (system organ class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normgrenzwert (upper limit of normal)
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Darvadstrocel bewertet für die Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem luminalen Morbus Crohn, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben. Laut Fachinformation sollte Darvadstrocel nach der Vorbereitung der Fistel(n) angewandt werden, siehe Abschnitt 4.2 ebenda.

Darvadstrocel wurde als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen; der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V durch die Zulassung als belegt. Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens liegen Daten patientenrelevanter Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit zugrunde, die in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) erhoben wurden.

Datenquellen

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

Eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und den Cochrane Datenbanken inklusive des Cochrane Central Registers of Controlled Trials, sowie eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (clinicaltrials.gov, EU Clinical Trial Register, WHO-ICTRP, PharmNet.Bund) identifizierte keine weiteren für die Fragestellung relevanten Daten aus RCT im Anwendungsgebiet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien, die für die Beantwortung der Fragestellung potenziell relevant sind, sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens.

		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
Population	E1	Erwachsene Patienten mit komplexen perianalen Fisteln mit nichtaktivem/gering aktivem luminalen Morbus Crohn, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben	A1	Fisteltherapie-naive Patienten. Patienten unter 18 Jahren. Patienten mit anderen als komplexen perianalen Fisteln bei Morbus Crohn.
Intervention	E2	Einmalige intraläsionale Applikation von Darvadstrocel (24 ml Zellsuspension mit 5 Millionen Zellen/ml, Gesamtmenge von 120 Millionen Zellen), mit vorheriger Kürettage der Fistelgänge und Naht der inneren Fistelöffnung(en).	A2	Abweichende Dosierung. Abweichende Behandlung der perianalen Fisteln.
Vergleichstherapie	E3	Jede.	A3	Nicht zutreffend.
Endpunkte	E4	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt berichtet.	A4	Keine Ergebnisse zu einem patientenrelevanten Endpunkt berichtet.
Studientyp	E5	RCT.	A5	Nicht randomisierte Studien. Fallberichte.
Publikationstyp	E6	Vollpublikation in einer Fachzeitschrift, verfügbarer Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister.	A6	Kongressabstracts, Kongressposter, Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen.
Studiendauer	E7	Zur Erhebung eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichende Studiendauer.	A7	Keine zur Erhebung eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichende Studiendauer.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der ADMIRE-CD Studie erfolgte in zwei Schritten und wurde basierend auf den für die Fragestellung relevanten Studiencharakteristika durchgeführt (siehe Anhang 4-E und Anhang 4-F).

In einem ersten Schritt wurden die Verzerrungsaspekte der ADMIRE-CD Studie auf Studienebene untersucht. Folgende endpunktübergreifenden Kriterien wurden hierbei beurteilt: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte und sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen können. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einteilung als „niedrig“ wurde vorgenommen, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich war und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorlagen.

Anschließend wurde im zweiten Schritt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beurteilt. Diese Bewertung wurde für jeden Endpunkt separat durchgeführt und enthielt folgende Kriterien: Verblindung der Endpunkterheber, adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisunabhängige Berichterstattung und sonstige endpunktspezifischen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vorlagen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte hergeleitet:

Nutzendimension Morbidität:

- Remission
 - Anteil Patienten mit Remission der Fistel(n)
 - Kombinierte Remission
 - Klinische Remission
 - Zeit bis zur Remission der Fistel(n)
 - Zeit bis zum Ansprechen
 - Zeit bis zur Klinischen Remission
- Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission

- Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Klinischer Remission
- Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Kombiniertes Remission
- Gesamtsymptomatik (Gesamtscore des Perianal Disease Activity Index [PDAI])
 - Veränderung ab Baseline
 - Vollständige Symptombefreiheit
- Vom Patienten berichtete Sekretbildung (PDAI-Subscore)
 - Veränderung ab Baseline
 - Vollständiges Ausbleiben von Sekretbildung
 - Verbesserung der Sekretbildung anhand des PDAI Subscores von ≥ 1 auf 0
- Stuhlinkontinenz

Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- Veränderungen des Gesamtscores des Inflammatory Bowel Disease Questionnaire [IBDQ]

Nutzendimension Sicherheit:

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Prozedur-bezogene UE
 - UE
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - Studienabbrüche aufgrund UE

Remission

Der Endpunkt Remission wurde im Rahmen der Studie ADMIRE-CD anhand von zwei Operationalisierungen erhoben: der Klinischen Remission, definiert als Verschluss aller behandelten externen Öffnungen nach klinischer Beurteilung, und der Kombinierten Remission, definiert als Klinische Remission bestätigt durch Magnetresonanztomographie (MRT).

Unter Behandlung mit Darvadstrocel war die Rate der Patienten, die sich nach der einmaligen Applikation in Klinischer Remission befanden, statistisch signifikant erhöht: 52 Wochen nach

Behandlung mit Darvadstrocel wiesen 57% der Patienten eine klinische Remission im Sinne einer Fistelheilung auf, verglichen mit 40% bei alleiniger chirurgischer Prozedur. Die Wahrscheinlichkeit, eine Klinische Remission zu erreichen, war im Darvadstrocel-Arm 24 Wochen nach Applikation 30% und 52 Wochen nach Applikation 43% höher als im Kontroll-Arm. Auch für die stringentere Operationalisierung Kombinierte Remission war die Chance, den Endpunkt zu erreichen, unter Darvadstrocel um 44% (Woche 24) bzw. 46% (Woche 52) höher als im Kontroll-Arm. 52 Wochen nach erfolgter Behandlung mit Darvadstrocel erreichten 54,2% der Patienten eine Kombinierte Remission verglichen mit 37,1% im Kontroll-Arm mit alleiniger chirurgischer Prozedur.

Zusätzlich führt eine Behandlung mit Darvadstrocel statistisch signifikant schneller zum Wirkungseintritt: Die mit Darvadstrocel behandelten Patienten sprachen im Median 5,4 Wochen früher auf die Behandlung an. Die Zeit bis zur Klinischen Remission war unter Darvadstrocel mit einem Median von 6,7 Wochen im Vergleich zur Kontroll-Intervention etwa halbiert.

Tabelle 4-2: Ergebnisse zum Endpunkt Remission

Remission	Woche 24		Woche 52	
	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)
	RR (0,95-KI) p-Wert		RR (0,95-KI) p-Wert	
Kombinierte Remission	53/107 (49,5)	36/105 (34,3)	58/107 (54,2)	39/105 (37,1)
	1,44 (1,04; 2,00) 0,024		1,46 (1,08; 1,98) 0,012	
Klinische Remission	57/107 (53,3)	43/105 (41,0)	61/107 (57,0)	42/105 (40,0)
	1,30 (0,97; 1,73) 0,064		1,43 (1,07; 1,90) 0,014	
	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)
	Median (Wochen) HR (0,95-KI)		Median (Wochen) HR (0,95-KI)	
Zeit bis zum Ansprechen	89/107 (83,2)	75/105 (71,4)	90/107 (84,1)	79/105 (75,2)
	6,3	11,7	6,3	11,7
	0,59 (0,43; 0,81)		0,62 (0,45; 0,84)	
Zeit bis zur Klinischen Remission	82/107 (76,6)	62/105 (59,0)	86/107 (80,4)	69/105 (65,7)
	6,7	14,6	6,7	14,6
	0,57 (0,41; 0,79)		0,58 (0,42; 0,80)	
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall, RR: Relatives Risiko Datenquelle: Abschnitt 4.3.1.3.1				

Gestützt durch diese Ergebnisse wird das Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunktes Remission als beträchtlich eingeschätzt, da eine klinisch bedeutsame Abschwächung der schwerwiegenden Symptome, die zur Behandlungsbedürftigkeit der perianalen Fisteln führen, gezeigt wurde. Es wird somit eine

bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV erreicht, die durch eine für die Patientinnen und Patienten spürbare und beschleunigte Linderung der Erkrankung gekennzeichnet ist.

Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission

Ein Rezidiv bezeichnet die Wiedereröffnung der zuvor geheilten Fistel mit klinisch nachgewiesener aktiver Sekretbildung bzw. mit Nachweis eines Verhaltes > 2 cm im MRT. Im Rahmen der Studie ADMIRE-CD wurde die Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission anhand von zwei Operationalisierungen erhoben, der Rezidiv-Freiheit zu Woche 24 nach vorheriger Klinischer Remission und der Rezidiv-Freiheit zu Woche 52 nach vorheriger Kombiniertes Remission (in Woche 24).

Für den Endpunkt Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission zeigte sich ein statistisch signifikanter und in höchstem Maße klinisch relevanter Vorteil der Therapie mit Darvadstrocel im Vergleich zur Kontroll-Intervention. Die Chance, zu Woche 24 nach einmaliger Behandlung eine geheilte Fistel aufzuweisen und kein Rezidiv zu entwickeln, war durch die Stammzell-Injektion um 70% erhöht. Zu Woche 52 war die Wahrscheinlichkeit einer Kombinierten Remission ohne Rezidiv im Darvadstrocel-Arm im Vergleich zur chirurgischen Prozedur ohne Stammzell-Applikation etwa verdoppelt.

Tabelle 4-3: Ergebnisse zum Endpunkt Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission

Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission		Woche 24		Woche 52	
		Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)
		RR (0,95-KI) p-Wert		RR (0,95-KI) p-Wert	
Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Klinischer Remission		49/107 (45,8)	28/105 (26,7)	Nicht erhoben ¹	
		1,72 (1,18; 2,51) 0,0043			
Rezidiv-Freiheit nach Kombiniertes Remission		Nicht zutreffend ²		39/107 (36,5)	19/105 (18,1)
				2,01 (1,25; 3,25) 0,0033	

Abkürzungen: 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall, RR: Relatives Risiko
 Datenquelle: Abschnitt 4.3.1.3.2
¹Das Eintreten eines Rezidivs wurde zu Woche 52 basierend auf dem stringenteren Endpunkt Kombiniertes Remission erhoben.
²Die Kombiniertes Remission wurde erstmalig zu Woche 24 erhoben, weshalb zu diesem Zeitpunkt keine Rezidiv-Freiheit bestimmt werden konnte.

Unter Betrachtung der präsentierten Ergebnisse wird das Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich des Endpunktes Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission als beträchtlich eingeschätzt, da infolge der Darvadstrocel-Anwendung eine bedeutsame Vermeidung von Rezidiven erreicht wird. Es wird somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV erreicht, die durch eine

für die Patientinnen und Patienten spürbare Vermeidung des Wiederauftretens der Erkrankung gekennzeichnet ist.

Gesamtsymptomatik (PDAI Gesamtscore)

Die Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore) wurde anhand der Veränderungen ab Baseline und der Anzahl Patienten, die einen PDAI-Gesamtscore = 0 erreichten (dem bestmöglichen Ergebnis) ausgewertet.

Für den Endpunkt Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore) zeigten sich bei beiden Operationalisierungen bis ein Jahr nach einmaliger Applikation der Prüfsubstanz statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Therapie mit Darvadstrocel im Vergleich zur Kontroll-Intervention. Unter der Therapie mit Darvadstrocel war die Chance, den Zustand vollständiger Symptombefreiheit (PDAI-Gesamtscore = 0) zu erreichen, um 86% (Woche 24) bzw. um 109% (Woche 52) erhöht, verglichen mit dem Kontroll-Arm. Zu Woche 52 erreichte dieser Gruppenunterschied statistische Signifikanz. Die Auswertung der nach Baseline adjustierten Mittelwertdifferenzen des PDAI-Gesamtscores ergab zu allen Erhebungszeitpunkten einen Vorteil unter Darvadstrocel im Vergleich zur Kontrolle. Zu Woche 6, Woche 12, Woche 18 erwiesen sich die Vorteile der Therapie mit Darvadstrocel als statistisch signifikant.

Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore)

Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore)	Woche 24		Woche 52	
	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)
	RR (0,95-KI) p-Wert		RR (0,95-KI) p-Wert	
Vollständige Symptombefreiheit (PDAI Gesamtscore = 0)	17/107 (15,9)	9/105 (8,6)	20/107 (18,7)	10/105 (9,5)
	1,86 (0,87, 4,02) 0,102		2,09 (1,00, 4,38) 0,041	
PDAI-Gesamtscore Veränderungen ab Baseline Statistisch signifikante Gruppenunterschiede der nach Baseline adjustierten Mittelwertsdifferenzen (MWD) zu: Woche 6: MWD [0,95-KI]: -1,002 [-1,707; -0,296], Woche 12: MWD [0,95-KI]: -1,181 [-2,002; -0,361], Woche 18: MWD [0,95-KI]: -1,180 [-2,022; -0,338]				
Rücklaufquote \geq 70% der ausgehändigten PDAI-Fragebögen bis Woche 52 war gegeben. Patienten mit PDAI Gesamtscore = 0 zu Baseline: Darvadstrocel-Arm: 1/107 (0,9%), Kontroll-Arm: 0/105 (0%)				
Abkürzungen: 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall, MW: Mittelwertdifferenz, PDAI: Perianal Disease Activity Index, RR: Relatives Risiko Datenquelle: Abschnitt 4.3.1.3.3				

Die Vorteile der Therapie mit Darvadstrocel hinsichtlich der Symptomatik, gemessen anhand des PDAI-Gesamtscores, stellen für die betroffenen Patienten einen bedeutsamen Zusatznutzen dar. Unter Darvadstrocel verbessern sich multidimensional die Symptomatik

des perianalen Fistelleidens und der daraus resultierenden Beeinträchtigungen. Unter Betrachtung der präsentierten Ergebnisse wird das Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunktes Gesamtsymptomatik mittels PDAI Gesamtscore als gering eingeschätzt. Es wird eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV erreicht, die durch eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Verringerung der Symptomatik der perianalen Erkrankung gekennzeichnet ist.

Vom Patienten berichtete Sekretbildung (PDAI-Subscore)

Die vom Patienten berichtete Sekretbildung (PDAI-Subscore) wurde anhand der Veränderung ab Baseline, dem Vollständigen Ausbleiben von Sekretbildung (Anteil Patienten mit PDAI-Subscore Sekretbildung = 0) und dem Anteil Patienten mit Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von ≥ 1 auf 0 ausgewertet.

In der Auswertung der Veränderungen der vom Patienten berichteten Sekretbildung ab Baseline zeigte sich zu allen Erhebungszeitpunkten bis einschließlich Woche 52 ein Vorteil für die Darvadstrocel-Behandlung im Vergleich zur Kontrolle. Für die Erhebungen zu Woche 6, Woche 18, Woche 36 und Woche 52 erreichten die Unterschiede statistische Signifikanz. Für die Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von ≥ 1 auf 0 zeigte sich zu Woche 24 und Woche 52 ein Vorteil für den Darvadstrocel-Arm im Vergleich zur Kontrolle, der zu Woche 52 statistische Signifikanz erreichte. 24 Wochen nach der Applikation der Studienmedikation war die Chance, eine Verbesserung der Sekretbildung von PDAI-Subscore ≥ 1 auf 0 zu erreichen, im Darvadstrocel-Arm um 49% erhöht, zu Woche 52 zeigte sich statistisch signifikant eine 70% höhere Chance für die Verbesserung der selbst berichteten Sekretbildung, gemessen anhand der Verbesserung des PDAI-Subscores von ≥ 1 zu Baseline auf 0. Zu Woche 24 wurde im Darvadstrocel-Arm eine um 44% höhere Rate derjenigen Patienten beobachtet, die hinsichtlich des Symptoms Sekretbildung den bestmöglichen Zustand, nämlich das vollständige Ausbleiben der Sekretabsonderung, berichteten. Zu Woche 52 zeigte sich sogar eine um 61% höhere Rate für ein vollständiges Ausbleiben der Sekretbildung im Darvadstrocel-Arm, verglichen mit der Kontrolle.

Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Endpunkt Vom Patienten berichtete Sekretbildung (PDAI-Subscore)

Vom Patienten berichtete Sekretbildung (PDAI-Subscore)	Woche 24		Woche 52	
	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)
	RR (0,95-KI) p-Wert		RR (0,95-KI) p-Wert	
Vollständiges Ausbleiben von Sekretbildung* (PDAI Subscore = 0)	48/107 (44,9)	33/105 (31,4)	47/107 (43,9)	29/105 (27,6)
	1,44 (1,01; 2,06) 0,039		1,61 (1,10; 2,37) 0,012	
Verbesserung der berichteten Sekretbildung (PDAI ≥ 1 auf 0)	39/107 (36,4)	26/105 (24,8)	39/107 (36,4)	23/105 (21,9)
	1,49 (0,98; 2,27) 0,058		1,70 (1,08; 2,67) 0,017	

PDAI Subscore Sekretbildung

Statistisch signifikante Gruppenunterschiede der nach Baseline adjustierten Mittelwertsdifferenzen (MWD) zu:

Woche 6: MWD [0,95-KI]: -0,386 [-0,641; -0,130],

Woche 18: MWD [0,95-KI]: -0,327 [-0,635; -0,019],

Woche 36: MWD [0,95-KI]: -0,410 [-0,714; -0,106],

Woche 52: MWD [0,95-KI]: -0,321 [-0,635; -0,007]

Rücklaufquote $\geq 70\%$ der ausgehändigten PDAI-Fragebögen bis Woche 52 war gegeben.

Patienten mit PDAI Subscore Sekretbildung = 0 zu Baseline:

Darvadstrocel-Arm: 10/107 (9,3%), Kontroll-Arm: 11/105 (10,5%)

Abkürzungen: 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall, MW: Mittelwertdifferenz, PDAI: Perianal Disease Activity Index, RR: Relatives Risiko

Datenquelle: Abschnitt 4.3.1.3.4

Die Vorteile der Therapie mit Darvadstrocel hinsichtlich der vom Patienten berichteten Sekretbildung, gemessen anhand des PDAI-Subscores Sekretbildung, stellen für die betroffenen Patienten einen bedeutsamen Zusatznutzen dar. Unter Darvadstrocel verbessert sich die Kernsymptomatik des perianalen Fistelleidens und bei einem signifikanten Anteil der Patienten verschwindet sie vollständig und anhaltend bis Woche 52 nach der Stammzell-Applikation. Unter Betrachtung der präsentierten Ergebnisse wird das Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunktes der vom Patienten berichteten Sekretbildung als gering eingeschätzt. Es wird eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV erreicht, die durch eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Verringerung der Symptomatik Sekretbildung gekennzeichnet ist.

Stuhlinkontinenz

Stuhlinkontinenz wurde als das Auftreten eines jeden nichtschwerwiegenden, schwerwiegenden oder Prozedur-bezogenen unerwünschten Ereignisses „Anale Inkontinenz“ nach MedDRA (Medizinisches Wörterbuch für Regulatorische Aktivitäten) Version 18.0, Preferred Term (PT) „Anale Inkontinenz“ zu Woche 24, 52 oder 104 definiert.

Im Rahmen der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase 3-Studie ADMIRE-CD wurde bis einschließlich Woche 104 nach der Applikation der Studienmedikation kein einziger Fall einer Stuhlinkontinenz dokumentiert.

Dieses Ergebnis ist von höchster Relevanz für die Patienten im Anwendungsgebiet und stellt einen bedeutsamen Zusatznutzen gegenüber bisherigen Therapieverfahren dar. Da das Ausmaß des Zusatznutzens im vorliegenden Verfahren gegenüber dem Vergleichsarm der Studie ADMIRE-CD bestimmt wird, in dem dieselbe sphinkterschonende chirurgische Prozedur (mit Applikation einer Kochsalzlösung) angewandt wurde, wie bei der Behandlung mit Darvadstrocel, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens im Sinne der AM-NutzenV für die Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des IBDQ

Im Rahmen der pivotalen Studie ADMIRE-CD wurden die Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des IBDQ ab Baseline über die gesamte Studiendauer erhoben.

Die Auswertung der Mittelwertdifferenzen zwischen den Behandlungsarmen ergab dabei für alle Erhebungszeitpunkte Ergebnisse zugunsten der Therapie mit Darvadstrocel, wobei die jeweiligen Gruppenunterschiede keine statistische Signifikanz erreichten.

Die Vorteile der Therapie mit Darvadstrocel hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeuten für die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel einen relevanten Zusatznutzen, dessen Ausmaß jedoch auf Basis der vorliegenden Daten aus der klinischen Studie ADMIRE-CD nach § 5 Abs. 7 Nr. 4 AM-NutzenV nicht quantifizierbar ist.

Unerwünschte Ereignisse

In Woche 24, 52 und 104 nach Applikation der Studienmedikation wurden keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Rate Prozedur-bezogener unerwünschter Ereignisse, unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), oder Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse identifiziert.

Tabelle 4-6: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (UE)	Darvadstrocel	Kontrolle	RR (0,95-KI)	P- Wert
	N = 103	N = 102		
	n (%)	n (%)		
Patienten mit mindestens einem Prozedur-bezogenen UE	15 (14,6)	16 (15,7)	0,93 (0,49; 1,78)	0,848
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 24				
Patienten mit mindestens einem UE	68 (66,0)	66 (64,7)	1,02 (0,84; 1,88)	0,884
Patienten mit mindestens einem SUE	18 (17,5)	14 (13,7)	1,27 (0,67; 2,42)	0,564
Patienten mit Studienabbruch aufgrund eines UE	5 (4,9)	6 (5,9)	0,83 (0,26; 2,62)	0,768
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 52				
Patienten mit mindestens einem UE	79 (76,7)	74 (72,5)	1,06 (0,90; 1,24)	0,524
Patienten mit mindestens einem SUE	25 (24,3)	21 (20,6)	1,18 (0,71; 1,97)	0,616
Patienten mit Studienabbruch aufgrund eines UE	9 (8,7)	9 (8,8)	0,99 (0,41; 2,39)	1
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse zwischen Woche 52 und 104				
Patienten mit mindestens einem SUE	3 (2,9)	1 (1,0)	Nicht berechnet	
Abkürzungen: 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis				

Basierend auf diesen Ergebnissen lässt sich in der Nutzendimension Sicherheit weder ein Zusatznutzen noch einen Schaden der Darvadstrocel-Behandlung gegenüber der Intervention im Kontrollarm ableiten. Das mit der Kontroll-Intervention (Applikation von Kochsalzlösung) vergleichbare klinische Sicherheitsprofil der Stammzell-Injektion stellt grundsätzlich einen bedeutsamen Zusatznutzen dar, dessen Ausmaß jedoch unter Bezug auf § 5 Abs. 7 Nr. 4 AM-NutzenV auf Basis der wissenschaftlichen Datengrundlage der vorliegenden Nutzenbewertung, den Ergebnissen der pivotalen Studie ADMIRE-CD, nicht quantifizierbar ist.

Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In der Nutzendimension Morbidität wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Darvadstrocel als beträchtlich eingeschätzt. Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt gem. § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV vor, wenn eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten

Nutzens erzielt wird, insbesondere durch eine Abschwächung schwerwiegender Symptome oder eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Auf Basis der Ergebnisse der pivotalen Studie ADMIRE-CD erreicht der Zusatznutzen hinsichtlich der Endpunkte Remission und Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission das Ausmaß beträchtlich, hinsichtlich der Endpunkte Symptomatik mittels PDAI-Gesamtscore und der vom Patienten selbst berichteten Sekretbildung jeweils das Ausmaß gering und bezüglich des Endpunktes Stuhlinkontinenz ist das Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der wissenschaftlichen Datengrundlage nicht quantifizierbar. Das geringe Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der Symptomatik und der vom Patienten selbst berichteten Sekretbildung ist dabei maßgeblich durch die jeweilige Operationalisierung begründet, die nicht zwischen schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Symptomen unterscheidet. Jedoch konnte dargestellt werden, dass die Kernsymptomatik des perianalen Fistelleidens, die Sekretbildung, sich durch Darvadstrocel für den Patienten spürbar verbessert und sogar vollständig und über einen Zeitraum von 52 Wochen zum Abklingen gebracht werden kann. Auch kann durch die Behandlung mit Darvadstrocel das Risiko einer Stuhlinkontinenz als schwerwiegende Komplikation vollständig vermieden werden, so dass endpunktübergreifend das Ausmaß des Zusatznutzens der Darvadstrocel-Behandlung in der Nutzendimension Morbidität als beträchtlich bewertet wird: Es wird eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV erreicht, die durch eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine beschleunigte und länger anhaltende Linderung der Erkrankung, eine Vermeidung schwerwiegender Komplikationen sowie durch die für Patientinnen und Patienten spürbare Verringerung der Symptomatik gekennzeichnet ist.

Die Vorteile der Therapie mit Darvadstrocel hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeuten für die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel einen relevanten Zusatznutzen, dessen Ausmaß jedoch auf Basis der vorliegenden Daten aus der klinischen Studie ADMIRE-CD nach § 5 AM-NutzenV nicht quantifizierbar ist.

Die Ergebnisse in der Nutzendimension Sicherheit, die auf ein mit Kochsalzlösung vergleichbares Sicherheitsprofil der Stammzell-Therapie hindeuten, sind von hoher Relevanz für die Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel und begründen einen wesentlichen Zusatznutzen. Die Vorteile der Therapie mit Darvadstrocel hinsichtlich des mit Kochsalzlösung vergleichbaren Sicherheitsprofils bedeuten für die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel einen relevanten Zusatznutzen, dessen Ausmaß jedoch auf Basis der vorliegenden Daten aus der klinischen Studie ADMIRE-CD nach § 5 AM-NutzenV nicht quantifizierbar ist.

In der Gesamtschau ist das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, parallelarmigen, multizentrischen klinischen Phase 3-Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302) in jedem Fall quantifizierbar. Wegen der deutlichen Vorteile der Darvadstrocel-Behandlung in der Nutzendimension Morbidität und der klinisch relevanten Ergebnisse bezüglich Stuhlinkontinenz, Lebensqualität und Sicherheit

wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Darvadstrocel in der Gesamtschau als mindestens gering eingeschätzt.

Aus der pivotalen Studie ADMIRE-CD liegen umfassende Nachweise vor, dass durch einmalige Applikation von Darvadstrocel der therapierelevante Nutzen im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV mindestens moderat und nicht nur geringfügig verbessert wird, insbesondere durch die Verringerung schwerwiegender Symptome (Endpunkte Remission und Rezidiv-Freiheit), die Verringerung nicht schwerwiegender Symptome der Erkrankung (Endpunkte Gesamtsymptomatik und vom Patienten berichtete Sekretbildung), eine für die Patientinnen und Patienten spürbare, schnellere und nachhaltige Linderung der Erkrankung (Endpunkte Remission und Rezidiv-Freiheit), eine Vermeidung schwerwiegender Komplikationen (Endpunkt Stuhlinkontinenz), eine Vermeidung von unerwünschten Ereignissen und dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 4-7: Zusammenfassung: Ausmaß des Zusatznutzens von Darvadstrocel

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens
Remission	Beträchtlicher Zusatznutzen
Rezidiv	Beträchtlicher Zusatznutzen
Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore)	Geringer Zusatznutzen
Von Patienten berichtete Sekretbildung (PDAI Subscore)	Geringer Zusatznutzen
Stuhlinkontinenz	Zusatznutzen nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels IBDQ	Zusatznutzen nicht quantifizierbar
Unerwünschte Ereignisse	Zusatznutzen nicht quantifizierbar
Ausmaß des Zusatznutzens über alle Endpunkte	Geringer Zusatznutzen
Abkürzungen: IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, PDAI: Perianal Disease Activity Index	

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Darvadstrocel bewertet für die Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem luminalen Morbus Crohn, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben. Laut Fachinformation sollte Darvadstrocel nach der Vorbereitung der Fistel angewandt werden, siehe Abschnitt 4.2 ebenda (1). Der Bewertung liegen Daten patientenrelevanter Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit zugrunde, die in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) erhoben wurden.

Darvadstrocel wurde von der Europäischen Kommission als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen (2); Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt, das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der die Zulassung begründenden Studie „ADMIRE-CD“ festgestellt.

Die Vorgaben für die Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beschränken die Erfordernisse für Modul 4 eines Orphan Drug auf die Befüllung der Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 (3). Eine Darstellung der Ergebnisse in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 ist nicht erforderlich, aber zur strukturierten Darstellung der

Ergebnisse möglich. Dementsprechend werden in Abschnitt 4.3 diejenigen Ergebnisse dargestellt, auf die in Abschnitt 4.4.2 bei der Herleitung des Zusatznutzens Bezug genommen wird.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Der Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt nach § 35a Absatz 1 SGB V durch die Zulassung als belegt, das Ausmaß des Zusatznutzens ist aufgrund der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen (3). Um sicherzustellen, dass neben den der Zulassung zugrunde liegenden Studien keine weiteren, zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeigneten Studien unberücksichtigt bleiben, wurde eine systematische Suche in Studienregistern und eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien dienen der Identifikation von für die Fragestellung relevanten Studien. Die Nichterfüllung der Einschlusskriterien führt zum Ausschluss der entsprechenden Studie.

Patientenpopulation

Erwachsene Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem luminalen Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben (Darvadstrocel sollte nach der Vorbereitung der Fistel angewandt werden, siehe Fachinformation Abschnitt 4.2, ebenda (1)).

Intervention

Einmalige intraläsionale Applikation von Darvadstrocel (24 ml Zellsuspension mit 5 Millionen Zellen / ml, Gesamtmenge von 120 Millionen Zellen). Neben der Darvadstrocel-Applikation beinhaltet die Behandlung eine Vorbereitung der Fistel bestehend aus der Kürettage der Fistelgänge und der Naht der inneren Fistelöffnung(en).

Komparator

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Darvadstrocel wird auf Basis der die Zulassung als Orphan Drug begründenden Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302) gegenüber dem darin verwendeten Komparator abgeleitet, der einmaligen intraläsionalen Applikation von 24 ml Kochsalzlösung. Die vorbereitende chirurgische Prozedur, bestehend aus Kürettage und innerem Fistelverschluss per Naht, wurde ebenso wie im Verum-Arm auch im Kontroll-Arm nach einheitlicher Standardisierung durchgeführt.

Für die Identifikation von für die Fragestellung relevanten Studien erfolgt kein Ausschluss aufgrund einer abweichenden Vergleichsintervention.

Endpunkte

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens müssen geeignete Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit

berichtet werden.

Studientyp

Die für die Fragestellung relevanten Endpunkte lassen sich anhand von RCT erheben. Der Studientyp wird daher auf RCT eingeschränkt, da RCT, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, die höchste Ergebnissicherheit aufweisen.

Studiendauer

Die Studiendauer muss für die Erhebung eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein.

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter Studien sind in Tabelle 4-8 zusammengefasst.

Tabelle 4-8: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens.

		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
Population	E1	Erwachsene Patienten mit komplexen perianalen Fisteln mit nichtaktivem/gering aktivem luminalen Morbus Crohn, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben	A1	Fisteltherapie-naive Patienten. Patienten unter 18 Jahren. Patienten mit anderen als komplexen perianalen Fisteln bei Morbus Crohn.
Intervention	E2	Einmalige intraläsionale Applikation von Darvadstrocel (24 ml Zellsuspension mit 5 Millionen Zellen/ml, Gesamtmenge von 120 Millionen Zellen), mit vorheriger Kürettage der Fistelgänge und Naht der inneren Fistelöffnung(en).	A2	Abweichende Dosierung. Abweichende Behandlung der perianalen Fisteln.
Vergleichstherapie	E3	Jede.	A3	Nicht zutreffend.
Endpunkte	E4	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt berichtet.	A4	Keine Ergebnisse zu einem patientenrelevanten Endpunkt berichtet.
Studientyp	E5	RCT.	A5	Nicht randomisierte Studien. Fallberichte.
Publikationstyp	E6	Vollpublikation in einer Fachzeitschrift, verfügbarer Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister.	A6	Kongressabstracts, Kongressposter, Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen.
Studiendauer	E7	Zur Erhebung eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichende Studiendauer.	A7	Keine zur Erhebung eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichende Studiendauer.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Für MEDLINE, EMBASE und die Cochrane-Datenbank wurde jeweils eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Die Suchstrategien inklusive der aus jedem Suchschritt resultierenden Treffer und das Datum der Suche sind in Anhang 4-A dokumentiert, die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Die Suchen in MEDLINE und EMBASE wurden über die Suchplattform Ovid durchgeführt (<http://ovidsp.ovid.com/>). Die Suche in der Cochrane-Datenbank wurde über die Suchoberfläche der Cochrane Library Website durchgeführt (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced>).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer

Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien wurde in den medizinischen Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>), sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Portal durchgeführt (ICTRP, Suchportal der World Health Organization (WHO), <http://apps.who.int/trialsearch/>).

Die Suchstrategien der einzelnen Datenbankabfragen sind in Anhang 4-B inklusive der Anzahl der resultierenden Treffer und des Datums der Suche dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 wiedergegeben.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die anhand der in Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Recherchen identifizierten Publikationen bzw. Registereinträge wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gesichtet und selektiert. Die Selektion relevanter Studien erfolgte nach Titel und Abstract bzw. Registereintrag gemäß der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien. Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst. Auf Basis aller verfügbaren Informationen aus Titel, Abstract und Volltext bzw. aus dem Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegten Dokumenten wurden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft und in die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eingeschlossen bzw. bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien begründet ausgeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Bewertung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise wurden die folgenden, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden endpunktübergreifenden Aspekte (A) und endpunktspezifischen Aspekte (B) systematisch extrahiert und bewertet:

(A) Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen

(B) Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen

Die Bewertung wurde auf den Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten auf Studienebene bzw. Endpunktebene durchgeführt und ist im Anhang 4-F dokumentiert.

Die Bewertung der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wurde folgendermaßen vorgenommen: Betrug die Auswertungspopulation weniger als 70% der randomisierten Studienpopulation, wurden die Studie bzw. die betroffenen Endpunkte als potenziell hoch verzerrt bewertet.

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgte in die Kategorien „niedrig“ oder „hoch“. Wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ eingestuft, so wurden die Studienergebnisse als nicht relevant verzerrt angesehen. War eine relevante Verzerrung nicht auszuschließen, so wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft.

Zunächst erfolgte für jede Studie die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte. Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für jeden Endpunkt separat anhand der unter (B) aufgeführten Aspekte bewertet.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Methodik und Design der in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossenen RCT wurde entsprechend der Anforderungen des CONSORT-Statements dargestellt und findet sich in Abschnitt 4.3.1 und Anhang 4-E. Die relevanten Informationen wurden aus den Studienberichten, Registereinträgen und Publikationen zu der verfahrensrelevanten Studie extrahiert.

Es liegen Ergebnisse einer direkt vergleichenden, doppelblinden RCT im Anwendungsgebiet vor. Daher werden nur Daten aus RCT im Rahmen der Zusatznutzenbewertung von Darvadstrocel berücksichtigt.

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird auf Basis der Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302) nachgewiesen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, parallelarmige, multizentrische klinische Phase 3-

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Studie mit der Evidenzstufe Ib, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Darvadstrocel bei erwachsenen Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem luminalen Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln untersucht, wobei die Fisteln unzureichend auf mindestens eine vorangegangene konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben mussten.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA für die Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung, wonach für Orphan Drugs in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen sind (3), werden in Abschnitt 4.3 diejenigen Ergebnisse dargestellt, auf die in Abschnitt 4.4.2 bei der Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens Bezug genommen wird. Zusätzlich werden Methodik und Patientencharakteristika der zulassungs begründenden Studie dargestellt.

Patientencharakteristika

Es werden folgende demografische und krankheitsspezifische Charakteristika zur Beschreibung der Patientenpopulation in Tabelle 4-14 verwendet:

- Geschlecht
- Alter (in Jahren und nach Altersgruppen)
- Ethnische Herkunft
- Gewicht

- Raucherstatus
- Zeit seit Diagnose
- Vorherige Behandlung mit einem Tumornekrosefaktor-alpha- (TNF- α -) Inhibitor
- Anzahl interner und externer Öffnungen
- Anzahl drainierter externer Öffnungen während der vorbereitenden Operation
- Begleittherapie mit einem TNF- α -Inhibitor und/oder einem Immunsuppressivum

Stetige Variablen werden anhand des Median beschrieben. Bei kategorialen Merkmalen werden die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben.

Patientenrelevante Endpunkte

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der verfahrensrelevanten Studie erhoben und werden zur Quantifizierung des Zusatznutzens verwendet:

Nutzendimension Mortalität:

Im Verlauf der Studie ADMIRE-CD kam es zu keinen Todesfällen, daher wird auf eine Darstellung von klinischen Daten in der Nutzendimension Mortalität verzichtet.

Nutzendimension Morbidität

- Remission
 - Anteil Patienten mit Remission der Fistel(n)
 - Kombinierte Remission
 - Klinische Remission
 - Zeit bis zur Remission der Fistel(n)
 - Zeit bis zum Ansprechen
 - Zeit bis zur Klinischen Remission
- Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission
 - Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Klinischer Remission
 - Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Kombiniertes Remission

- Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore)
 - Veränderung ab Baseline
 - Vollständige Symptomfreiheit
- Vom Patienten berichtete Sekretbildung (PDAI-Subscore)
 - Veränderung ab Baseline
 - Vollständiges Ausbleiben von Sekretbildung
 - Verbesserung von ≥ 1 auf 0
- Stuhlinkontinenz

Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ-Gesamtscore)

Nutzendimension Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Prozedur-bezogene UE
 - UE
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - Studienabbrüche aufgrund UE

Die Patientenrelevanz der Endpunkte begründet sich wie folgt:

Auswirkungen von komplexen perianalen Fisteln bei Patienten mit Morbus Crohn

Eine perianale Fistel ist eine Verbindung zwischen dem Analkanal oder dem Rektum und der Hautoberfläche in Anusnähe. 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 (4). 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 Proktektomie mit Anlage eines Enterostomas durchgeführt werden (5-8). 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).

Über die geschilderten Risiken der rezidivierenden Abszedierung, septischer Komplikationen, iatrogener 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, 9, 10). Perianale Fisteln führen insgesamt zu einer Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Patienten (7, 11-15).

Remission

Der Endpunkt Remission bezeichnet die vollständige Heilung bzw. den Verschluss der betrachteten Fistel(n). Im Rahmen der zulassungsbegründenden Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302) wurde Remission anhand mehrerer Operationalisierungen evaluiert (16). Das Ausmaß des Zusatznutzens wird abgeleitet von:

- den Anteilen der Patienten mit Klinischer Remission
- den Anteilen der Patienten mit Kombiniertes Remission
- der Zeit bis zum Ansprechen

- der Zeit bis zur Klinischen Remission.

Die Klinische Remission wurde in der Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302) durch den Prüfarzt mit sanftem Fingerdruck klinisch beurteilt. Der Endpunkt gilt bei Verschluss aller äußeren Öffnungen der behandelten Fisteln, die zu Baseline sezernierten, als erfüllt. Die Erfüllung der Kriterien des Endpunktes Remission bedeuten für den Patienten die vollständige klinische Heilung der komplexen perianalen Fistel im Sinne eines Fistelverschlusses. Das Zuwachsen der Fistel geht für den Patienten mit dem Verschwinden jeglicher Beeinträchtigungen einher und ist direkt patientenrelevant im Sinne der frühen Nutzenbewertung.

Die Feststellung eines Fistelverschlusses im Rahmen der klinischen Untersuchung ist das entscheidende Kriterium für die Feststellung einer Fistelheilung und damit des Therapieerfolgs. Die Intensität des Fingerdrucks im Rahmen der klinischen Beurteilung der Remission liegt dabei im Ermessen des durchführenden Arztes und orientiert sich an dessen Erfahrungswert. Da die Patienten, die für eine Darvadstrocel-Behandlung laut zugelassenem Anwendungsgebiet in Frage kommen, nur von geschulten Behandlern therapiert und hinsichtlich der Wirksamkeit untersucht werden (siehe Fachinformation 4.2, (1)), kann davon ausgegangen werden, dass die klinische Beurteilung der Remission, im Sinne eines erfolgten vs. nicht erfolgten Fistelverschlusses, auch bei einer potenziell zwischen verschiedenen Prüfarmen variierenden Intensität des Fingerdrucks klinisch angemessen erfolgt.

Der primäre Endpunkt der ADMIRE-CD Studie war die Kombinierte Remission in Woche 24. Dabei wurde die ärztliche Evaluation der Klinischen Remission um einen objektiven bildgebenden Befund ergänzt und somit stringenter definiert: Es durften zusätzlich zum Erreichen einer Klinischen Remission keine fistelassoziierten Flüssigkeitsansammlungen > 2 cm in den behandelten Fisteln im MRT erkennbar sein. Die Abheilung des internen Gangsystems ist eine Voraussetzung für eine langanhaltende Heilung der Fistel. Ist die Fistel äußerlich erkennbar verschlossen, lässt sich der Heilungsstatus des inneren Gangsystems jedoch anhand einer klinischen Untersuchung allein nicht mehr hinreichend beurteilen. Die Richtlinien des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) zur Entwicklung neuer Arzneimittel im Therapiegebiet Morbus Crohn sprechen daher hinsichtlich perianaler Fisteln die klare Empfehlung aus, den vollständigen Verschluss der Fistel als primären Endpunkt zu untersuchen und die klinische Fistelheilung dabei mit einem bildgebenden Verfahren zu bestätigen. Aktuell wird die MRT als bildgebendes Verfahren sowohl für die ergänzende Bewertung der inneren Heilung als auch der äußeren Heilung empfohlen (17). Für den Patienten bedeutet die zusätzliche Bildgebung eine Befundsicherung der klinisch festgestellten Remission, die unmittelbar patientenrelevant im Sinne der frühen Nutzenbewertung ist.

Neben dem Anteil der Patienten, die eine Klinische bzw. Kombinierte Remission erreichen, werden im vorliegenden Dossier Auswertungen bzgl. der Zeit bis zum Erreichen eines Klinischen Ansprechens und einer Klinischen Remission vorgelegt. Die Patientenrelevanz der Zeit bis zur Remission begründet sich dadurch, wie schnell die Patienten nach erfolgter einmaliger Behandlung aufgrund der Fistelheilung einen beschwerdefreien Alltag erleben können.

Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission

Das Auftreten von Rezidiven wurde in der Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302) in Woche 24, 52 und 104 bei denjenigen Patienten erhoben, die zuvor eine Remission erreichten. Ein Rezidiv lag vor, wenn sich mindestens eine der behandelten Fisteln wiedereröffnet hat oder im Rahmen der MRT-Untersuchung fistelassoziierte Flüssigkeitsansammlungen > 2 cm identifiziert wurden. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird abgeleitet von:

- Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Klinischer Remission
- Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Kombiniertes Remission (in Woche 24)

Ein Rezidiv bedingt den Wiederauftreten fistelassoziiertes Symptome, wie z. B. Sekretbildung und –absonderung, und birgt darüber hinaus ein hohes Risiko für eine Abszessbildung. Abszesse verursachen starke Schmerzen und müssen häufig in stationärem Umfeld chirurgisch behandelt werden. Der Endpunkt Rezidiv ist daher direkt patientenrelevant im Sinne der frühen Nutzenbewertung und wird aufgrund der regelhaft stationären Behandlung als schwerwiegendes Ereignis eingestuft.

Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore)

Die Gesamtsymptomatik wurde in der Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302) anhand der Veränderungen des Gesamtscores des PDAI ab Baseline sowie anhand des Anteils Patienten, die einen PDAI-Gesamtscore = 0 zu Woche 24 bzw. Woche 52 erreichten (dem bestmöglichen Ergebnis), ausgewertet.

Der PDAI ist ein validiertes Instrument für die Erfassung der Schwere der perianalen Erkrankung bei Morbus Crohn (18, 19). Der PDAI ist in fünf Subscores unterteilt, die spezifische Aspekte der perianalen Manifestation des Morbus Crohn erfassen: Sekretbildung, Schmerzen/Aktivitätsbeeinträchtigung, Einschränkung der sexuellen Aktivität, Art der perianalen Erkrankung und Grad der Induration. Die fünf Subscores des PDAI werden teilweise vom Patienten berichtet und teilweise vom behandelnden Arzt erfasst: Die Patienten bewerten das Ausmaß ihrer Symptomatik in den Subscores Sekretbildung, Schmerzen/Aktivitätsbeeinträchtigungen und Einschränkung sexueller Aktivität, während der Grad der Induration und die Art der perianalen Erkrankung vom behandelnden Arzt quantifiziert werden. Alle Subscores werden anhand einer 5-Punkt-Likert-Skala quantifiziert, wobei eine Punktzahl von 0 „keine Symptome“ und 4 Punkte „schwere Symptome“ bezeichnet. Dieses validierte Instrument bildet mit dem Gesamtscore die Symptomatik der perianalen Krankheitsaktivität multidimensional ab; Mittels des PDAI gezeigte Verbesserungen und das Abklingen der Gesamtsymptomatik sind direkt patientenrelevant im Sinne der frühen Nutzenbewertung.

Vom Patienten berichtete Sekretbildung (PDAI-Subscore)

Das Ausmaß der Sekretbildung wurde von den Patienten der Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302) im Rahmen der Erhebung des PDAI beurteilt und anhand des Subscores Sekretbildung dokumentiert. Die vom Patienten selbst berichtete Sekretbildung wird anhand folgender

Auswertungen präsentiert: Veränderungen des PDAI Subscores Sekretbildung ab Baseline, Anteil Patienten mit PDAI-Subscore Sekretbildung = 0 (dem bestmöglichen Ergebnis) zu Woche 24 bzw. Woche 52 und Anteil Patienten mit Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von ≥ 1 zu Baseline auf 0 zu Woche 24 bzw. Woche 52.

Die Auswertung des vom Patienten selbst berichteten Ausmaßes der eigens erfahrenen Sekretabsonderung anhand des PDAI Subscores unter Vergabe einer Punktzahl von 0 „Keine Sekretabsonderung“ bis 4 Punkte „Grobe Absonderung von Stuhl“ erlaubt eine Bewertung der Schwere dieser Kernsymptomatik, wie sie vom Patienten wahrgenommen wird. Jegliche Verbesserung dieses Kernsymptoms der perianalen Fistelleidens ist somit unmittelbar patientenrelevant im Sinne der frühen Nutzenbewertung.

Stuhlinkontinenz

Die primäre Therapie einer komplexen Analfistel beinhaltet grundsätzlich eine chirurgische Behandlung, da Spontanheilungen sehr selten sind und ein Zuwarten das Risiko einer zunehmenden Entzündung birgt – wenn auch selten bis hin zur Beckensepsis (20). Eine Operation soll die Fistel so komplett wie möglich beseitigen oder, bei ungünstigen Bedingungen, unter Kontrolle bringen ohne die Kontinenz zu gefährden. Andererseits kann die Entzündungsreaktion die Kontinenz ebenfalls beeinträchtigen. Somit ist jede Fisteloperation ein Abwägen zwischen dem Rezidivrisiko und einer potenziellen Kontinenzstörung (20). Dabei werden auch für solche Verfahren, die den Sphinkter nicht durchtrennen und demnach als sphinkterschonend gelten, wie z.B. für den Fistelverschluss mittels rektalem Mukosa-Schleimhautlappen, Fälle von analer Inkontinenz berichtet (21).

Bei Morbus Crohn-Patienten mit perianalen Fisteln ist das Risiko einer bleibenden Sphinkterschädigung durch chirurgische Eingriffe gegenüber Patienten ohne Morbus Crohn nochmals erhöht, da aufgrund der hohen Rezidivrate der Grunderkrankung in vielen Fällen wiederholte chirurgische Eingriffe notwendig werden (22). Auch kann die Schließmuskelfunktion als Folge eines komplexen, mehrfach den Sphinkter durchdringenden Fistelsystems oder als Folge der entzündlichen Aktivität im Rektum beeinträchtigt sein. Daher gilt es bei Morbus Crohn-Patienten umso mehr, die Schonung der Sphinktermuskulatur bei der Wahl der geeigneten chirurgischen Therapie im Blick zu haben (20). Der Erhalt der Schließmuskelfunktion und die Vermeidung jeglicher Beeinträchtigungen dieser sind von erheblicher Relevanz für den Patienten und somit auch direkt patientenrelevant im Sinne der frühen Nutzenbewertung.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des IBDQ

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist von wesentlichem Interesse im Rahmen der Therapieevaluation in klinischen Studien. Insbesondere bei chronischen Erkrankungen ist die Lebensqualität der Patienten von großer Bedeutung und eine behandlungsbedingte Veränderung der Lebensqualität unmittelbar patientenrelevant.

Im Rahmen der Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302) wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des validierten Fragebogens IBDQ bewertet. Der IBDQ ist ein etablierter und validierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen

Lebensqualität bei Patienten mit CED, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. Der von Guyatt et al. (1989) entwickelte Fragebogen umfasst 32 Fragen, die in vier Dimensionen unterteilt sind: Darmsymptome (10 Elemente), systemische Symptome (5 Elemente), emotionale Funktion (12 Elemente) und Sozialfunktion (5 Elemente) (23). Die Antwort auf jede Frage kann zwischen 1 (schlechteste Situation) und 7 (beste Situation) eingestuft werden. Somit ergeben sich Gesamtscores zwischen 32 und 224, wobei höhere Scores eine bessere Lebensqualität anzeigen (23, 24). Der IBDQ ist ein valides und verlässliches Bewertungsinstrument, das wichtige Veränderungen in der Lebensqualität der Patienten mit CED erfasst (Irvine, 1993). Eine durch die Patienten selbst angewendete Form und eine Kurzform des Fragebogens wurden validiert und als valide und verlässlich eingestuft (25, 26). Der Validierungsstatus des IBDQ wurde 2004 in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst (27) und 2006 für die deutsche Version bestätigt (28).

Die Bedeutung und Aussagefähigkeit des IBDQ für die Beurteilung des Einflusses einer CED auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten wurde mehrfach bestätigt. Die Aussagekraft des IBDQ hinsichtlich der spezifisch durch das Vorliegen komplexer perianaler Fisteln beeinflussten Lebensqualität von Morbus Crohn-Patienten kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden und bedarf weiterer Untersuchungen.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse bezeichnen einen individuell wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schaden. Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung unerwünschter Ereignisse erfolgt in klinischen Interventionsstudien standardisiert anhand der Vorgaben der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-V) und ist somit validiert. Demnach ist jedes nachteilige Vorkommnis als unerwünschtes Ereignis zu dokumentieren, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Schwerwiegend ist ein unerwünschtes Ereignis, das tödlich oder lebensbedrohend verläuft, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat. Unerwünschte Ereignisse sind nur dann als Nebenwirkung zu benennen, wenn sie als Reaktion auf die Intervention eingestuft werden, also wenn ein ursächlicher Zusammenhang angenommen wird (siehe GCP-V).

In der Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302) wurden unerwünschte Ereignisse nach MedDRA Version 18.0 kodiert erfasst. Die Analyse erfolgte auf der Basis von Preferred Terms (PT), High Level Terms (HLT) und Systemorganklassen (SOC).

Unerwünschte Ereignisse können zu einer Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führen und sind direkt patientenrelevant im Sinne der frühen Nutzenbewertung.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Es liegen Ergebnisse aus einer für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens relevanten Studie im Anwendungsgebiet vor. Meta-Analysen wurden daher nicht durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

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. Im vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung ist das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA für die Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung, wonach für Orphan Drugs in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen sind (3), werden in Abschnitt 4.3 diejenigen Ergebnisse dargestellt, auf die in Abschnitt 4.4.2 bei der Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens Bezug genommen wird.

Es werden keine Sensitivitätsanalysen dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel

eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA für die Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung, wonach für Orphan Drugs in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen sind (3), werden in Abschnitt 4.3 diejenigen Ergebnisse dargestellt, auf die in Abschnitt 4.4.2 bei der Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens Bezug genommen wird.

Es werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens liegen Ergebnisse aus einer RCT vor. Es werden daher keine indirekten Vergleiche dargestellt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Um das pU-gesponsorte klinische Studienprogramm von Darvadstrocel abzubilden, werden im Folgenden die Studien im Anwendungsgebiet aufgelistet, für die das entwickelnde pharmazeutische Unternehmen TiGenix Sponsor war bzw. ist.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Cx601-0101	ja	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Darvadstrocel (Cx601)
ADMIRE-CD (Cx601-0302)	ja	nein	abgeschlossen	104 Wochen	Darvadstrocel (Cx601), Kontroll-Therapie
ADMIRE-CD-II (Cx601-0303)	nein	nein	laufend	52 Wochen	Darvadstrocel (Cx601), Kontroll-Therapie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-9 ist auf dem Stand vom 02.03.2018

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Cx601-0101	A2: Falsche Intervention (keine zulassungskonforme Dosis und Verabreichung) A5: Falscher Studientyp (einarmige Studie)
ADMIRE-CD-II (Cx601-0303)	A4: Keine Ergebnisse vorliegend

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die bibliografische Literaturrecherche vom 02.03.2018 ergab insgesamt 82 Treffer. Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde keine Dublettenentfernung durchgeführt. Die in der Recherche identifizierten Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 80 Publikationen begründet ausgeschlossen.

Es wurden zwei relevante Publikation zur Studie ADMIRE-CD im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert:

- Panes J, Garcia-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *The Lancet*. 2016;388(10051):1281-90. (29).

- Panes J, Garcia-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology. 2017;22:22. (30).

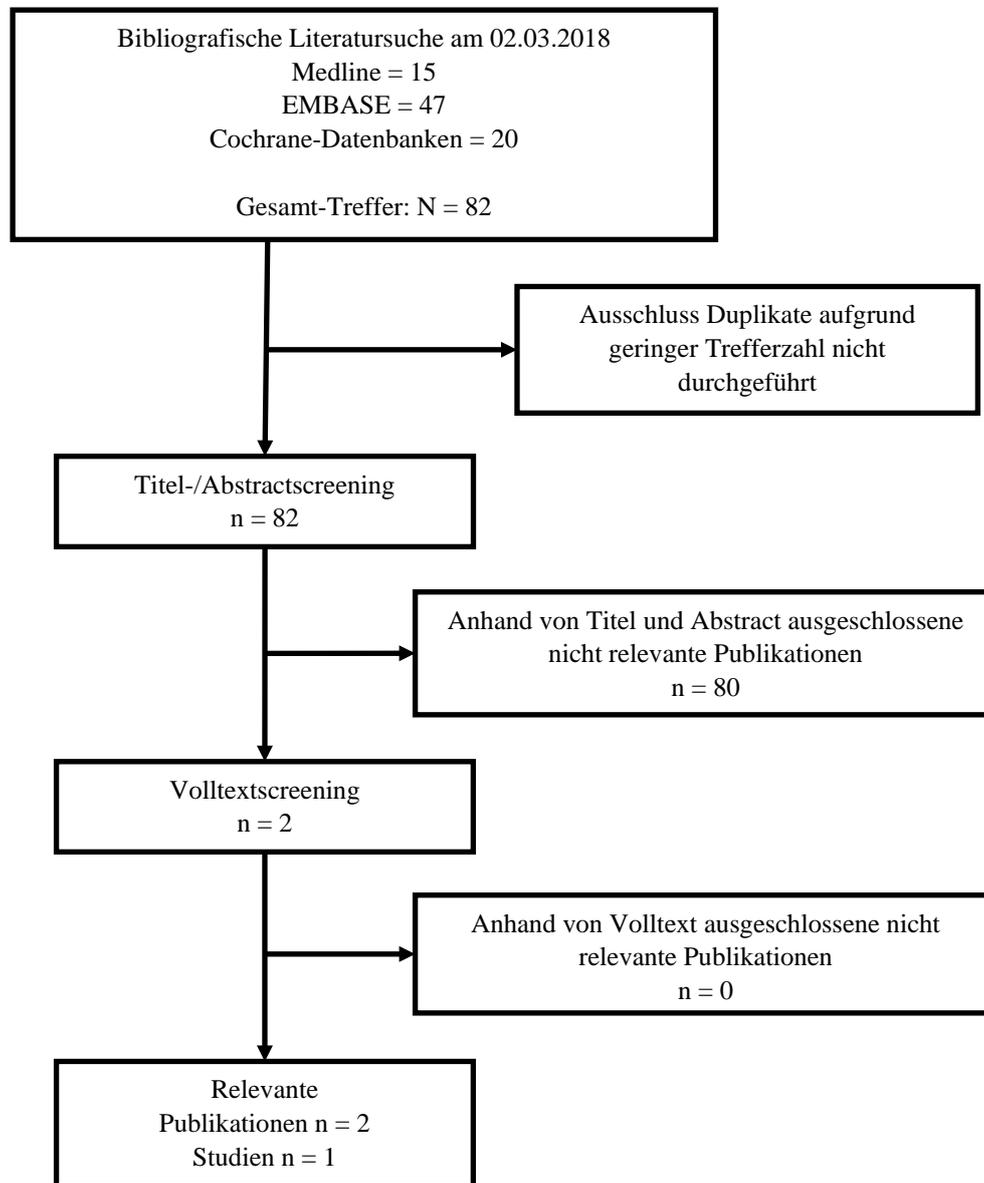


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ADMIRE- CD (Cx601- 0302)	Clinicaltrials.gov [NCT01541579] (31) EU-CTR [2011-006064-43] (32) WHO-ICTRP [EUCTR2011-006064-43- DE] (33) PharmNet.Bund [2011-006064-43] (34)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in Studienregistern wurde am 05.03.2018 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.1.1.1.1) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ADMIRE-CD (Cx601-0302)	ja	nein	ja	ja (16, 35, 36)	ja (31-34)	ja (29, 30)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Darvadstrocel basiert auf der zulassungsbegründenden, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, parallelarmigen, multizentrischen klinischen Phase 3-Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302).

Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Darvadstrocel bei der Behandlung perianaler Fisteln bei erwachsenen Patienten mit inaktivem oder leicht aktivem Morbus Crohn, die unzureichend auf eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben. Tabelle 4-13 stellt das Design der Studie zusammenfassend dar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte
ADMIRE- CD (Cx601- 0302)	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit Morbus Crohn- assoziierten komplexen perianalen Fisteln und unzureichendem Ansprechen auf mindestens eine konventionelle oder biologische Vortherapie.	Darvadstrocel- Arm: n=107 Kontroll-Arm: n=105	Screening: 5 Wochen, Baseline MRT Messung in diesem Zeitraum Vorbereitungsvisite inkl. vorbereitender operativer Maßnahmen: Mindestens 2 Wochen vor Administration Administration der Prüfmedikation im Rahmen einer chirurgischen Prozedur: Beginn der Hauptphase der Studie Hauptphase: 24 Wochen, Endpunkterhebung Woche 24 Follow-up Phase 1: 28 Wochen, Endpunkterhebung Woche 52	Europa (Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Niederlande, Spanien) 07/2012 – 02/2017	Primärer Endpunkt: Kombinierte Remission zu Woche 24 Sekundäre Endpunkte: Klinische Remission zu Woche 24; Ansprechen zu Woche 24; Kombinierte Remission (Woche 52); Klinische Remission (Woche 52, Woche 104); Ansprechen zu Woche 52; Anteil Patienten mit Kombinierter Remission zu Woche 24 und 52, sowie zu Woche 24 und nicht zu Woche 52; Zeit bis zur Kombinierten Remission zu Woche 24 und zu Woche 52; Zeit bis zur Klinischen Remission zu Woche 24 und Woche 52; Zeit bis zum Ansprechen zu Woche 24 und zu Woche 52; Rezidiv zu Woche 24, Woche 52 und Woche104; Zeit bis zum Rezidiv zu Woche 24, Woche 52 und Woche 104; Perianal Disease Activity Index (PDAI) zu Woche 24, Woche 52 und Woche 104; Inflammatory

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Follow-up Phase 2: 52 Wochen, Endpunkterhebung Woche 104	Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) zu Woche 24, Woche 52 und Woche 104; Crohn's Disease Activity Index (CDAI) zu Woche 24, Woche 52 und Woche 104; Van Assche Score zu Woche 24 und Woche 52; Sicherheit
--	-------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

In die Studie ADMIRE-CD wurden solche Morbus Crohn-Patienten mit sezernierenden komplexen perianalen Fisteln eingeschlossen, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Unterschriebene Einwilligungserklärung.
- Patienten mit Morbus Crohn, deren Diagnose nach anerkannten klinischen, endoskopischen, histologischen und/oder radiologischen Kriterien mindestens 6 Monate zurückliegt.
- Komplexe perianale Fisteln mit maximal 2 internen und maximal 3 externen Öffnungen, nach klinischer und MRT Untersuchung. Die Fisteln müssen seit mindestens 6 Wochen vor Studieneinschluss Flüssigkeit sezerniert haben.

Eine Fistel wurde als komplex definiert, wenn mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllt war: Fistel klassifiziert als: hohe intersphinkterische Fistel, transsphinkterische Fistel, extrasphinkterische Fistel oder suprasphinkterische Fistel.

- Zwei oder mehr Gänge mit externer Öffnung.
- Flüssigkeitsgefüllt.
- Schwach- oder inaktiver luminaler Morbus Crohn mit einem Crohn's Disease Activity Index (CDAI) von ≤ 220 .
- Patienten beider Geschlechter, ≥ 18 Jahre.
- Guter Allgemeinzustand nach klinischer Historie und körperlicher Untersuchung
- Frauen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest vorweisen (mit einer Sensitivitätsschwelle von 25 IU des humanen Choriogonadotropins [hCG]). Männer und Frauen mussten der Verwendung von durch den Prüfarzt definierten, angemessenen Verhütungsmaßnahmen zustimmen.

Das Versagen auf mindestens eine vorherige Behandlung wurde wie folgt dokumentiert:

- Antibiotika: Kein therapeutischer Effekt nach einem Monat. Empfohlene Behandlung mit Ciprofloxacin und Metronidazol.
- Immunsuppressiva: Kein Ansprechen nach drei Monaten. Gewichts-adaptierte Dosierung für Thiopurine: Azathioprin (2 - 2,5 mg/kg), 6-Mercaptopurin (6-MP) (1 – 1,5 mg/kg).
- TNF- α -Antikörper: Kein Ansprechen 12 Wochen nach Beginn der Induktionstherapie oder nach 12 Wochen Erhaltungstherapie unter stabiler Dosis.

In Tabelle 4-14 sind die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der Studienpopulation der ADMIRE-CD, einschließlich der vorherigen Therapien, für beide Behandlungsarme gegenübergestellt.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen, ITT-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Darvadstrocel	Kontrolle	Gesamt
ADMIRE-CD			
Geschlecht (n (%))			
Männlich	60 (56,1)	56 (53,3)	116 (54,7)
Weiblich	47 (43,9)	49 (46,7)	96 (45,3)
Alter (Jahre)			
n	107	105	212
Mittelwert (SD)	39,0 (13,11)	37,6 (13,12)	38,3 (13,10)
Median (Min; Max)	37,0 (18,0; 74,0)	34,0 (19,0; 73,0)	36,0 (18,0; 74,0)
Altersgruppe (n (%))			
<= 65 Jahre	104 (97,2)	101 (96,2)	205 (96,7)
66 Jahre bis 75 Jahre	3 (2,8)	4 (3,8)	7 (3,3)
76 Jahre bis 85 Jahre	0	0	0
>85 Jahre	0	0	0
Ethnische Herkunft (n (%))			
Weiß	100 (93,5)	96 (91,4)	196 (92,5)
Schwarz	4 (3,7)	1 (1,0)	5 (2,4)
Asiatisch	0	0	0
Anderer	0	1 (1,0)	1 (0,5)
Unbekannt	3 (2,8)	7 (6,7)	10 (4,7)
Gewicht (kg)			
n	107	105	212
Mittelwert (SD)	73,93 (15,006)	71,33 (14,922)	72,64 (14,985)
Median (Min; Max)	72,0 (42,6; 113,0)	69,3 (37,0; 120,0)	70,0 (37,0; 120,0)
Raucherstatus (n (%))			
Aktiver Raucher	12 (11,2)	4 (3,8)	16 (7,5)
Ehemaliger Raucher	5 (4,7)	2 (1,9)	7 (3,3)
Nichtraucher	9 (8,4)	7 (6,7)	16 (7,5)
Unbekannt	81 (75,7)	92 (87,6)	173 (81,6)
Zeit seit Diagnose (Jahre)			
n	106	105	211
Mittelwert (SD)	12,1 (10,0)	11,3 (8,9)	11,7 (9,5)
Median (Min; Max)	10,0 (0,5; 48,8)	9,2 (0,5; 36,4)	9,9 (0,5; 48,8)

	Darvadstrocel	Kontrolle	Gesamt
ADMIRE-CD			
Vorherige Behandlung in den letzten 6 Monaten (n (%))			
Ja	98 (91,6)	99 (94,3)	197 (92,9)
Vorherige Behandlung mit Antibiotika (n (%))			
Ja	82 (76,6)	74 (70,5)	156 (73,6)
Vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva (n (%))			
Ja	89 (83,2)	77 (73,3)	166 (78,3)
Vorherige Behandlung mit TNF- α-Antikörper (n (%))			
Ja	83 (77,6)	84 (80,0)	167 (78,8)
Patienten mit internen und externen Öffnungen (n (%))			
0 iÖ	0	1	1 (0,5)
1 iÖ	82 (76,6)	90 (85,7)	172 (81,1)
2 iÖ	21 (19,6)	11 (10,5)	32 (15,1)
1 eÖ	58 (54,2)	73 (69,5)	131 (61,8)
2 eÖ	37 (34,6)	25 (23,8)	62 (29,2)
>2 eÖ	8 (7,5)	4 (3,8)	12 (5,7)
0 iÖ & 1 eÖ	0	1 (1,0)	1 (0,5)
1 iÖ & 1 eÖ	55 (51,4)	70 (66,7)	125 (59,0)
1 iÖ & 2 eÖ	23 (21,5)	17 (16,2)	40 (18,9)
1 iÖ & 3 eÖ	4 (3,7)	3 (2,9)	7 (3,3)
2 iÖ & 1 eÖ	3 (2,8)	2 (1,9)	5 (2,4)
2 iÖ & 2 eÖ	14 (13,1)	8 (7,6)	22 (10,4)
2 iÖ & 3 eÖ	4 (3,7)	1 (1,0)	5 (2,4)

	Darvadstrocel	Kontrolle	Gesamt
ADMIRE-CD			
Anzahl sezernierender externer Öffnungen zur Screening Visite (n (%))			
0 eÖ	1 (0,9)	1 (1,0)	2 (0,9)
1 eÖ	60 (56,1)	77 (73,3)	137 (64,6)
2 eÖ	39 (36,4)	24 (22,9)	63 (29,7)
>2 eÖ	7 (6,5)	3 (2,9)	10 (4,7)
eÖ: externe Öffnung, iÖ: interne Öffnung, SD: Standardabweichung, TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha			
Datenquelle: Studienbericht ADMIRE-CD Woche 104 (16)			

Der Durchführungszeitraum der Studie betrug 24 Wochen mit zwei Nachbeobachtungsphasen ab Woche 24 bis 52 und ab Woche 52 bis 104. Für beide Follow-Up-Phasen war eine zusätzliche Einverständniserklärung der Patienten erforderlich. Bis zur Endpunkterhebung in Woche 52 waren sowohl Patienten als auch die Prüfarzte, die die Wirksamkeitsparameter beurteilten, doppelt verblindet. Zu Beginn des zweiten Follow-Up-Zeitraums erfolgte die Entblindung der Patienten, Studienärzte und Mitarbeiter der Studienzentren.

Die Behandlungsarme der Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302) unterschieden sich in der Studienmedikation, der einmaligen intraläsionalen Injektion von entweder Darvadstrocel oder Kochsalzlösung (siehe Tabelle 4-15). Zudem wurde eine vorbereitende chirurgische Prozedur durchgeführt, bestehend aus Kürettage und innerem Fistelverschluss per Naht, die standardisiert und in beiden Armen identisch war.

Demnach handelte es sich bei dem Vergleicharm nicht um ein Placebo, sondern um eine aktive Kontroll-Intervention. Die Behandlungsergebnisse, die im Kontroll-Arm der Studie ADMIRE-CD erreicht wurden, lassen sich auf mehrere Einflussfaktoren zurückführen:

- Standardisierte Vorbereitungs-Prozedur der komplexen perianalen Fistel mit Kürettage und Naht der inneren Fistelöffnung
- Fortführung ggf. erhaltener Begleittherapien zur Behandlung des Morbus Crohn und / oder der komplexen perianalen Fistel
- Enge interdisziplinäre Betreuung der Patienten vor Studieneinschluss und über den gesamten Verlauf der klinischen Studie.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Darvadstrocel	Kontroll-Therapie	Begleitmedikation
ADMIRE-CD (Cx601-0302)	Intraläsionale Injektion einer Dosis von 120 Millionen Zellen, suspendiert in 24 ml (5 Millionen Zellen pro ml) Unmittelbar vor der Injektion erfolgte eine chirurgische Prozedur bestehend aus einer Kürettage der Fistelgänge und Naht der inneren Fistelöffnung(en)	Intraläsionale Injektion von 24 ml Kochsalz-Lösung Unmittelbar vor der Injektion erfolgte eine chirurgische Prozedur bestehend aus einer Kürettage der Fistelgänge und Naht der inneren Fistelöffnung(en)	Eine Weiterführung von Begleitbehandlungen zur Therapie des Morbus Crohn oder der Morbus Crohn assoziierten komplexen perianalen Fisteln war möglich. Um Verzerrung durch Begleitbehandlungen zu vermeiden, wurde nach Begleitbehandlung stratifiziert.

Die folgenden Medikationen waren vor der Behandlung (während der Screening-Phase) erlaubt:

- Antibiotika, die während der Vorbereitungs-Prozedur benötigt wurden, bis zu einer maximalen Behandlungsdauer von 4 Wochen.
- Anwendung von 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) und/oder topischen Steroiden.
- Behandlung mit Azathioprin, 6-MP oder Methotrexat, vorausgesetzt die Wirkstoffe wurden mind. 3 Monate vor Studieneinschluss in stabilen Dosierungen angewendet. Eine neue Behandlung mit Immunsuppressiva war nicht erlaubt.
- Infliximab oder jeder andere TNF- α -Antikörper mit ausbleibender Wirksamkeit in der Behandlung perianaler Läsionen über einen Zeitraum von 12 Wochen trotz Standard-Induktionsbehandlung oder geplanter Behandlung. Eine neue Behandlung war nicht erlaubt.
- Orale Kortikosteroide sollten ausgeschlichen und vier Wochen vor der Verabreichung der Studienmedikation (Visite 0) abgesetzt werden.
- Arzneitherapien, die vom Patienten zur Behandlung anderer Erkrankungen eingenommen wurden, waren erlaubt, solange sie nicht ausdrücklich verboten waren.

Nach Verabreichung der Studienmedikation waren folgende Medikationen erlaubt:

- Antibiotika zur Behandlung der Fistel während der Studie (einschließlich aber nicht limitiert auf Ciprofloxacin und/oder Metronidazol) oder Antibiotika mit Aktivität gegen Bakterien der perianalen Region bis zu einer maximalen Behandlungsdauer von 4 Wochen.

- Azathioprin, 6-MP oder Methotrexat in stabilen Dosierungen durften ab Verabreichung der Prüfmedikation bis Woche 52 eingenommen werden. Die Aufnahme einer neuen Behandlung mit Azathioprin, 6-MP oder Methotrexat war bis Woche 52 nicht erlaubt. Dosisreduktionen oder Absetzen dieser Wirkstoffe waren erlaubt.
- TNF- α -Antikörper in stabilen Dosierungen. Die Aufnahme einer neuen Behandlung mit TNF- α -Antikörpern war bis Woche 52 nicht erlaubt.
- Arzneitherapien, die vom Patienten zur Behandlung anderer Erkrankungen eingenommen wurden, waren erlaubt.

Die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsarmen wurde nach Begleitmedikation mit TNF- α -Antikörper und Immunsuppressiva (Azathioprin, 6-MP oder Methotrexat) stratifiziert, um eine balancierte Gruppenzuteilung zu gewährleisten (Tabelle 4-16).

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen, ITT-Population stratifiziert nach Begleittherapie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Darvadstrocel N=107 n (%)	Kontrolle N=105 n (%)	Gesamt N=212 n (%)
ADMIRE-CD			
Begleittherapie nur mit TNF- α -Inhibitor, n (%)	37 (34,6)	33 (31,4)	70 (33,0)
Begleittherapie mit TNF- α -Inhibitor und Immunsuppressivum, n (%)	28 (26,2)	31 (29,5)	59 (27,8)
Begleittherapie nur mit Immunsuppressivum, n (%)	16 (15,0)	22 (21,0)	38 (17,9)
Keine der zuvor benannten Begleittherapien, n (%)	26 (24,3)	19 (18,1)	45 (21,2)
Datenquelle: Studienbericht ADMIRE-CD Woche 104 (16)			

Fast alle Patienten der Studie ADMIRE-CD erhielten mindestens eine Begleitmedikation, die in Tabelle 4-17 detailliert für beide Behandlungsarme und nach Wirkstoffen unterteilt dargestellt ist.

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen, Begleitmedikation bei ≥ 10 Patienten der Safety Population– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Darvadstrocel N=103 n (%)	Kontrolle N=102 n (%)	Gesamt N=205 n (%)
ADMIRE-CD			
Mindestens eine Begleittherapie	101 (98,1)	99 (97,1)	200 (97,6)
TNF α -Antikörper	64 (62,1)	62 (60,8)	126 (61,5)
Adalimumab	35 (34,0)	34 (33,3)	69 (33,7)
Infliximab	28 (27,2)	28 (27,5)	56 (27,3)
Anilide	54 (52,4)	48 (47,1)	102 (49,8)
Paracetamol	53 (51,5)	48 (47,1)	101 (49,3)
Imidazol-Derivate *	35 (34,0)	16 (15,7)	51 (24,9)
Metronidazol-Benzoat	32 (31,1)	13 (12,7)	45 (22,0)
Metronidazol	3 (2,9)	1 (1,0)	4 (2,0)
Metronidazol (zuvor als Antiinfektivum kodiert)	14 (13,6)	15 (14,7)	29 (14,1)
Andere Immunsuppressiva	40 (38,8)	47 (46,1)	87 (42,2)
Azathioprin	25 (24,3)	27 (26,5)	52 (25,4)
Azathioprin-Natrium	9 (8,7)	15 (14,7)	24 (11,7)
Methotrexat	6 (5,8)	5 (4,9)	11 (5,4)
Fluorchinolone	35 (34,0)	28 (27,5)	63 (30,7)
Ciprofloxacin	34 (33,0)	27 (26,5)	61 (29,8)
Protonenpumpeninhibitoren	26 (25,2)	21 (20,6)	47 (22,9)
Omeprazol-Magnesium	15 (14,6)	16 (15,7)	31 (15,1)
5-ASA und ähnliche	24 (23,3)	25 (24,5)	49 (23,9)
Mesalazin	23 (22,3)	21 (20,6)	44 (21,5)
Benzodiazepin-Derivate	19 (18,4)	21 (20,6)	40 (19,5)
Midazolam	6 (5,8)	11 (10,8)	17 (8,3)
Andere Opioide	15 (14,6)	18 (17,6)	33 (16,1)
Tramadol	10 (9,7)	7 (6,9)	17 (8,3)
Tramadol-Hydrochlorid	3 (2,9)	9 (8,8)	12 (5,9)

	Darvadstrocel N=103 n (%)	Kontrolle N=102 n (%)	Gesamt N=205 n (%)
Glucokortikoide	13 (12,6)	18 (17,6)	31 (15,1)
Dexamethason	4 (3,9)	8 (7,8)	12 (5,9)
Andere Narkotika	13 (12,6)	17 (16,7)	30 (14,6)
Propofol	13 (12,6)	17 (16,7)	30 (14,6)
Pyrazolone	17 (16,5)	5 (5,9)	23 (11,2)
Metamizol-Magnesium	14 (13,6)	4 (3,9)	18 (8,8)
Natürliche Opium- Alkaloide	12 (11,7)	10 (9,8)	22 (10,7)
Morphin	10 (9,7)	8 (7,8)	18 (8,8)
Abkürzungen: TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha			
Datenquelle: Studienbericht ADMIRE-CD Woche 52 (36)			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

ADMIRE-CD (Cx601-0302): Die Studie ADMIRE-CD ist eine randomisierte, kontrollierten, doppelblinde, parallelarmige, multizentrische klinische Phase 3-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Darvadstrocel zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem luminalen Morbus Crohn, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben.

Im Rahmen der Studie ADMIRE-CD wurden 212 Patienten in einem 1:1 Verhältnis in die Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung wurde nach begleitender Behandlung mit TNF- α -Antikörpern und/oder konventioneller immunsuppressiver Therapie stratifiziert. Der erste Patient wurde am 06.07.2012 in die Studie eingeschlossen. Auf die Screening-Visite folgte eine 5-wöchige Screening-Phase, um die Eignung der Patienten für den Studieneinschluss sicherzustellen. Während der Screening-Phase wurde ein Baseline MRT-Befund erstellt. Mindestens 2 Wochen vor Administration der Studienmedikation unterzogen sich alle Patienten einer vorbereitenden Prozedur, die eine Untersuchung des Fistelsystems unter Anästhesie, eine Fistel-Kürettage und ggf. eine Fadenlegung beinhaltete. Die Randomisierung der Patienten wurde im Anschluss an die vorbereitende Prozedur durchgeführt. Die Applikation der Prüfmedikation erfolgte einmalig zusammen mit einer Kürettage der Fistelgänge und einer Naht der inneren Fistelöffnung(en). Eine klinische Evaluation des Fistelverschlusses war 6, 12, 18, 24, 36, 52, 78 und 104 Wochen nach

Applikation der Prüfmedikation vorgesehen, wobei die Studienfortführung von Woche 24 bis 52 und von Woche 52 bis 104 jeweils als Follow-Up mit eigenen Einwilligungserklärungen geplant war. Für eine Teilnahme an den Follow-Ups waren die Visiten zu Woche 24 und 52 obligat. Der primäre Endpunkt der Studie wurde 24 Wochen nach Injektion der Prüfmedikation erhoben. MRT-Befunde wurden in Woche 24 und Woche 52 erhoben. Im Anschluss an den Auswertungszeitpunkt zu Woche 52 wurden Patienten, Prüfarzte und Mitarbeiter der Studienzentren entblindet.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation waren in beiden Behandlungsarmen ähnlich. Es wird daher von der Vergleichbarkeit der Behandlungsarme ausgegangen.

Die Studie wurde an 47 Zentren in Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, den Niederlanden und Spanien durchgeführt. Unter Berücksichtigung der Studienpopulation und der zugrunde liegenden Baseline-Charakteristika inklusive der Vor- und Begleitbehandlungen der Patienten ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ADMIRE-CD	ja	ja	ja	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302) handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, parallelarmige, multizentrische klinische Phase 3-Studie des Evidenzgrads Ib, die grundsätzlich als niedrig verzerrt angesehen werden kann.

Die Randomisierung unterlag keinen verzerrenden Einflussfaktoren und erfolgte auf Basis einer im Voraus durch die Abteilung für Biostatistik von Nuvisan Pharma Services erstellten Randomisierungsliste. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte demnach adäquat.

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde gewährleistet, indem sowohl der Patient als auch der Prüfarzt, der die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit vornahm, bis zur Endpunkterhebung in Woche 52 hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit verblindet waren. Da sich die Injektionslösung der Stammzell-Therapie optisch von der Kochsalzlösung unterscheiden ließ, war für den mit der Applikation betrauten Arzt und das während der Verabreichung beteiligte Personal theoretisch erkennbar, ob Verum oder Kontrolle injiziert wurde. Da jedoch die Bewertung des Behandlungsergebnisses unter Ausschluss des mit der Applikation betrauten Arztes und des beteiligten Personals vorgenommen wurde, zum einen durch den beteiligten Gastroenterologen sowie im Rahmen der verblindeten zentralen Bewertung des MRT-Befunds, war eine adäquate Durchführung der doppelten Verblindung im Rahmen der Studie ADMIRE-CD gegeben.

Es liegen keine Anhaltspunkte für sonstige, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte oder für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Den Auswertungen zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Darvadstrocel liegt der Statistische Analyseplan zugrunde. Die Studiendurchführung einschließlich der Patientensicherheit wurde fortlaufend durch ein unabhängiges Daten-Monitoring überwacht.

Nach Abwägung aller hier dargestellten Aspekte wird das Verzerrungspotential der Studie ADMIRE-CD als niedrig eingeschätzt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Darvadstrocel erfolgt auf Basis der Ergebnisse der Zulassungsstudie ADMIRE-CD. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, parallelarmige, multizentrische klinische Phase 3-

Studie, für die grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene angenommen werden kann.

In der Studie ADMIRE-CD wurde eine Vielzahl von klinischen Parametern erhoben (siehe Tabelle 4-13), und nicht alle dieser erhobenen Parameter sind für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens relevant. Tabelle 4-19 gibt einen Überblick über die erhobenen und präsentierten klinischen Endpunkte der Studie ADMIRE-CD.

Tabelle 4-19: Übersicht der erhobenen und präsentierten klinischen Parameter aus der Studie ADMIRE-CD

Endpunkt	Analysezeitpunkt		
	Woche 24	Woche 52	Woche 104
Remission			
Kombinierte Remission	○ ●	○ ●	
Klinische Remission	○ ●	○ ●	○
Ansprechen	○	○	
Zeit bis zur Kombinierten Remission	○	○	
Zeit bis zur Klinischen Remission	○ ●	○ ●	
Zeit bis zum Ansprechen	○ ●	○ ●	
Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission			
Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Kombiniertes Remission		○ ●	○
Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Klinischer Remission	○ ●		
Zeit bis zum Rezidiv bei Patienten mit Kombiniertes Remission		○	○
Zeit bis zum Rezidiv bei Patienten mit Klinischer Remission	○		
Gesamtsymptomatik gemessen anhand des PDAI-Gesamtscores	○ ●	○ ●	○
Vom Patienten berichtete Sekretbildung gemessen anhand des PDAI-Subscores		●	
Stuhlinkontinenz	○ ●	○ ●	○ ●
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des IBDQ	○ ●	○ ●	○
Krankheitsaktivität gemessen anhand des CDAI	○	○	○
Schwere der perianalen Erkrankung anhand des van Assche Score	○	○	
Unerwünschte Ereignisse	○ ●	○ ●	○ ●
○: Erhebung a priori geplant ●: Zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen			

Die Auswahl der zur Herleitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens herangezogenen klinischen Endpunkte und Auswertungen basiert grundlegend auf den in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Ausführungen zur Patientenrelevanz der Endpunkte. Darüber hinaus wurden die a priori definierten Endpunkte Zeit bis zur Kombinierten Remission aufgrund der Endpunkt-Operationalisierung, die auf festgelegten Zeitpunkten der MRT-Untersuchung ausschließlich zu Woche 24 und 52 basiert, als relevant verzerrt eingeschätzt

und daher nicht in die Datenpräsentation einbezogen. Weiterhin werden die Ergebnisse der beiden Instrumente zur Erfassung der Krankheitsschwere für Morbus Crohn, Crohn's Disease Activity Index (CDAI) und van Assche Score, aufgrund ihrer fraglichen Sensitivität für das komplexe perianale Fistelleiden nicht präsentiert.

Da der doppelblinde Charakter der Endpunkterhebung nur bis Woche 52 gegeben war, ist die Beurteilung von Wirksamkeits-Parametern nach Woche 52 als potenziell hoch verzerrt einzustufen. Auch hat an der zweiten Follow-Up-Phase bis zur Endpunkterhebung in Woche 104 nur eine geringe Anzahl an Patienten (Darvadstrocel n = 25, Kontroll-Therapie n = 15) teilgenommen, sodass die Aussagekraft für die ITT-Population als sehr gering einzustufen ist. Daher werden für Woche 104 nur diejenigen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten dargestellt und zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen, die auf der gesetzlich per GCP-V verpflichtenden und standardisierten Operationalisierung der Pharmakovigilanz-Dokumentation beruhen.

Es werden daher nachfolgend in Abschnitt 4.3 diejenigen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten dargestellt, auf die in Abschnitt 4.4.2 bei der Herleitung des Zusatznutzens Bezug genommen wird.

Tabelle 4-20: Patientenrelevante Endpunkte zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Darvadstrocel - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenrelevanter Endpunkt	Woche 24	Woche 52	Woche 104
Nutzendimension Morbidität			
Remission der Fistel(n) <ul style="list-style-type: none"> ○ Kombinierte Remission ○ Klinische Remission ○ Zeit bis zum Ansprechen ○ Zeit bis zur Klinischen Remission 	● ● ● ●	● ● ● ●	
Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission <ul style="list-style-type: none"> ○ Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Klinischer Remission ○ Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Kombiniertes Remission 	●	●	
Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore) <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung ab Baseline ○ Vollständige Symptombefreiheit 	Je Visite ●	Je Visite ●	
Vom Patienten berichtete Sekretbildung (PDAI-Subscore) <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung ab Baseline ○ Vollständiges Ausbleiben von Sekretbildung ○ Verbesserung von ≥ 1 auf 0 	Je Visite ● ●	Je Visite ● ●	
Stuhlinkontinenz	●	●	●
Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
IBDQ Gesamtscore <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung ab Baseline 	Je Visite	Je Visite	
Nutzendimension Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> ○ Prozedur-bezogene unerwünschte Ereignisse ○ Unerwünschte Ereignisse ○ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ○ Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse 	● ^a ● ● ●	● ● ● ●	●
^a Prozedur-bezogene unerwünschte Ereignisse waren als solche UE definiert, die vor Applikation der Studienmedikation auftraten, also bis Visite 0.			

Die Ergebnisse werden anhand der ITT- bzw. Safety-Population präsentiert.

4.3.1.3.1 Remission – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Der Endpunkt Remission wurde anhand verschiedener Operationalisierungen, der Klinischen Remission und der Kombinierten Remission, erhoben. Für beide Operationalisierungen des Endpunktes werden zwei Gruppen dargestellt, Patienten in Remission (Abschnitt 4.3.1.3.1.1) und Zeit bis zur Remission (Abschnitt 4.3.1.3.1.2), die in eigenen Abschnitten mit separater Beschreibung der jeweiligen Operationalisierungen, Diskussion des Verzerrungspotenzials und Präsentation der Ergebnisse dargestellt werden.

4.3.1.3.1.1 Patienten mit Remission - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Patienten in Remission

Studie	Operationalisierung
ADMIRE-CD	<p>Der Anteil der Patienten mit Remission wird anhand von zwei verschiedenen Operationalisierungen untersucht:</p> <p><i>Kombinierte Remission</i></p> <p>Die Kombinierte Remission wurde definiert als Verschluss aller behandelten externen Öffnungen nach klinischer Beurteilung mit sanftem Fingerdruck, die zu Baseline sezernierten, und Abwesenheit von Flüssigkeitsansammlungen > 2 cm in den behandelten Fisteln, erfasst durch eine zentral und verblindet durchgeführte Auswertung eines MRT-Befunds zu Woche 24 und Woche 52.</p> <p>Die Erhebungen des Endpunktes Kombinierte Remission waren unabhängig voneinander, d.h. das Erreichen oder nicht-Erreichen des Endpunktes zu einem Zeitpunkt hatte keinen Einfluss auf die Auswertung zum jeweils anderen Zeitpunkt.</p> <p>Für die Analyse des Endpunktes wurde die ITT-Population herangezogen.</p> <p><i>Klinische Remission</i></p> <p>Die Klinische Remission wurde definiert als Verschluss aller behandelten externen Öffnungen, die zu Baseline sezernierten, nach klinischer Beurteilung mit sanftem Fingerdruck, zu Woche 24, Woche 52 und Woche 104.</p> <p>Die Erhebungen des Endpunktes Klinische Remission waren unabhängig voneinander, d.h. das Erreichen oder Nicht-Erreichen des Endpunktes zu einem Zeitpunkt hatte keinen Einfluss auf die Auswertung der anderen Zeitpunkte. Zusätzlich wird die post-hoc Auswertung der Anteile der Patienten mit einer Klinischen Remission zu Woche 6, Woche 12, Woche 18, Woche 24, Woche 36 und Woche 52 dargestellt.</p> <p>Für die Analyse des Endpunktes wurde die ITT-Population herangezogen.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Patienten in Remission - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADMIRE-CD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Alle Patienten der ITT-Population wurden für die Datenerhebung der Endpunkte Kombinierte Remission und Klinische Remission herangezogen. Die Operationalisierung der Endpunkte erfolgte nach objektiven und klar definierten Kriterien. Die Endpunkterhebung erfolgte bis einschließlich Woche 52 verblindet. Es liegen deshalb keine Anhaltspunkte für eine mögliche Verzerrung auf Endpunktebene vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Patienten in Remission für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Patienten mit Kombiniertes Remission

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Patienten mit Kombiniertes Remission zu Woche 24 und Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kombiniertes Remission						
ADMIRE-CD	Behandlungsarm	Patienten je Arm, N	Patienten mit Ereignis (Rate), n (%)	RD (0,95-KI)	RR (0,95-KI)	P-Wert
Woche 24	Darvadstrocel	107	53 (49,5)	15,2	1,44	0,024
	Kontrolle	105	36 (34,3)	(2,1; 28,4)	(1,04, 2,00)	
Woche 52	Darvadstrocel	107	58 (54,2)	17,1	1,46	0,012
	Kontrolle	105	39 (37,1)	(3,9; 30,3)	(1,08; 1,98)	

Abkürzungen: RD: Risikodifferenz; RR Relatives Risiko; 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall
Datenquelle: Studienbericht ADMIRE-CD Woche 104 (16), Zusatzanalysen (37)

Zu Woche 24 erreichten 49,5% der Patienten des Darvadstrocel-Armes und 34,3% der Patienten des Kontroll-Armes eine Kombinierte Remission. Die Wahrscheinlichkeit, eine Kombinierte Remission zu Woche 24 zu erreichen, ist demnach unter Darvadstrocel-Behandlung im Vergleich zur Kontrolle statistisch signifikant um 44% erhöht (RR [0,95-KI]: 1,44 [1,04; 2,00], $p = 0,024$). Der Vorteil zugunsten von Darvadstrocel entspricht einer Differenz von 15,2% zwischen den Behandlungsarmen.

Zu Woche 52 erreichten 54,2% der Patienten des Darvadstrocel-Armes und 37,1% der Patienten des Kontroll-Armes eine Kombinierte Remission. Zu Woche 52 ergab sich demnach statistisch signifikant eine 46% höhere Wahrscheinlichkeit für eine Kombinierte Remission im Darvadstrocel-Arm im Vergleich zur Kontrolle (RR [0,95-KI]: 1,46 [1,08; 1,98], $p = 0,012$). Dieser Vorteil zugunsten von Darvadstrocel entspricht einer Differenz von 17,1% zwischen den Behandlungsarmen.

Patienten mit Klinischer Remission

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Patienten mit Klinischer Remission zu Woche 24 und Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Klinische Remission						
ADMIRE-CD	Behandlungsarm	Patienten je Arm, N	Patienten mit Ereignis (Rate) n (%)	RD (0,95-KI)	RR (0,95-KI)	P-Wert
Woche 24	Darvadstrocel	107	57 (53,3)	12,3 (-1,0; 25,7)	1,30 (0,97; 1,74)	0,064
	Kontrolle	105	43 (41,0)			
Woche 52	Darvadstrocel	107	61 (57,0)	17,0 (3,8; 30,3)	1,43 (1,07; 1,90)	0,014
	Kontrolle	105	42 (40,0)			

Abkürzungen: RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, 0,95- KI: 0,95-Konfidenzintervall
Datenquelle: Studienbericht ADMIRE-CD Woche 104 (16), Zusatzanalysen (37)

Für den Endpunkt Klinische Remission zeigte sich zu Woche 24 ein Vorteil für den Darvadstrocel-Arm mit einer 30% höheren Rate Klinischer Remission im Vergleich zur Kontrolle. Der Vorteil für Darvadstrocel entspricht einer Differenz von 12,3% zwischen den Behandlungsarmen, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (RR [0,95-KI]: 1,30 [0,97; 1,73], $p = 0,064$).

Zu Woche 52 zeigte sich statistisch signifikant eine 43% höhere Wahrscheinlichkeit für eine Klinische Remission im Darvadstrocel-Arm im Vergleich zur Kontrolle (RR [0,95-KI]: 1,43 [1,07; 1,90], $p = 0,016$). Zu Woche 52 erreichten 57,0% der Patienten des Darvadstrocel-Armes und 40,0% der Patienten des Kontroll-Armes eine Klinische Remission. Der Vorteil zugunsten von Darvadstrocel entspricht einer Differenz von 17,0% zwischen den Behandlungsarmen.

Zu allen Erhebungszeitpunkten bis einschließlich Woche 52 (Woche 6, Woche 12, Woche 18, Woche 24, Woche 36, Woche 52) zeigte sich ein Vorteil für den Darvadstrocel-Arm im Vergleich zur Kontrolle, siehe Tabelle 4-25 und Abbildung 4-2. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen betragen zwischen 12,3% (0,95-KI: -1,0; 25,7) zu Woche 24 und 18,0% (0,95-KI: 4,7; 31,2) zu Woche 12 und erreichten, mit Ausnahme der Erhebung zu Woche 24, statistische Signifikanz.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Patienten mit Klinischer Remission je Erhebungszeitpunkt bis Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Klinische Remission			
ADMIRE-CD	Darvadstrocel N = 107	Kontrolle N = 105	RD (0,95-KI)
Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis (Rate) n(%)	Patienten mit Ereignis (Rate) n(%)	
Woche 6	55 (51,4)	36 (34,3)	17,1 (4,0; 30,2)
Woche 12	61 (57,0)	41 (39,0)	18,0 (4,7; 31,2)
Woche 18	59 (55,1)	43 (41,0)	14,2 (0,9; 27,5)
Woche 24	57 (53,3)	43 (41,0)	12,3 (-1,0; 25,7)
Woche 36	59 (55,1)	43 (41,0)	14,2 (0,9; 27,5)
Woche 52	61 (57,0)	42 (40,0)	17,0 (3,8; 30,3)

Abkürzungen: RD: Risikodifferenz, 0,95- KI: 0,95-Konfidenzintervall
Datenquelle: Studienbericht ADMIRE-CD Woche 104 (16)

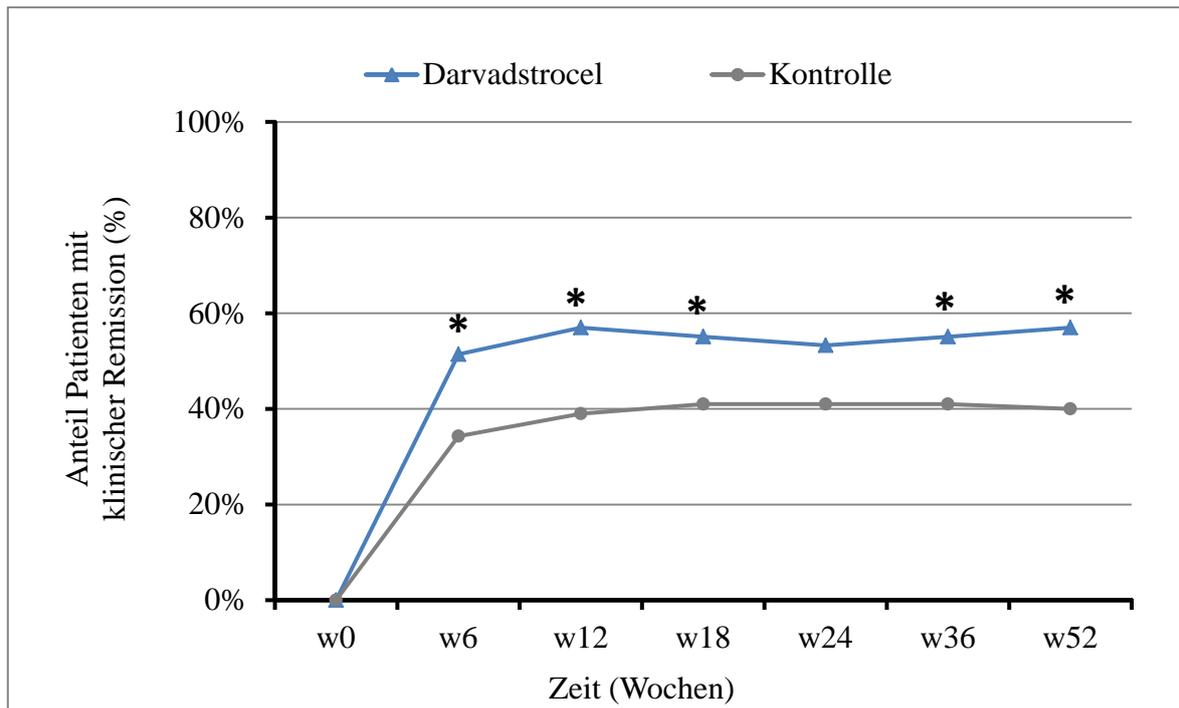


Abbildung 4-2: Anteil Patienten in Klinischer Remission je Erhebungszeitpunkt bis Woche 52
* $p \leq 0,05$

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegen Ergebnisse nur aus einer für die Nutzenbewertung relevanten Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Zeit bis zur Remission -RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Zeit bis zur Remission

Studie	Operationalisierung
ADMIRE-CD	<p>Die Zeit bis zur Remission wurde anhand von zwei verschiedenen Operationalisierungen erhoben:</p> <p><i>Zeit bis zum Ansprechen</i></p> <p>Der Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen wurde definiert als die Zeit von der Applikation der Studienmedikation bis zur ersten Visite mit Verschluss von mindestens 50% aller behandelten externen Öffnungen, die zu Baseline sezernierten, zu Woche 24 oder Woche 52.</p> <p>Für die Analyse des Endpunktes wurde die ITT-Population herangezogen.</p> <p><i>Zeit bis zur Klinischen Remission</i></p> <p>Der Endpunkt Zeit bis zur klinischen Remission wurde definiert als die Zeit von der Applikation der Studienmedikation bis zur ersten Visite mit Verschluss aller behandelten externen Öffnungen, die zu Baseline sezernierten, nach klinischer Beurteilung mit sanftem Fingerdruck, zu Woche 24 und Woche 52.</p> <p>Für die Analyse des Endpunktes wurde die ITT-Population herangezogen.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADMIRE-CD	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Alle Patienten der ITT-Population wurden für die Datenerhebung der Endpunkte Zeit bis zum Ansprechen und Zeit bis zur Klinischen Remission herangezogen. Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte erfolgte nach objektiven und klar definierten Kriterien. Die

Endpunkterhebung erfolgte bis einschließlich Woche 52 verblindet. Insgesamt ist eine valide Beurteilung der Zeit bis zur Remission mit den gezeigten Auswertungen möglich, weshalb das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Remission für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zeit bis zum Ansprechen

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen zu Woche 24 und Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum Ansprechen					
ADMIRE-CD	Behandlungsarm	Patienten je Arm, N	Patienten mit Ereignis (Rate), n (%)	Median in Wochen	HR (0,95-KI)
Woche 24	Darvadstrocel	107	89 (83,2)	6,3	0,59 (0,43; 0,81)
	Kontrolle	105	75 (71,4)	11,7	
Woche 52	Darvadstrocel	107	90 (84,1)	6,3	0,62 (0,45; 0,84)
	Kontrolle	105	79 (75,2)	11,7	

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall
Datenquelle: Studienbericht ADMIRE-CD Woche 104 (16)

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 6,3 Wochen im Darvadstrocel-Arm und 11,7 Wochen im Kontroll-Arm mit einer Differenz von 5,4 Wochen zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für den Darvadstrocel-Arm im Vergleich zur Kontrolle zu Woche 24, mit einer um 41% höheren Wahrscheinlichkeit des früheren Ansprechens im Darvadstrocel-Arm (HR [0,95-KI]: 0,59 [0,43; 0,81]).

Zu Woche 52 bestätigte sich der Befund aus Woche 24 mit einer statistisch signifikant um 38% höheren Wahrscheinlichkeit für ein früheres Ansprechen im Darvadstrocel-Arm im Vergleich zur Kontrolle (HR [0,95-KI]: 0,62 [0,45; 0,84]). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 6,3 Wochen im Darvadstrocel-Arm und 11,7 Wochen im Kontroll-Arm mit einer Differenz von 5,4 Wochen zwischen den Behandlungsarmen.

Der Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen ist in Abbildung 4-3 dargestellt. Etwa sechs Wochen nach Applikation der Studienmedikation zeigt sich ein Vorteil der Darvadstrocel-Therapie im Vergleich zur Kontrolle. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bleibt bis zum Ende der Beobachtung in Woche 52 erhalten.

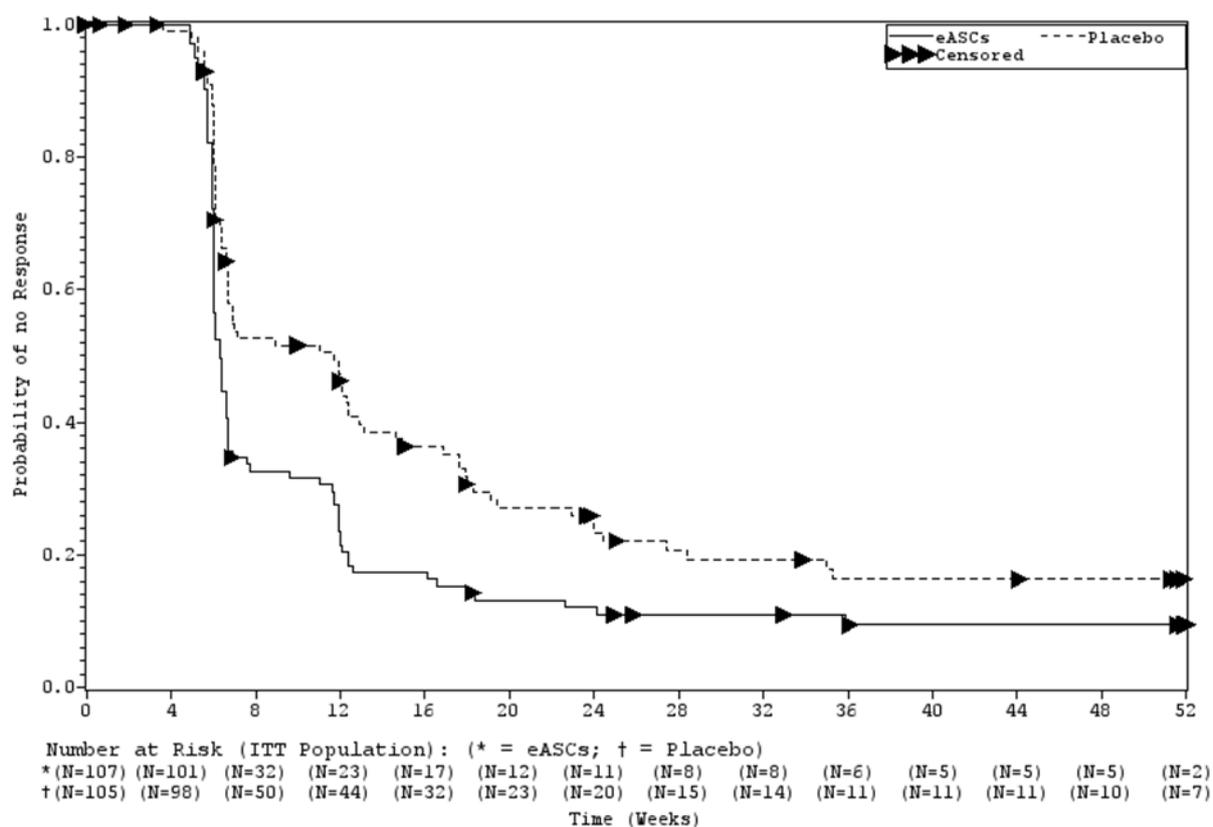


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum Ansprechen

Zeit bis zur Klinischen Remission

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Zeit bis zur Klinischen Remission zu Woche 24 und Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zur Klinischen Remission					
ADMIRE-CD	Behandlungsarm	Patienten je Arm, N	Patienten mit Ereignis (Rate), n (%)	Median in Wochen	HR (0,95-KI)
Woche 24	Darvadstrocel	107	82 (76,6)	6,7	0,57 (0,41; 0,79)
	Kontrolle	105	62 (59,0)	14,6	
Woche 52	Darvadstrocel	107	86 (80,4)	6,7	0,58 (0,42; 0,80)
	Kontrolle	105	69 (65,7)	14,6	

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall
 Datenquelle: Studienbericht ADMIRE-CD Woche 104 (16)

Bis Woche 24 erreichten 76,6% der Patienten im Darvadstrocel-Arm zu mindestens einer Studienvisite eine Klinische Remission, verglichen mit 59,0% im Kontroll-Arm. Die mediane

Zeit bis zur Klinischen Remission betrug 6,7 Wochen im Darvadstrocel-Arm und 14,6 Wochen im Kontroll-Arm.

Für den Endpunkt Zeit bis zur Klinischen Remission zeigte sich bis Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil für den Darvadstrocel-Arm im Vergleich zur Kontrolle, mit einer um 43% höheren Wahrscheinlichkeit, eine Klinische Remission schneller zu erreichen (HR [0,95-KI]: 0,57 [0,41; 0,79]).

Die Ergebnisse für die Zeit bis zur Klinischen Remission bis Woche 24 bestätigten sich in der Auswertung zu Woche 52. Bis Woche 52 erreichten unter Darvadstrocel 80,4% der Patienten zu mindestens einer Studienvisite eine Klinische Remission, verglichen mit 65,7% im Kontroll-Arm. Die mediane Zeit bis zur Klinischen Remission betrug 6,7 Wochen im Darvadstrocel-Arm und 14,6 Wochen im Kontroll-Arm. Somit zeigte sich bis Woche 52 eine statistisch signifikant um 42% höhere Wahrscheinlichkeit für ein früheres Erreichen der Klinischen Remission im Darvadstrocel-Arm im Vergleich zur Kontrolle (HR [0,95-KI]: 0,58 [0,42; 0,80]).

Der Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Klinischen Remission ist in Abbildung 4-4 dargestellt. Etwa sechs Wochen nach Applikation der Studienmedikation zeigt sich ein Vorteil der Darvadstrocel-Therapie im Vergleich zur Kontrolle. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen erreicht sein Maximum etwa sieben Wochen nach Applikation der Studienmedikation und bleibt bis zum Ende der Beobachtung in Woche 52 erhalten.

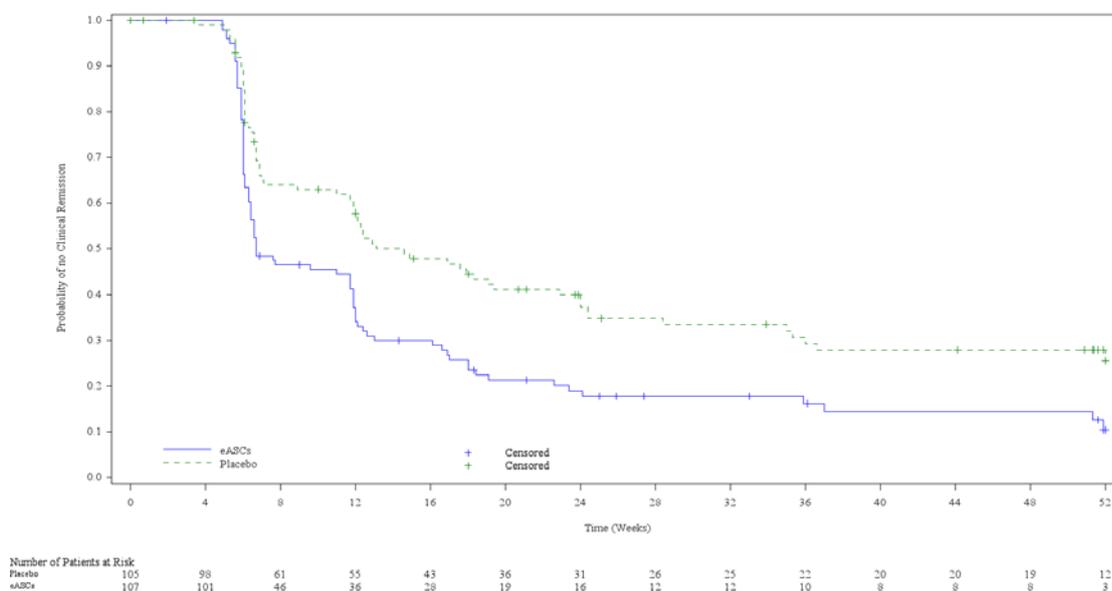


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur Klinischen Remission

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegen Ergebnisse nur für eine für die Nutzenbewertung relevante Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

4.3.1.3.2 Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission

Studie	Operationalisierung
ADMIRE-CD	<p>Die Anteile der Patienten mit einem Rezidiv wurde anhand von zwei verschiedenen Operationalisierungen untersucht:</p> <p><i>Rezidiv-Freiheit nach Klinischer Remission bis Woche 24</i></p> <p>Der Endpunkt wurde definiert als Erreichen einer Klinischen Remission vor Woche 24 und nachfolgendem Ausbleiben eines Rezidivs im Sinne der Wiedereröffnung einer der behandelten externen Öffnungen, die zu Baseline sezernierten, nach klinischer Beurteilung mit sanftem Fingerdruck zu Woche 24.</p> <p>Für die Analyse des Endpunktes wurde die ITT-Population herangezogen.</p> <p><i>Rezidiv-Freiheit nach Kombiniertes Remission in Woche 24</i></p> <p>Der Endpunkt wurde definiert als Erreichen einer Kombinierten Remission in Woche 24 und nachfolgendem Ausbleiben eines Rezidivs im Sinne der Wiedereröffnung einer der behandelten externen Öffnungen, die zu Baseline sezernierten, nach klinischer Beurteilung mit sanftem Fingerdruck oder die Entstehung einer Flüssigkeitsansammlung > 2 cm in den behandelten perianalen Fisteln, erfasst durch eine zentral und verblindet durchgeführte Auswertung eines MRT-Befunds zu Woche 52.</p> <p>Für die Analyse des Endpunktes wurde die ITT-Population herangezogen.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADMIRE-CD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Alle Patienten der ITT-Population wurden für die Datenerhebung der Endpunkte Patienten mit Rezidiv nach vorheriger Klinischer Remission und Patienten mit Rezidiv nach vorheriger Kombiniertes Remission herangezogen. Die Operationalisierung der Endpunkte erfolgte nach objektiven und klar definierten Kriterien. Patienten und Ärzte waren bis einschließlich Woche 52 hinsichtlich der Studienarmzugehörigkeit verblindet. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine mögliche Verzerrung der Endpunkte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rezidiv-Freiheit nach Klinischer Remission

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Klinischer Remission – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Rezidiv-Freiheit nach Klinischer Remission bis Woche 24						
ADMIRE-CD	Behandlungsarm	Patienten je Arm, N	Patienten mit Ereignis (Rate) n(%)	RD (0,95-KI)	RR (0,95-KI)	P-Wert
Woche 24	Darvadstrocel	107	49 (45,8)	19,3	1,72	0,0043
	Kontrolle	105	28 (26,7)	(6,5; 31,8)	(1,18; 2,51)	

Abkürzungen: RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall
Datenquelle: Zusatzanalysen (37)

Im Darvadstrocel-Arm erreichten 45,8% der Patienten eine Klinische Remission bis Woche 24 mit nachfolgender Rezidivfreiheit bis Woche 24, im Kontroll-Arm erreichten das nur 26,7% der Patienten. Dies entspricht einer Differenz von 19,3% zwischen den Behandlungsarmen. Die Wahrscheinlichkeit eine Klinische Remission bis Woche 24 zu

erreichen und anschließend bis Woche 24 rezidivfrei zu bleiben war im Darvadstrocel-Arm 1,7-fach so hoch wie im Kontroll-Arm.

Rezidiv-Freiheit nach Kombiniertes Remission (in Woche 52)

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Kombiniertes Remission zu Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Rezidivfreiheit bei Patienten nach Kombiniertes Remission in Woche 24						
ADMIRE-CD	Behandlungsarm	Patienten je Arm, N	Patienten mit Ereignis (Rate) n(%)	RD (0,95-KI)	RR (0,95-KI)	P-Wert
Woche 52	Darvadstrocel	107	39 (36,5)	18,4 (6,6; 30,1)	2,01 (1,25; 3,25)	0,0033
	Kontrolle	105	19 (18,1)			
Abkürzungen: RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall Datenquelle: Zusatzanalysen (37)						

Im Darvadstrocel-Arm erreichten 36,5% der Patienten eine Kombiniertes Remission in Woche 24 mit nachfolgender Rezidivfreiheit bis Woche 52, im Kontroll-Arm erreichten das nur 18,1% der Patienten. Dies entspricht einer Differenz von 18,4% zwischen den Behandlungsarmen. Die Wahrscheinlichkeit eine Kombiniertes Remission in Woche 24 zu erreichen und anschließend bis Woche 52 rezidivfrei zu bleiben war im Darvadstrocel-Arm doppelt so hoch wie im Kontroll-Arm.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegen Ergebnisse nur für eine für die Nutzenbewertung relevante Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

4.3.1.3.3 Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore) - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung der Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore)

Studie	Operationalisierung																																																										
ADMIRE-CD	<p>Die Symptomatik des perianalen Morbus Crohn wurde anhand des Fragebogens PDAI erfasst. Der PDAI ist in fünf Subscores unterteilt, die spezifische Aspekte der perianalen Manifestation des Morbus Crohn erfassen: Sekretbildung, Schmerzen/Aktivitätsbeeinträchtigung, Einschränkung der sexuellen Aktivität, Art der perianalen Erkrankung und Grad der Induration. Die fünf Subscores des PDAI werden teilweise vom Patienten berichtet und teilweise vom behandelnden Arzt beurteilt: Die Patienten bewerten die Schwere ihrer Erkrankung in den Subscores Sekretbildung, Schmerzen/Aktivitätsbeeinträchtigungen und Einschränkung sexueller Aktivität, während der Grad der Induration und die Art der perianalen Erkrankung vom behandelnden Arzt quantifiziert werden. Alle Subscores werden anhand einer 5-Punkt-Likert-Skala quantifiziert, wobei eine Punktzahl von 0 „keine Symptome“ und 4 Punkte „schwere Symptome“ bezeichnet. Die nachfolgende Tabelle stellt die Subscores mit den jeweiligen Antwortmöglichkeiten dar:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Perianal Disease Activity</th> </tr> <tr> <th>Punktwert</th> <th>Ausprägung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Subscore: Sekretbildung</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Keine Sekretbildung</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Minimale Absonderung von mukösem Sekret</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Moderate Absonderung von mukösem oder eitrigem Sekret</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Substanzielle Sekretbildung</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Grobe Absonderung von Stuhl</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Subscore: Schmerzen/Aktivitätsbeeinträchtigung</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Keine Aktivitätsbeeinträchtigung</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Leichte Beschwerden, keine Beeinträchtigung</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Moderate Beschwerden, einige Aktivitäten beeinträchtigt</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Ausgeprägte Beschwerden, ausgeprägte Beeinträchtigung</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Schwere Beschwerden, schwere Beeinträchtigung</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Subscore: Beeinträchtigung sexueller Aktivität</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Keine Beeinträchtigung sexueller Aktivität</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Geringfügige Beeinträchtigung sexueller Aktivität</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Moderate Beeinträchtigung sexueller Aktivität</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Ausgeprägte Beeinträchtigung sexueller Aktivität</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Sexuelle Aktivität nicht möglich</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Subscore: Art der perianalen Erkrankung</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Keine perianale Erkrankung / keine Hautanzeichen</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Analfissur oder Schleimhautriss</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>< 3 perianale Fisteln</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>≥ 3 perianale Fisteln</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Ulzeration des Analsphinkters oder Fisteln mit signifikanter Hautunterhöhlung</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Subscore: Grad der Induration</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Keine Induration</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Minimale Induration</td> </tr> </tbody> </table>	Perianal Disease Activity		Punktwert	Ausprägung	Subscore: Sekretbildung		0	Keine Sekretbildung	1	Minimale Absonderung von mukösem Sekret	2	Moderate Absonderung von mukösem oder eitrigem Sekret	3	Substanzielle Sekretbildung	4	Grobe Absonderung von Stuhl	Subscore: Schmerzen/Aktivitätsbeeinträchtigung		0	Keine Aktivitätsbeeinträchtigung	1	Leichte Beschwerden, keine Beeinträchtigung	2	Moderate Beschwerden, einige Aktivitäten beeinträchtigt	3	Ausgeprägte Beschwerden, ausgeprägte Beeinträchtigung	4	Schwere Beschwerden, schwere Beeinträchtigung	Subscore: Beeinträchtigung sexueller Aktivität		0	Keine Beeinträchtigung sexueller Aktivität	1	Geringfügige Beeinträchtigung sexueller Aktivität	2	Moderate Beeinträchtigung sexueller Aktivität	3	Ausgeprägte Beeinträchtigung sexueller Aktivität	4	Sexuelle Aktivität nicht möglich	Subscore: Art der perianalen Erkrankung		0	Keine perianale Erkrankung / keine Hautanzeichen	1	Analfissur oder Schleimhautriss	2	< 3 perianale Fisteln	3	≥ 3 perianale Fisteln	4	Ulzeration des Analsphinkters oder Fisteln mit signifikanter Hautunterhöhlung	Subscore: Grad der Induration		0	Keine Induration	1	Minimale Induration
Perianal Disease Activity																																																											
Punktwert	Ausprägung																																																										
Subscore: Sekretbildung																																																											
0	Keine Sekretbildung																																																										
1	Minimale Absonderung von mukösem Sekret																																																										
2	Moderate Absonderung von mukösem oder eitrigem Sekret																																																										
3	Substanzielle Sekretbildung																																																										
4	Grobe Absonderung von Stuhl																																																										
Subscore: Schmerzen/Aktivitätsbeeinträchtigung																																																											
0	Keine Aktivitätsbeeinträchtigung																																																										
1	Leichte Beschwerden, keine Beeinträchtigung																																																										
2	Moderate Beschwerden, einige Aktivitäten beeinträchtigt																																																										
3	Ausgeprägte Beschwerden, ausgeprägte Beeinträchtigung																																																										
4	Schwere Beschwerden, schwere Beeinträchtigung																																																										
Subscore: Beeinträchtigung sexueller Aktivität																																																											
0	Keine Beeinträchtigung sexueller Aktivität																																																										
1	Geringfügige Beeinträchtigung sexueller Aktivität																																																										
2	Moderate Beeinträchtigung sexueller Aktivität																																																										
3	Ausgeprägte Beeinträchtigung sexueller Aktivität																																																										
4	Sexuelle Aktivität nicht möglich																																																										
Subscore: Art der perianalen Erkrankung																																																											
0	Keine perianale Erkrankung / keine Hautanzeichen																																																										
1	Analfissur oder Schleimhautriss																																																										
2	< 3 perianale Fisteln																																																										
3	≥ 3 perianale Fisteln																																																										
4	Ulzeration des Analsphinkters oder Fisteln mit signifikanter Hautunterhöhlung																																																										
Subscore: Grad der Induration																																																											
0	Keine Induration																																																										
1	Minimale Induration																																																										

2	Moderate Induration
3	Substanzielle Induration
4	Grobe Fluktuation / Abszess
Gesamtscore	

Der PDAI wurde zu Baseline und je Studienvsiste (in Woche 6, Woche 12, Woche 18, Woche 24, Woche 36 und Woche 52) erhoben.

Dargestellt wird der Gesamtscore des Fragebogens in zwei Operationalisierungen.

Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore) Veränderungen ab Baseline

Präsentiert werden die Veränderungen ab Baseline anhand von Mittelwerten \pm Standardabweichung für beide Behandlungsarme, sowie Mittelwertdifferenzen inklusive 95% Konfidenzintervall.

Vollständige Symptomfreiheit (Patienten mit PDAI-Gesamtscore = 0)

Der Endpunkt Patienten mit vollständiger Symptomfreiheit (PDAI-Gesamtscore = 0) wurde post-hoc für die Visiten zu Baseline sowie zu Woche 24 und Woche 52 analysiert. Es wurde jeweils der Anteil der Patienten je Arm ausgewertet, die einen PDAI-Gesamtscorewert von 0 aufwiesen. Die Darstellung der Risikodifferenz und des Relativen Risikos erfolgt einschließlich 95%-Konfidenzintervall. Mittels Chi-Quadrat-Test zum Signifikanzlevel 0,05 wurden zudem deskriptive P-Werte berechnet.

Den Auswertungen zur Gesamtsymptomatik (PDAI Gesamtscore) liegt die ITT-Population zugrunde.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADMIRE-CD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Datenerhebung wurden alle Patienten der ITT-Population herangezogen. Die Endpunkt-Operationalisierung erfolgte nach objektiven und klar definierten Kriterien. Patienten und Endpunkterheber waren bis einschließlich Woche 52 hinsichtlich der

Studienarmzugehörigkeit verblindet. Es liegen deshalb keine Anhaltspunkte für eine mögliche Verzerrung vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (PDAI Gesamtscore) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

PDAI-Gesamtscore Veränderungen ab Baseline

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Symptomatik (PDAI-Gesamtscore) bis Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore) bis Woche 52					
ADMIRE-CD	Darvadstrocel		Kontrolle		MWD (0,95-KI)
Zeitpunkt	n (RLQ %)	MW (SD)	n (RLQ %)	MW (SD)	
Baseline	107	6,77 (2,475)	105	6,55 (2,919)	0,000
Woche 6	99 (93)	4,37 (2,827)	94 (90)	5,10 (2,966)	-1,002 (-1,707; -0,296)
Woche 12	99 (88)	3,86 (2,788)	94 (83)	4,89 (3,400)	-1,181 (-2,002; -0,361)
Woche 18	99 (82)	3,95 (3,072)	95 (81)	4,92 (3,385)	-1,180 (-2,022; -0,338)
Woche 24	103 (93)	4,37 (3,592)	99 (90)	5,11 (3,922)	-0,840 (-1,844; 0,164)
Woche 36	103 (72)	4,40 (3,917)	99 (68)	5,08 (3,976)	-0,823 (-1,847; 0,202)
Woche 52	103 (74)	4,44 (3,777)	99 (72)	5,02 (4,033)	-0,699 (-1,738; 0,339)

Abkürzungen: MW: Arithmetischer Mittelwert, MWD: Arithmetische Mittelwertdifferenz, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall, RLQ: Rücklaufquote (bezogen auf die tatsächlich erhobenen Daten ohne Imputation), SD: Standardabweichung
 Datenquelle: Studienbericht ADMIRE-CD Woche 104 (16), RLQ anhand Tabelle PHF 2.7, Ergebnisse nach Tabelle 14.2.2.9.1.1.1.

Die Rücklaufquoten der ausgehändigten PDAI-Fragebögen lag im gesamten Auswertungszeitraum deutlich über 70%. Es lagen demzufolge von ausreichend vielen Studienteilnehmern Ergebnisse vor, die eine valide statistische Auswertung des PDAI-Gesamtscores zulassen.

Für den Endpunkt Symptomatik (PDAI-Gesamtscore) zeigte sich zu allen Erhebungszeitpunkten bis einschließlich Woche 52 ein Vorteil für den Darvadstrocel-Arm im Vergleich zur Kontrolle. Die Mittelwertdifferenzen schwankten von -0,699 (0,95-KI: -1,738; 0,339) zu Woche 52 bis -1,181 (0,95-KI: -2,002; -0,361) zu Woche 12. Für die Erhebungen zu Woche 6, Woche 12 und Woche 18 erreichten die Unterschiede statistische Signifikanz.

Vollständige Symptombefreiheit (Patienten mit PDAI-Gesamtscore = 0)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Patienten mit vollständiger Symptombefreiheit (PDAI-Gesamtscore = 0) zu Woche 24 und 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Posthoc-Analyse: Patienten mit vollständiger Symptombefreiheit (PDAI-Gesamtscore = 0)						
ADMIRE-CD	Behandlungsarm	Patienten je Arm, N	Patienten mit Ereignis (Rate) n(%)	RD (0,95-KI)	RR (0,95-KI)	P-Wert
Baseline	Darvadstrocel	107	1 (0,9)	Nicht zutreffend		
	Kontrolle	105	0			
Woche 24	Darvadstrocel	107	17 (15,9)	7,4	1,86	0,102
	Kontrolle	105	9 (8,6)	(-1,48, 16,28)	(0,87, 4,02)	
Woche 52	Darvadstrocel	107	20 (18,7)	9,8	2,09	0,041
	Kontrolle	105	10 (9,5)	(0,39, 19,21)	(1,00, 4,38)	

Abkürzungen: RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall
Datenquelle: Zusatzanalysen (38)

Im Darvadstrocel-Arm wurde zu Woche 24 bei 15,9% der Patienten die Symptomatik mit dem bestmöglichen Gesamtscore-Wert von 0, verglichen mit 8,6% der Patienten im Kontroll-Arm, bewertet. Dies entspricht einer Differenz von 7,4% zwischen den Behandlungsarmen. In Woche 52 wiesen im Darvadstrocel-Arm 18,7% der Patienten den bestmöglichen Zustand hinsichtlich der Symptomatik auf Basis des PDAI-Gesamtscores auf, verglichen mit 9,5% im Kontroll-Arm. Zu Woche 52 war dieser Vorteil zugunsten von Darvadstrocel statistisch signifikant (RR [0,95-KI]: 2,09 [1,00, 4,38]; p = 0,041).

Abbildung 4-5 stellt diesen Gruppenunterschied grafisch dar.

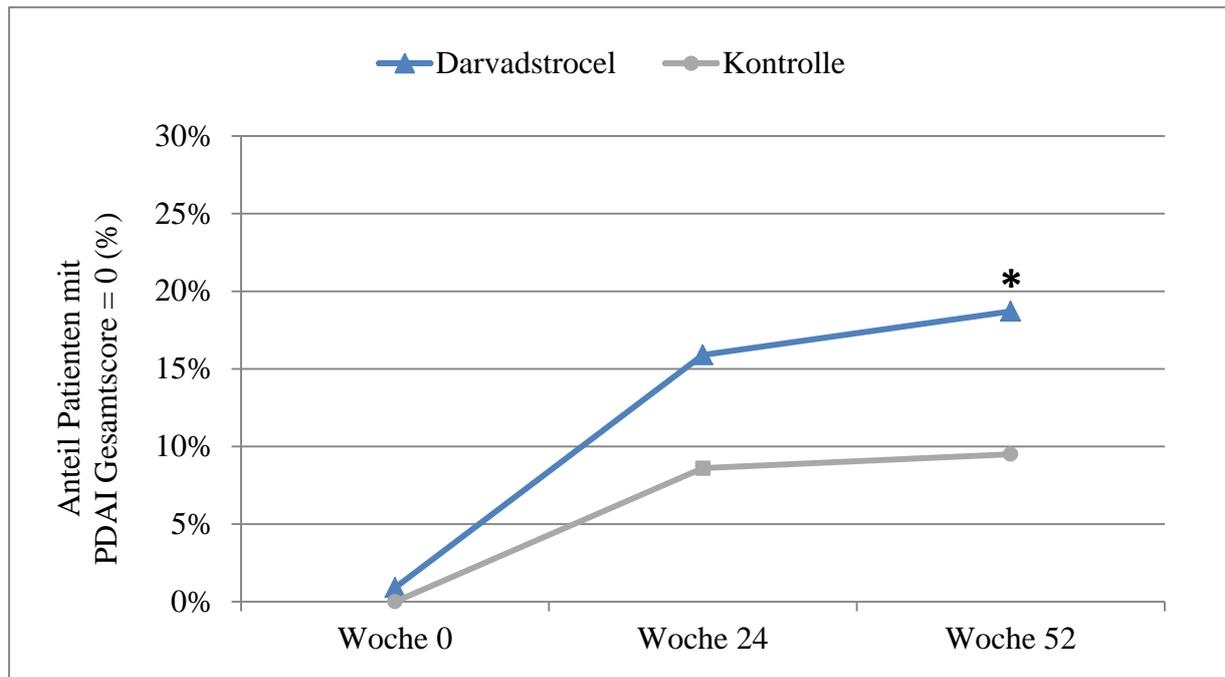


Abbildung 4-5: Patienten mit vollständiger Symptombefreiheit (PDAI-Gesamtscore = 0) bis Woche 52

* $p < 0,05$

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegen Ergebnisse nur für eine für die Nutzenbewertung relevante Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

4.3.1.3.4 Vom Patienten berichtete Sekretbildung (PDAI-Subscore) - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung von vom Patienten berichtete Sekretbildung (PDAI-Subscore)

Studie	Operationalisierung																
ADMIRE-CD	<p>Das Ausmaß der Kernsymptomatik des perianalen Fistelleidens, der Sekretbildung, wurde als Subscore des PDAI zu Baseline und je Studienvsiste (in Woche 6, Woche 12, Woche 18, Woche 24, Woche 36 und Woche 52) erhoben.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Perianal Disease Activity</th> </tr> <tr> <th>Punktwert</th> <th>Ausprägung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Subscore: Sekretbildung</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Keine Sekretbildung</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Minimale Absonderung von mukösem Sekret</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Moderate Absonderung von mukösem oder eitrigem Sekret</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Substanzielle Sekretbildung</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Grobe Absonderung von Stuhl</td> </tr> </tbody> </table> <p>Dieser Endpunkt wurde post-hoc in drei Operationalisierungen ausgewertet.</p> <p><i>PDAI-Subscore Sekretbildung Veränderungen ab Baseline</i></p> <p>Ausgewertet wurden Erhebungen zu Baseline und je Studienvsiste (Woche 6, Woche 12, Woche 18, Woche 24, Woche 36 und Woche 52). Präsentiert werden Veränderungen ab Baseline mit Mittelwerten \pm Standardabweichung für beide Behandlungsarme, sowie Mittelwertdifferenzen inklusive 95%- Konfidenzintervall.</p> <p><i>Ergänzend zu den Veränderungen ab Baseline je Visite: Veränderungen der Werte des PDAI-Subscores Sekretbildung zu Woche 24 und Woche 52 gegenüber Baseline</i></p> <p>Ausgewertet wurden Erhebungen zu Baseline und je Studienvsiste für die Wochen 24 und 52. Erfasst wurden hierbei für jeden Patienten der Scorewert (0, 1, 2, 3 oder 4) zu Baseline, Woche 24 und Woche 52 und nachfolgend die relative Häufigkeit der Patienten je Arm und Score-Wert zu Baseline und Woche 24 bzw. 52 und in einer entsprechenden Kreuztabelle dargestellt, sodass auf diese Weise die Entwicklung des Ausmaßes der Sekretbildung in der Studienpopulation über die Beobachtungszeitpunkte nachverfolgt werden kann. Die Darstellung ist rein deskriptiv, es erfolgt keine statistische Auswertung.</p> <p><i>Vollständiges Ausbleiben von Sekretbildung (Patienten mit PDAI-Subscore Sekretbildung = 0)</i></p> <p>Der Endpunkt Patienten mit PDAI Subscore Sekretbildung = 0 wurde post-hoc für die Visiten zu Baseline sowie zu Woche 24 und Woche 52 analysiert. Es wurde jeweils der Anteil der Patienten je Arm ausgewertet, die in der PDAI-Subdomain „Sekretbildung“ einen Scorewert von 0 berichteten. Die Darstellung der Risikodifferenz und des Relativen Risikos erfolgt einschließlich 95%-Konfidenzintervall. Mittels Chi-Quadrat-Test zum Signifikanzlevel 0,05 wurden zudem deskriptive P-Werte berechnet.</p> <p><i>Patienten mit Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von ≥ 1 auf 0</i></p> <p>Der Endpunkt Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von ≥ 1 auf 0 wurde post-hoc für die Visiten zu Woche 24 und Woche 52 analysiert. Es wurde jeweils der Anteil der Patienten je Arm ausgewertet, die in der PDAI-Subdomain „Sekretbildung“ eine Verbesserung des Scorewertes um 1 Scorepunkt oder mehr berichteten. Die Darstellung der Risikodifferenz und des Relativen Risikos erfolgt einschließlich 95%-Konfidenzintervall. Mittels Chi-Quadrat-Test zum Signifikanzlevel 0,05 wurden zudem deskriptive P-Werte berechnet.</p> <p>Den Auswertungen liegt die ITT-Population zugrunde.</p>	Perianal Disease Activity		Punktwert	Ausprägung	Subscore: Sekretbildung		0	Keine Sekretbildung	1	Minimale Absonderung von mukösem Sekret	2	Moderate Absonderung von mukösem oder eitrigem Sekret	3	Substanzielle Sekretbildung	4	Grobe Absonderung von Stuhl
Perianal Disease Activity																	
Punktwert	Ausprägung																
Subscore: Sekretbildung																	
0	Keine Sekretbildung																
1	Minimale Absonderung von mukösem Sekret																
2	Moderate Absonderung von mukösem oder eitrigem Sekret																
3	Substanzielle Sekretbildung																
4	Grobe Absonderung von Stuhl																

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sekretbildung (PDAI-Subscore) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADMIRE-CD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Datenerhebung wurden alle Patienten der ITT-Population herangezogen. Die Endpunkt-Operationalisierung erfolgte post-hoc nach objektiven und klar definierten Kriterien. Patienten und Endpunkterheber waren bis einschließlich Woche 52 hinsichtlich der Studienarmzugehörigkeit verblindet. Es liegen deshalb keine Anhaltspunkte für eine mögliche Verzerrung vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sekretbildung (PDAI Subscore) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sekretbildung (PDAI Subscore) Veränderungen ab Baseline

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Sekretbildung (PDAI Subscore) Veränderungen ab Baseline bis Woche 52 –RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sekretbildung (PDAI Subscore) Veränderungen ab Baseline					
ADMIRE-CD	Darvadstrocel		Kontrolle		MWD (0,95-KI)
Zeitpunkt	n (RLQ %)	MW (SD)	n (RLQ %)	MW (SD)	
Baseline	107	1,64 (0,946)	105	1,45 (0,855)	0,000
Woche 6	100 (93)	0,90 (0,893)	94 (90)	1,20 (0,957)	-0,386 (-0,641; -0,130)
Woche 12	100 (89)	0,91 (1,016)	94 (83)	1,18 (1,026)	-0,301 (-0,606; 0,005)
Woche 18	100 (84)	0,93 (1,075)	95 (81)	1,23 (1,026)	-0,327 (-0,635; -0,019)
Woche 24	103 (94)	1,00 (1,138)	99 (90)	1,24 (1,126)	-0,288 (-0,606; 0,030)
Woche 36	103 (72)	0,93 (1,114)	99 (68)	1,27 (1,114)	-0,410 (-0,714; -0,106)
Woche 52	103 (74)	0,91 (1,130)	99 (72)	1,20 (1,106)	-0,321 (-0,635; -0,007)

Abkürzungen: MW: Arithmetischer Mittelwert, MWD: Arithmetische Mittelwertdifferenz, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall, RLQ: Rücklaufquote (bezogen auf die tatsächlich erhobenen Daten ohne Imputation), SD: Standardabweichung

Datenquelle: Studienbericht ADMIRE-CD Woche 104 (16), Ergebnisse nach Tabelle 14.2.2.9.1.2.1.

Die Rücklaufquoten der ausgehändigten PDAI-Fragebögen lag im 52-wöchigen Auswertungszeitraum deutlich über 70%. Es lagen demzufolge von ausreichend vielen Studienteilnehmern Ergebnisse zum PDAI-Subscore Sekretbildung vor, die eine valide statistische Auswertung für diesen patientenrelevanten Endpunkt zulassen.

Für den Endpunkt Sekretbildung (PDAI Subscore) Veränderungen ab Baseline zeigte sich zu allen Erhebungszeitpunkten bis einschließlich Woche 52 ein Vorteil für den Darvadstrocel-Arm im Vergleich zur Kontrolle. Die Mittelwertdifferenzen schwankten von -0,288 (0,95-KI: -0,606; 0,030) zu Woche 24 bis -0,410 (0,95-KI: -0,714; -0,106) zu Woche 36. Für die Erhebungen zu Woche 6, Woche 18, Woche 36 und Woche 52 erreichten die Unterschiede statistische Signifikanz.

Veränderungen der Werte des PDAI-Subscores Sekretbildung zu Woche 24 und Woche 52 gegenüber Baseline

Die Veränderung des PDAI-Subscores Sekretbildung gegenüber Baseline zu Woche 24 ist in Tabelle 4-41 dokumentiert, die Gegenüberstellung zu Woche 52 ist in Tabelle 4-42 gezeigt.

Die Tabellen stellen den Wert des Subscores zum angegebenen Erhebungszeitpunkt in Abhängigkeit des Baselinewertes dar. Die Baselinewerte sind in den Reihen der Tabelle gegen die Werte zu Woche 24, bzw. Woche 52 in den Spalten aufgetragen. Gezeigt wird die Anzahl der Patienten, die den Spaltenwert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt angegeben haben; der nachfolgende Prozentwert gibt an, welcher Teil der Baselinepopulation des zugehörigen Reihenwertes den betrachteten Spaltenwert angenommen hat. Die Größe der Ausgangspopulationen der Baselinescores ist in der mit N markierten Spalte gezeigt. Eine Verbesserung gegenüber Baseline ist grün, keine Veränderung gelb und eine Verschlechterung rot gekennzeichnet.

Tabelle 4-41: Shift Tabelle: Sekretbildung (PDAI Subscore) zu Woche 24

Shift Tabelle: Sekretbildung (PDAI Subscore)							
Baseline		N (%)	Woche 24				
			Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4
Darvadstrocel	Score 0	10 (100%)	9 (90%)	1 (10%)	0	0	0
Kontrolle		10 (100%)	7 (70%)	1 (10%)	2 (20%)	0	0
Darvadstrocel	Score 1	37 (100%)	14 (38%)	6 (16%)	13 (35%)	3 (8%)	1 (3%)
Kontrolle		45 (100%)	12 (27%)	13 (29%)	16 (36%)	2 (4%)	2 (4%)
Darvadstrocel	Score 2	39 (100%)	22 (56%)	7 (18%)	7 (18%)	3 (8%)	0
Kontrolle		31 (100%)	9 (29%)	7 (23%)	12 (39%)	2 (6%)	1 (3%)
Darvadstrocel	Score 3	9 (100%)	1 (11%)	4 (44%)	4 (44%)	0	0
Kontrolle		8 (100%)	4 (50%)	0	1 (13%)	2 (25%)	1 (13%)
Darvadstrocel	Score 4	5 (100%)	1 (20%)	1 (20%)	0	1 (20%)	2 (40%)
Kontrolle		1 (100%)	1 (100%)	0	0	0	0

Datenquelle: Zusatzanalysen (38)

Tabelle 4-42: Shift Tabelle: Sekretbildung (PDAI Subscore) zu Woche 52

Shift Tabelle: Sekretbildung (PDAI Subscore)							
Baseline		N (%)	Woche 52				
			Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4
Darvadstrocel	Score 0	10 (100%)	8 (80%)	0	1 (10%)	0	1 (10%)
Kontrolle		10 (100%)	6 (60%)	2 (20%)	2 (20%)	0	0
Darvadstrocel	Score 1	31 (100%)	17 (55%)	6 (19%)	6 (19%)	1 (3%)	1 (3%)
Kontrolle		35 (100%)	11 (31%)	12 (34%)	10 (29%)	1 (3%)	1 (3%)
Darvadstrocel	Score 2	27 (100%)	16 (59%)	3 (11%)	7 (26%)	1 (4%)	0
Kontrolle		25 (100%)	8 (32%)	9 (36%)	6 (24%)	1 (4%)	1 (4%)
Darvadstrocel	Score 3	5 (100%)	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	0	0
Kontrolle		5 (100%)	4 (80%)	0	0	1 (20%)	0
Darvadstrocel	Score 4	5 (100%)	2 (40%)	2 (40%)	0	0	1 (20%)
Kontrolle		1 (100%)	0	0	0	0	1 (100%)

Datenquelle: Zusatzanalysen (38)

Vollständiges Ausbleiben von Sekretbildung (Patienten mit PDAI-Subscore Sekretbildung = 0)

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Patienten mit vollständigem Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI Subscore Sekretbildung = 0) zu Woche 24 und Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Post-hoc-Analyse: Patienten mit vollständigem Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI Subscore Sekretbildung = 0)						
ADMIRE-CD	Behandlungsarm	Patienten je Arm, N	Patienten mit Ereignis (Rate), n (%)	RD (0,95-KI)	RR (0,95-KI)	P-Wert
Baseline	Darvadstrocel	107	10 (9,3)	-1,0 (-9,10; 7,02)	0,90 (0,39; 2,06)	0,801
	Kontrolle	105	11 (10,5)			
Woche 24	Darvadstrocel	107	48 (44,9)	13,7 (0,71; 26,72)	1,44 (1,01; 2,06)	0,039
	Kontrolle	105	33 (31,4)			
Woche 52	Darvadstrocel	107	47 (43,9)	16,7 (3,71; 29,63)	1,61 (1,10; 2,37)	0,012
	Kontrolle	105	29 (27,6)			

Abkürzungen: RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall
Datenquelle: Zusatzanalysen (38)

Für den Endpunkt Patienten mit PDAI-Subscore Sekretbildung = 0 zeigte sich sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil für den Darvadstrocel-

Arm im Vergleich zur Kontrolle. Zu Woche 24 wurde im Darvadstrocel-Arm eine 44% höhere Rate derjenigen Patienten beobachtet, die hinsichtlich des Symptoms Sekretbildung den bestmöglichen Zustand, nämlich keine Sekretbildung, berichteten (RR [0,95-KI]: 1,44 [1,01; 2,06], $p = 0,039$), zu Woche 52 zeigte sich eine 61% höhere Rate für einen Sekretbildungs-Subscore = 0 im Darvadstrocel-Arm (RR [0,95-KI]: 1,61 [1,10; 2,37], $p = 0,012$), verglichen mit der Kontrolle.

Abbildung 4-6 stellt den Gruppenunterschied hinsichtlich des vom Patienten selbst berichteten vollständigen Ausbleibens der Sekretbildung grafisch dar.

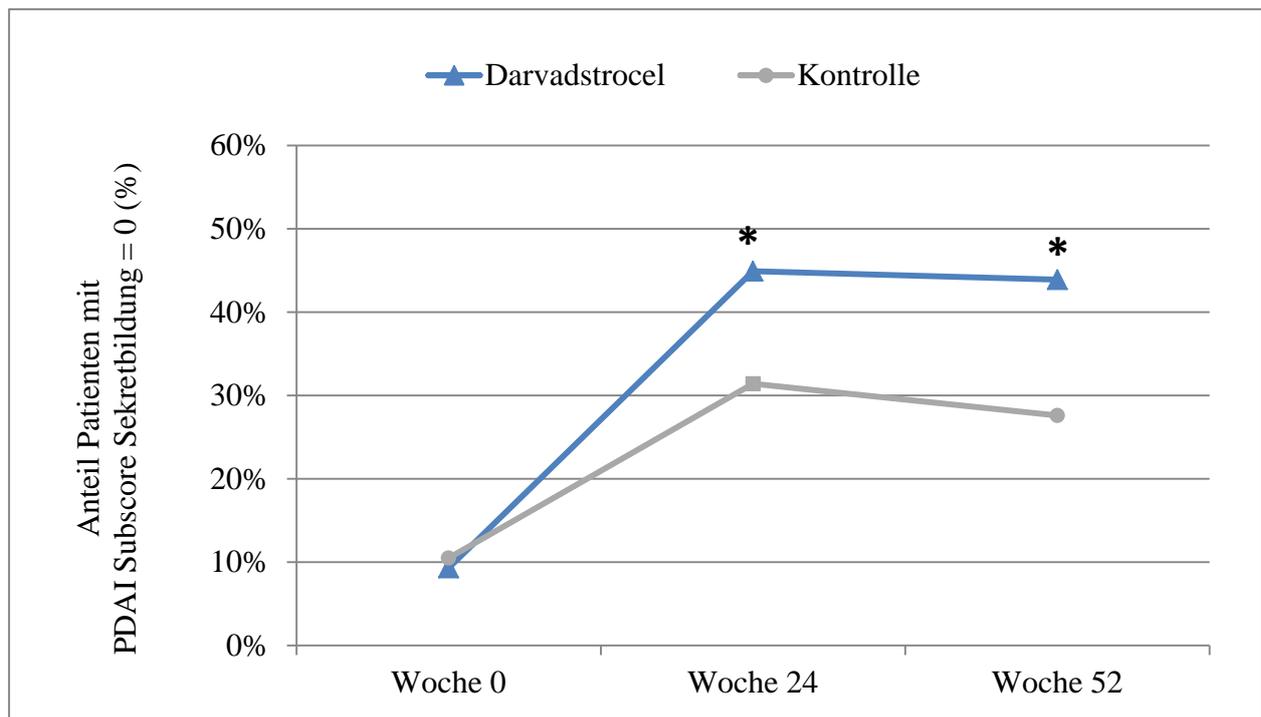


Abbildung 4-6: Patienten mit vollständigem Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI Subscore Sekretbildung = 0) bis Woche 52

* $p < 0,05$

Patienten mit Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von ≥ 1 auf 0

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Patienten mit Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von ≥ 1 auf 0 zu Woche 24 und Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Post-hoc-Analyse: Patienten mit Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von ≥ 1 auf 0						
ADMIRE-CD	Behandlungsarm	Patienten je Arm, N	Patienten mit Ereignis (Rate), n (%)	RD (0,95-KI)	RR (0,95-KI)	P-Wert
Woche 24	Darvadstrocel	107	39 (36,4)	11,9	1,49	0,058
	Kontrolle	105	26 (24,8)	(-0,40; 24,26)	(0,98; 2,27)	
Woche 52	Darvadstrocel	107	39 (36,4)	15,0	1,70	0,017
	Kontrolle	105	23 (21,9)	(2,70; 27,27)	(1,08; 2,67)	

Abkürzungen: RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall
Datenquelle: Zusatzanalysen (38)

Für den Endpunkt Patienten mit Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von ≥ 1 auf 0 zeigte sich zu Woche 24 und Woche 52 ein Vorteil für den Darvadstrocel-Arm im Vergleich zur Kontrolle. Zu Woche 24 erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz (RR [0,95-KI]: 1,49 [0,98; 2,27], $p = 0,058$). Zu Woche 52 zeigte sich jedoch statistisch signifikant eine 70% höhere Rate für die Verbesserung des Sekretbildungs-Subscores von ≥ 1 zu Baseline auf 0 (RR [0,95-KI]: 1,70 [1,08; 2,67]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegen Ergebnisse aus einer verfahrensrelevanten Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

4.3.1.3.5 Stuhlinkontinenz - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Stuhlinkontinenz

Studie	Operationalisierung
ADMIRE-CD	<p>Der Endpunkt Stuhlinkontinenz wurde operationalisiert als das dokumentierte Auftreten des unerwünschten Ereignisses (MedDRA Preferred Term, PT) „Anale Inkontinenz“ (engl. anal incontinence) zu einem beliebigen Zeitpunkt im Studienverlauf bis Woche 104.</p> <p>In der Studie ADMIRE-CD wurden alle Unerwünschten Ereignisse (UE) unabhängig von Intensität, Schweregrad oder möglichem Kausalzusammenhang zum zu bewertenden Arzneimittel oder der chirurgischen Prozedur gemäß GCP-V standardisiert erfasst. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse von der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung (informed consent form, ICF) bis Woche 52 im elektronischen Prüfbogen (electronic case report form, eCRF) erfasst. Im Zeitraum von Woche 52 bis Woche 104 wurden nur schwerwiegende UE (SUE) im eCRF aufgezeichnet.</p> <p>Ein SUE ist gemäß GCP-V definiert als ein UE, das tödlich oder lebensbedrohend war, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich machte oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.</p> <p>UE, die im Zeitraum zwischen der vorbereitenden Operation und der Applikation der Studienmedikation auftraten, wurden als Prozedur-bezogene, jedoch nicht behandlungsbezogene UE (procedure-emergent non-treatment-emergent adverse events) erfasst und werden nachfolgend dargestellt.</p> <p>Zusätzlich werden alle UE präsentiert, die nach Applikation der Studienmedikation auftraten (treatment-emergent adverse events).</p> <p>Dargestellt wird der Anteil der Patienten mit dokumentiertem UE oder SUE (Preferred Term) „Anale Inkontinenz“ zu Woche 24, 52 und 104, jeweils nach MedDRA Version 18.0.</p> <p>Für die Analyse des Endpunktes wurde die Safety-Population herangezogen.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Stuhlinkontinenz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADMIRE-CD	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Datenerhebung wurden alle Patienten der Safety-Population herangezogen, was eine Abweichung vom ITT-Prinzip darstellt. Die Safety Population umfasst all diejenigen Patienten, die Studienmedikation erhielten, Darvadstrocel im Verum-Arm oder Kochsalzlösung im Kontroll-Arm. Die Endpunkt-Operationalisierung erfolgte nach objektiven und klar definierten Kriterien. Patienten und Endpunkterheber waren bis einschließlich Woche 52 hinsichtlich der Studienarmzugehörigkeit verblindet. Aufgrund der regulatorischen Anforderung, jedes im Rahmen einer klinischen Studie aufgetretene unerwünschte Ereignis unabhängig von einer möglichen Kausalität zu dokumentieren, liegen keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vor. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Stuhlinkontinenz für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Patienten mit Stuhlinkontinenz zu Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit Stuhlinkontinenz, dokumentiert als Prozedur-bezogenes unerwünschtes Ereignis (UE), unerwünschtes Ereignis (UE) oder schwerwiegendes UE (SUE)				
ADMIRE-CD	Darvadstrocel	Kontrolle	RR (0,95-KI)	P-Wert
	N = 103	N = 102		
	n (%)	n (%)		
Patienten mit Stuhlinkontinenz, dokumentiert als Prozedur-bezogenes UE	0 (0)	0 (0)	n.z.	n.z.
Patienten mit Stuhlinkontinenz, dokumentiert als UE	0 (0)	0 (0)	n.z.	n.z.
Patienten mit Stuhlinkontinenz, dokumentiert als SUE	0 (0)	0 (0)	n.z.	n.z.

Abkürzungen: RR: Relatives Risiko, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall; n.z.: nicht zutreffend
Datenquelle: Studienbericht ADMIRE-CD Woche 52 (36)

Im Rahmen der Studie ADMIRE-CD wurde bei keinem Patienten eine Stuhlinkontinenz als unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Weder im Darvadstrocel-Arm noch im Kontroll-Arm trat dieses Ereignis als eine Folge der chirurgischen Vorbereitungsprozedur oder der Applikation der Studienmedikation auf.

Diese Ergebnisse bestätigten sich bis zum Abschluss der zweiten Follow-Up-Periode in Woche 104 (16).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegen Ergebnisse aus einer verfahrensrelevanten Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

4.3.1.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ) - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (IBDQ)

Studie	Operationalisierung
ADMIRE-CD	<p>Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) bewertet. Der Fragebogen umfasst 32 Fragen, die in vier Dimensionen unterteilt sind: Darmsymptome (10 Elemente), systemische Symptome (5 Elemente), emotionale Funktion (12 Elemente) und Sozialfunktion (5 Elemente). Die Antwort auf jede Frage kann zwischen 1 (schlechteste Situation) und 7 (beste Situation) variieren. Daraus ergibt sich ein Gesamtscore zwischen 32 und 224, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen.</p> <p><i>IBDQ Veränderungen ab Baseline</i></p> <p>Ausgewertet wurden Erhebungen zu Baseline sowie zu Woche 24 und Woche 52. Präsentiert werden Veränderungen ab Baseline mit Mittelwerten \pm Standardabweichung für beide Behandlungsarme, sowie Mittelwertdifferenzen inklusive 95% Konfidenzintervall.</p> <p>Den Auswertungen liegt die ITT-Population zugrunde.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADMIRE-CD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Datenerhebung wurden alle Patienten der ITT-Population herangezogen. Die Endpunkt-Operationalisierung erfolgte nach objektiven und klar definierten Kriterien. Patienten und Endpunkterheber waren bis einschließlich Woche 52 hinsichtlich der Studienarmzugehörigkeit verblindet. Es liegen deshalb keine Anhaltspunkte für eine mögliche Verzerrung vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt IBDQ Veränderungen ab Baseline für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

IBDQ Veränderungen ab Baseline

Tabelle 4-50: Ergebnisse für IBDQ Veränderungen ab Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IBDQ Veränderungen ab Baseline					
ADMIRE-CD	Darvadstrocel		Kontrolle		MWD (0,95-KI)
Zeitpunkt	n (RLQ %)	MW (SD)	n (RLQ %)	MW (SD)	
Baseline	107	174,06 (31,151)	105	169,05 (36,688)	0,000
Woche 24	99 (93)	178,30 (34,602)	94 (90)	174,66 (36,152)	0,340 (-6,587; 7,268)
Woche 52	100 (72)	176,12 (38,059)	95 (66)	172,72 (40,630)	0,721 (-6,717; 8,158)

Abkürzungen: IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MW: Arithmetischer Mittelwert, MWD: Arithmetische Mittelwertdifferenz, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall, RLQ: Rücklaufquote (bezogen auf die tatsächlich erhobenen Daten ohne Imputation), SD: Standardabweichung
Datenquelle: Studienbericht ADMIRE-CD Woche 104 (16)

Die Rücklaufquote der ausgehändigten IBDQ-Fragebögen für die Auswertung zu Woche 24 war mit $\geq 90\%$ sehr hoch, so dass vom überwiegenden Teil der Studienteilnehmer Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegen und eine valide statistische Auswertung für diesen patientenrelevanten Endpunkt möglich sind.

Für die Auswertung des IBDQ zu Woche 52 wurden im Kontroll-Arm nur 66% der ausgehändigten Fragebögen zurückerhalten, also weniger als die für eine valide statistische Auswertung erforderlichen 70%. Da im Darvadstrocel-Arm diese kritische Rücklaufquote jedoch erreicht wurde, wird an dieser Stelle dennoch eine statistische Auswertung auch für den Erhebungszeitpunkt 52 Wochen präsentiert.

Für den Endpunkt IBDQ-Gesamtscore zeigte sich zu Woche 24 und zu Woche 52 ein Vorteil für den Darvadstrocel-Arm im Vergleich zur Kontrolle. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen erreichten jedoch keine statistische Signifikanz (MWD [0,95-KI]: Woche 24, 0,340 [-6,587; 7,268]; Woche 52, 0,721 [-6,717; 8,158]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegen Ergebnisse aus einer verfahrensrelevanten Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

4.3.1.3.7 Unerwünschte Ereignisse - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ADMIRE-CD	<p>In der Studie ADMIRE-CD wurden alle Unerwünschten Ereignisse (UE) unabhängig von Intensität, Schweregrad oder möglichem Kausalzusammenhang zum zu bewertenden Arzneimittel oder der chirurgischen Prozedur erfasst.</p> <p>Ein schwerwiegendes UE ist gemäß GCP-V definiert als ein UE, das tödlich oder lebensbedrohend war, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich machte oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.</p> <p>Es wurden alle UE von der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung (informed consent form, ICF) bis Woche 52 im elektronischen Prüfbogen (electronic case report form, eCRF) erfasst. Im Zeitraum von Woche 52 bis Woche 104 wurden nur SUE im eCRF aufgezeichnet.</p> <p>UE, die vor Applikation der Studienmedikation und vor der vorbereitenden Operation auftraten (nach ICF Unterzeichnung, jedoch vor der Vorbereitungsoperation), wurden als nicht behandlungsbezogene UE erfasst (non-treatment emergent adverse events) und werden an dieser Stelle nicht dargestellt.</p> <p>UE, die im Zeitraum zwischen der vorbereitenden Operation und der Applikation der Studienmedikation auftraten, wurden als Prozedur-bezogene jedoch nicht behandlungsbezogene UE (procedure-emergent non-treatment-emergent adverse events) erfasst und werden nachfolgend dargestellt.</p> <p>Zusätzlich werden alle UE präsentiert, die nach Applikation der Studienmedikation auftraten (treatment-emergent adverse events).</p> <p>Die folgenden Kategorien Unerwünschter Ereignisse werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 24: Patienten mit Prozedur-bezogenem UE, UE, SUE und Studienabbruch aufgrund eines UE • Woche 52: Patienten mit UE, SUE und Studienabbruch aufgrund eines UE • Systemorganklassen (SOC) mit Prozedur-bezogenen UE, UE und SUE, die bei mindestens 2 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, nach MedDRA, Version 18.0 • Woche 52-104: Patienten mit SUE nach Systemorganklassen (SOC) nach MedDRA, Version 18.0 <p>Für die Analyse des Endpunktes wurde die Safety-Population herangezogen.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADMIRE-CD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Datenerhebung in der Nutzendimension Sicherheit wurden alle Patienten der Safety-Population herangezogen. Die Endpunkt-Operationalisierung erfolgte nach objektiven und klar definierten Kriterien. Patienten und Endpunkterheber waren bis einschließlich Woche 52 hinsichtlich der Studienarmzugehörigkeit verblindet. Die mittlere Nachbeobachtungszeit war mit 56,0 Wochen im Darvadstrocel-Arm und 49,7 Wochen im Kontroll-Arm vergleichbar (ADMIRE-CD Woche 104 (16), Table 14.3.1.2.1). Aufgrund der regulatorischen Anforderung, die sich aus der GCP-V ergibt, jedes im Rahmen einer klinischen Studie aufgetretene unerwünschte Ereignis unabhängig von einer möglichen Kausalität zu dokumentieren, liegen keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vor. Daher wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Patienten mit unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Prozedur-bezogene UE, UE, SUE und Studienabbruch aufgrund eines UE) bis Woche 24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit Prozedur-bezogenem UE, UE, SUE bzw. Studienabbruch aufgrund eines UE				
ADMIRE-CD (Cx601-0302)	Darvadstrocel	Kontrolle	RR (0,95-KI)	P- Wert
	N = 103	N = 102		
	n (%)	n (%)		
Patienten mit mindestens einem Prozedur-bezogenen UE	15 (14,6)	16 (15,7)	0,93 (0,49; 1,78)	0,848
Patienten mit mindestens einem UE	68 (66,0)	66 (64,7)	1,02 (0,84; 1,25)	0,884
Patienten mit mindestens einem SUE	18 (17,5)	14 (13,7)	1,27 (0,67; 2,42)	0,564
Patienten mit Studienabbruch aufgrund eines UE	5 (4,9)	6 (5,9)	0,83 (0,26; 2,62)	0,768

Abkürzungen: RR: Relatives Risiko, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall;
Datenquelle: Studienbericht ADMIRE-CD Woche 24 (35), Zusatzanalysen (37)

Prozedur-bezogene unerwünschte Ereignisse vor Applikation der Prüfmedikation wurden bei 14,6% der Patienten im Darvadstrocel-Arm und bei 15,7% der Patienten im Kontroll-Arm dokumentiert (RR [0,95-KI]: 0,93 [0,49; 1,78]; $p = 0,823$).

Unter Darvadstrocel entwickelten bis Woche 24 66,0% der Patienten ein unerwünschtes Ereignis, verglichen mit 64,7% unter Kontrolle (RR [0,95-KI]: 1,02 [0,84; 1,25]; $p = 0,884$).

Ein schwerwiegendes Ereignis trat bis Woche 24 bei 17,5% der mit Darvadstrocel behandelten Patienten auf, im Vergleich zu 13,7% im Kontroll-Arm (RR [0,95-KI]: 1,27 [0,67; 2,42]; $p = 0,564$).

Unter Darvadstrocel brachen 4,9% der Patienten die Studienteilnahme aufgrund eines UE ab, Studienabbrüche aufgrund von UE traten bei 5,9% der Patienten des Kontroll-Arms auf (RR [0,95-KI]: 0,83 [0,26; 2,62]; $p = 0,768$).

Die dargestellten Auswertungen ergaben keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE, SUE und Studienabbruch aufgrund eines UE) bis Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit UE, SUE bzw. Studienabbruch aufgrund eines UE				
ADMIRE-CD (Cx601-0302)	Darvadstrocel	Kontrolle	RR (0,95-KI)	P-Wert
	N = 103	N = 102		
	n (%)	n (%)		
Patienten mit mindestens einem UE	79 (76,7)	74 (72,5)	1,06 (0,90; 1,24)	0,524
Patienten mit mindestens einem SUE	25 (24,3)	21 (20,6)	1,18 (0,71; 1,97)	0,616
Patienten mit Studienabbruch aufgrund eines UE	9 (8,7)	9 (8,8)	0,99 (0,41; 2,39)	1

Abkürzungen: RR: Relatives Risiko, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall;
Datenquelle: Studienbericht ADMIRE-CD Woche 52 (36), Zusatzanalysen (37)

Unter Darvadstrocel entwickelten 76,7% der Patienten bis Woche 52 ein unerwünschtes Ereignis, verglichen mit 72,5% unter Kontrolle (RR [0,95-KI]: 1,05 [0,90; 1,24]; p = 0,496).

Ein schwerwiegendes Ereignis trat bis Woche 52 bei 24,3% der mit Darvadstrocel behandelten Patienten auf, im Vergleich zu 20,6% im Kontroll-Arm (RR [0,95-KI]: 1,18 [0,71; 1,97]; p = 0,528).

Unter Darvadstrocel brachen 8,7% der Patienten die Studienteilnahme aufgrund eines UE ab, Studienabbrüche aufgrund von UE traten bei 8,8% der Patienten des Kontroll-Arms auf (RR [0,95-KI]: 0,99 [0,41; 2,39]; p = 0,983).

Die dargestellten Auswertungen ergaben keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.

Nachfolgend werden die Prozedur-bezogenen unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) dargestellt, die bei mindestens zwei Studienteilnehmern in einem Arm auftraten.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für SOC mit Prozedur-bezogenen unerwünschten Ereignissen bei ≥ 2 Patienten in mindestens einem Studienarm bis zur Applikation der Studienmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit Prozedur-bezogenem unerwünschtem Ereignis (UE)				
SOC mit Prozedur-bezogenen UE bei ≥ 2 Patienten in mindestens einem Studienarm				
ADMIRE-CD	Darvadstrocel	Kontrolle	RR (0,95-KI)	P-Wert
	N = 103	N = 102		
	n (%)	n (%)		
Patienten mit mindestens einem Prozedur-bezogenen UE	15 (14,6)	16 (15,7)	0,93 (0,49; 1,78)	0,848
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	8 (7,8)	3 (2,9)	2,64 (0,72; 9,67)	0,214
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (2,9)	4 (3,9)	0,74 (0,17; 3,24)	0,721
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (2,9)	4 (3,9)	0,74 (0,17; 3,24)	0,721
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (2,9)	3 (2,9)	0,99 (0,20; 4,79)	1
Gefäßerkrankungen	1 (<1,0)	2 (2,0)	0,50 (0,05; 5,38)	0,621
Abkürzungen: RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, UE: unerwünschtes Ereignis, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall				
Datenquelle: Studienbericht ADMIRE-CD Woche 24 (35), Zusatzanalysen (37)				

Im Folgenden werden die unerwünschten Ereignisse (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) detailliert nach SOC dargestellt, die bei mindestens 2 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für SOC mit UE bei ≥ 2 Patienten in mindestens einem Studienarm bis Woche 24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Unerwünschte Ereignisse (UE) SOC mit UE bei ≥ 2 Patienten in mindestens einem Studienarm				
ADMIRE-CD	Darvadstrocel N = 103	Kontrolle N = 102	RR (0,95-KI)	P-Wert
	n (%)	n (%)		
Patienten mit mindestens einem UE	68 (66,0)	66 (74,7)	1,02 (0,84; 1,25)	0,884
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32 (31,1)	40 (39,2)	0,79 (0,54; 1,15)	0,244
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	32 (31,1)	39 (38,2)	0,81 (0,56; 1,19)	0,306
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	11 (10,7)	17 (16,7)	0,64 (0,32; 1,30)	0,229
Untersuchungen	3 (2,9)	5 (4,9)	0,59 (0,15; 2,42)	0,498
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (4,9)	6 (5,9)	0,83 (0,26; 2,62)	0,768
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (3,9)	5 (4,9)	0,79 (0,22; 2,87)	0,748
Gefäßerkrankungen	2 (1,9)	1 (1,0)	1,98 (0,18; 21,50)	1
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2 (1,9)	4 (3,9)	0,50 (0,09; 2,64)	0,445
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,0)	2 (2,0)	0,50 (0,05; 5,38)	0,621
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,9)	2 (2,0)	0,99 (0,14; 6,90)	1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (1,9)	1 (1,0)	1,98 (0,18; 21,50)	1
Abkürzungen: RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, UE: unerwünschtes Ereignis, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall; Datenquelle: Studienbericht ADMIRE-CD Woche 24 (35), Zusatzanalysen (37)				

Zu Woche 24 zeigten sich zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten Unerwünschter Ereignisse, siehe Tabelle 4-56.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für SOC mit UE bei ≥ 2 Patienten in mindestens einem Studienarm bis Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Unerwünschte Ereignisse (UE)				
SOC mit UE bei ≥ 2 Patienten in mindestens einem Studienarm				
ADMIRE-CD	Darvadstrocel	Kontrolle	RR	P-Wert
	N = 103	N = 102		
	n (%)	n (%)	(0,95-KI)	
Patienten mit mindestens einem UE	79 (76,7)	74 (72,5)	1,06 (0,90; 1,24)	0,524
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	1 (1,0)	2 (2,0)	0,50 (0,05; 5,38)	0,621
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	46 (44,7)	45 (44,1)	1,01 (0,75; 1,38)	1
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (5,8)	9 (8,8)	0,66 (0,24; 1,79)	0,436
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	44 (42,7)	46 (45,1)	0,95 (0,70; 1,29)	0,779
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (19,4)	19 (18,6)	1,04 (0,59; 1,83)	1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	16 (15,5)	18 (17,6)	0,88 (0,48; 1,63)	0,711
Untersuchungen	8 (7,8)	7 (6,9)	1,13 (0,43; 3,01)	1
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (9,7)	7 (6,9)	1,41 (0,56; 3,57)	0,614
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (5,8)	9 (8,8)	0,66 (0,24; 1,79)	0,436
Gefäßerkrankungen	5 (4,9)	2 (2,0)	2,48 (0,49; 12,47)	0,445
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3 (2,9)	5 (4,9)	0,59 (0,15; 2,42)	0,498
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (2,9)	4 (3,9)	0,74 (0,17; 3,24)	0,721
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,9)	4 (3,9)	0,50 (0,09; 2,64)	0,445
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (3,9)	2 (2,0)	1,98 (0,37; 10,58)	0,683
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (1,0)	3 (2,9)	0,33 (0,03; 3,12)	0,369
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,0)	3 (2,9)	0,33 (0,03; 3,12)	0,369
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (1,9)	2 (2,0)	0,99 (0,14; 6,90)	1

Unerwünschte Ereignisse (UE)				
SOC mit UE bei ≥ 2 Patienten in mindestens einem Studienarm				
ADMIRE-CD	Darvadstrocel	Kontrolle	RR	P-Wert
	N = 103	N = 102		
	n (%)	n (%)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	2 (1,9)	1 (1,0)	1,98 (0,18; 21,50)	1
Chirurgische und medizinische Eingriffe	2 (1,9)	3 (2,9)	0,66 (0,11; 3,87)	0,683
Augenerkrankungen	2 (1,9)	2 (2,0)	0,99 (0,14; 6,90)	1
Abkürzungen: RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, UE: unerwünschtes Ereignis, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall Datenquelle: Studienbericht ADMIRE-CD Woche 52 (36), Zusatzanalysen (37)				

Zu Woche 52 zeigten sich zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten Unerwünschter Ereignisse, Tabelle 4-57.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für SOC mit SUE bei ≥ 2 Patienten in mindestens einem Studienarm bis Woche 24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)				
SOC mit SUE bei ≥ 2 Patienten in der Studienpopulation				
ADMIRE-CD	Darvadstrocel	Kontrolle	RR	P-Wert
	N = 103	N = 102		
	n (%)	n (%)		
Patienten mit mindestens einem SUE	18 (17,5)	14 (13,7)	1,27 (0,67; 2,42)	0,564
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (10,7)	9 (8,8)	1,21 (0,52; 2,80)	0,815
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	2 (1,9)	5 (4,9)	0,40 (0,08; 2,00)	0,279
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (2,9)	0	Nicht berechnet	
Abkürzungen: RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall Datenquelle: Studienbericht ADMIRE-CD Woche 24 (35), Zusatzanalysen (37)				

Zu Woche 24 zeigten sich zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse, Tabelle 4-58.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für SOC mit SUE bei ≥ 2 Patienten in mindestens einem Studienarm bis Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)				
SOC mit SUE bei ≥ 2 Patienten in der Studienpopulation				
ADMIRE-CD	Darvadstrocel	Kontrolle	RR (0,95-KI)	P-Wert
	N = 103	N = 102		
	n (%)	n (%)		
Patienten mit mindestens einem SUE	25 (24,3)	21 (20,6)	1,18 (0,71; 1,97)	0,616
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (15,5)	10 (9,8)	1,58 (0,76; 3,32)	0,294
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	5(4,9)	8 (7,8)	0,62 (0,21; 1,83)	0,407
Gutartige, bösartige und unspezi fische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (1,0)	2 (2,0)	0,50 (0,05; 5,38)	0,621
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (2,9)	0	Nicht berechnet	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	2 (2,0)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (1,9)	0		
Abkürzungen: RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall Datenquelle: Studienbericht ADMIRE-CD Woche 52 (36), Zusatzanalysen (37)				

Zu Woche 52 zeigten sich zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse, Tabelle 4-59.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für SOC mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zwischen Woche 52 und Woche 104 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC mit Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) zwischen Woche 52 und bis Woche 104		
ADMIRE-CD	Darvadstrocel	Kontrolle
	N = 103	N = 102
	n (%)	n (%)
Patienten mit mindestens einem SUE	3 (2,9)	1 (1,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,0)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	1 (1,0)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (1,0)	1 (1,0)
Abkürzungen: SOC: Systemorganklasse, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis Datenquelle: Studienbericht ADMIRE-CD Woche 104 (16)		

Zwischen Woche 52 und Woche 104 wurden insgesamt vier SUE dokumentiert. Tabelle 4-60 zeigt deskriptiv die Systemorganklassen der dokumentierten SUE bis Woche 104.

Für keine der betrachteten Auswertungen des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse wurde ein eindeutiger Trend oder ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen identifiziert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegen Ergebnisse aus einer verfahrensrelevanten Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

4.3.1.3.8 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

4.3.1.3.9 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Darvadstrocel wird anhand der die Zulassung begründenden Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302) bestimmt. ADMIRE-CD (Cx601-0302) ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, parallelarmige, multizentrische klinische Phase 3-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Darvadstrocel im Vergleich zur Kontrollintervention untersucht. Die Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302) schließt Patienten mit komplexen perianalen Fisteln bei inaktivem oder leicht aktivem luminalen Morbus Crohn ein, die auf mindestens eine biologische oder konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte Remission, Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission, Gesamtsymptomatik (PDAI Gesamtscore), Vom Patienten berichtete Sekretbildung (PDAI Subscore), Stuhlinkontinenz, Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ) und Unerwünschte Ereignisse.

Die Ergebnisse zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten sind in Tabelle 4-61 zusammengefasst:

Tabelle 4-61: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene

Ergebnisse auf Endpunktebene [Darvadstrocel-Arm vs. Kontroll-Arm]
Remission
<i>Kombinierte Remission</i> Woche 24: 49,5% vs. 34,3%, RR [0,95-KI]: 1,44 [1,04; 2,00], p = 0,024 Woche 52: 54,2% vs. 37,1%, RR [0,95-KI]: 1,46 [1,08; 1,98], p = 0,012
<i>Klinische Remission</i> Woche 24: 53,3% vs. 41,0%, RR [0,95-KI]: 1,30 [0,97; 1,73], p = 0,064 Woche 52: 57,0% vs. 40,0%, RR [0,95-KI]: 1,43 [1,07; 1,90], p = 0,016
<i>Zeit bis zum Ansprechen</i> Woche 24: Median 6,3 vs. 11,7 Wochen, HR [0,95-KI]: 0,59 [0,43; 0,81] Woche 52: Median 6,3 vs. 11,7 Wochen, HR [0,95-KI]: 0,62 [0,45; 0,84]
<i>Zeit bis zur Klinischen Remission</i> Woche 24: Median 6,7 vs. 14,6 Wochen, HR [0,95-KI]: 0,57 [0,41; 0,79] Woche 52: Median 6,7 vs. 14,6 Wochen, HR [0,95-KI]: 0,58 [0,42; 0,80]
Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission
<i>Rezidiv-Freiheit bei Patienten nach Klinischer Remission</i> Woche 24: 45,8% vs. 26,7%, RR [0,95-KI]: 1,70 [1,18; 2,51], p = 0,0043
<i>Rezidiv-Freiheit bei Patienten nach Kombiniertes Remission</i> Woche 52: 36,5,0% vs. 18,1%, RR [0,95-KI]: 2,01 [1,25; 3,25], p = 0,0033
Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore)
<i>PDAI-Gesamtscore Veränderungen ab Baseline</i> Statistisch signifikante Gruppenunterschiede zu: Woche 6: MWD [0,95-KI]: -1,002 [-1,707; -0,296] Woche 12: MWD [0,95-KI]: -1,181 [-2,002; -0,361] Woche 18: MWD [0,95-KI]: -1,180 [-2,022; -0,338]
<i>Vollständige Symptomfreiheit (Patienten mit PDAI-Gesamtscore = 0)</i> Woche 24: 15,9% vs. 8,6%, RR [0,95-KI]: 1,86 [0,87; 4,02], p = 0,102 Woche 52: 18,7% vs. 9,5%, RR [0,95-KI]: 2,09 [1,00; 4,38], p = 0,041
Vom Patienten berichtete Sekretbildung (PDAI-Subscore)
<i>PDAI-Subscore Sekretbildung Veränderungen ab Baseline</i> Statistisch signifikante Gruppenunterschiede zu: Woche 6: MWD [0,95-KI]: -0,386 [-0,641; -0,130]

<p>Woche 18: MWD [0,95-KI]: -0,327 [-0,635; -0,019] Woche 36: MWD [0,95-KI]: -0,410 [-0,714; -0,106] Woche 52: MWD [0,95-KI]: -0,321 [-0,635; -0,007]</p> <p><i>Vollständiges Ausbleiben von Sekretbildung (PDAI-Subscore Sekretbildung = 0)</i> Baseline: 9,3% vs. 10,5%, RR [95%-KI] 0,90 [0,39; 2,06], p = 0,801 Woche 24: 44,9% vs. 31,4%, RR [0,95-KI]: 1,44 [1,01; 2,06], p = 0,039 Woche 52: 43,9% vs. 27,6%, RR [0,95-KI]: 1,61 [1,10; 2,37], p = 0,012</p> <p><i>Patienten mit Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von ≥ 1 auf 0</i> Woche 24: 36,4% vs. 24,8%, RR [0,95-KI]: 1,49 [0,98; 2,27], p = 0,058 Woche 52: 36,4% vs. 21,9%, RR [0,95-KI]: 1,70 [1,08; 2,67], p = 0,017</p>
<p>Stuhlinkontinenz</p> <p><i>Patienten mit Ereignis „Anale Inkontinenz“</i> Kein einziger Fall einer Stuhlinkontinenz dokumentiert bis Woche 24, 52 oder 104</p>
<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ-Gesamtscore)</p> <p><i>IBDQ-Gesamtscore Veränderungen ab Baseline</i> Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede zu Woche 24 und 52</p>
<p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p><i>Patienten mit mind. einem Prozedur-bezogenem UE</i> Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.</p> <p><i>Patienten mit mind. einem UE</i> Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede zu Woche 24 und 52</p> <p><i>Patienten mit mind. einem SUE</i> Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede zu Woche 24, 52 und zwischen 52 und 104</p> <p><i>Patienten mit Studienabbruch aufgrund eines UE</i> Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede zu Woche 24 und 52</p>
<p>Abkürzungen: IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, MWD: Arithmetische Mittelwertdifferenz, PDAI: Perianal Disease Activity Index, RR: Relatives Risiko, SUE: Scherwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE Unerwünschtes Ereignis</p>

Die Behandlung mit Darvadstrocel führte im Vergleich zur Kontrollintervention signifikant häufiger sowie früher zu einer Remission der Erkrankung. Der Effekt erwies sich als anhaltend (Woche 24 und Woche 52), mit einer signifikant höheren Rate für Rezidiv-Freiheit

nach vorheriger Remission. Die klinische Gesamtsymptomatik des perianal fistulierenden Morbus Crohn wird unter Darvadstrocel-Therapie signifikant verbessert. Insbesondere für die Sekretbildung wurden signifikante Ergebnisse zugunsten der Darvadstrocel-Behandlung gezeigt. Die Behandlung mit Darvadstrocel hatte keinerlei Beeinträchtigung der Sphinkterfunktion zur Folge (kein Ereignis von Stuhlinkontinenz im Verlauf der Studie). Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden numerische Vorteile der Darvadstrocel-Therapie im Vergleich zur Kontroll-Intervention beobachtet. Im Rahmen der Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302) wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei unerwünschten Ereignissen beobachtet.

Remission

Die Darvadstrocel-Therapie zeigte bzgl. des Erreichens einer kombinierten Remission zu Woche 24 und 52, sowie hinsichtlich des Eintretens einer klinischen Remission zu Woche 52 einen **statistisch signifikanten Vorteil** im Vergleich zur Kontrolle (RR [0,95-KI]: Kombinierte Remission, Woche 24, 1,44 [1,04; 2,00], $p = 0,024$, Woche 52, 1,46 [1,08; 1,98], $p = 0,012$; Klinische Remission, Woche 52, 1,43 [1,07; 1,90], $p = 0,016$). Ebenso zeigten sich sowohl für die Zeit bis zum Ansprechen als auch für die Zeit bis zur klinischen Remission zu Woche 24 und Woche 52 **statistisch signifikante Vorteile** zugunsten des Darvadstrocel-Arms im Vergleich zur Kontrolle (Zeit bis zum Ansprechen: HR [0,95-KI]: Woche 24, 0,59 [0,43; 0,81], Woche 52, 0,59 [0,43; 0,81]; Zeit bis zur klinischen Remission: Woche 24, 0,57 [0,41; 0,79], Woche 52, 0,58 [0,42; 0,80]).

Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission

Im Darvadstrocel-Arm erreichten 45,8% der Patienten eine klinische Remission mit nachfolgender Rezidivfreiheit bis Woche 24, im Kontroll-Arm erreichten das nur 26,7% der Patienten. Dies entspricht einer Differenz von 19,1% zwischen den Behandlungsarmen. Die Wahrscheinlichkeit eine klinische Remission bis Woche 24 zu erreichen und anschließend bis Woche 24 rezidivfrei zu bleiben war im Darvadstrocel-Arm 1,7-fach so hoch wie im Kontroll-Arm. Doppelt so hoch war im Darvadstrocel-Arm die Wahrscheinlichkeit, eine kombinierte Remission in Woche 24 zu erreichen und anschließend bis Woche 52 rezidivfrei zu bleiben. Hier erreichten 36,5% der Patienten eine kombinierte Remission in Woche 24 mit nachfolgender Rezidivfreiheit bis Woche 52, im Kontroll-Arm erreichten das nur 18,1% der Patienten, was einer Differenz von 18,4% zwischen den Behandlungsarmen entspricht. Für beide Endpunkte waren die Gruppenunterschiede mit p -Werten von 0,0043 bzw. 0,0033 **hoch signifikant**.

Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore)

Für den Endpunkt Gesamtsymptomatik zeigte sich zu allen Analysezeitpunkten ein Vorteil unter Darvadstrocel im Vergleich zur Kontrolle. Zu Woche 6, Woche 12, Woche 18 erwiesen sich die Vorteile der Darvadstrocel-Therapie als **statistisch signifikant** (MWD [0,95-KI]: Woche 6, -1,002 [-1,707; -0,296]; Woche 12, -1,181 [-2,002; -0,361]; Woche 18, -1,180 [-2,022; -0,338]). Die Chance, den bestmöglichen Zustand vollständiger Symptombefreiheit zu erreichen, war zu Woche 52 unter Darvadstrocel **statistisch signifikant** um 109% gegenüber dem Kontroll-Arm erhöht (RR [0,95-KI]: 2,09 [1,00, 4,38], $p = 0,041$).

Vom Patienten berichtete Sekretbildung (PDAI-Subscore)

Für den Endpunkt Vom Patienten berichtete Sekretbildung ergaben sich anhand unterschiedlicher Operationalisierungen und zu unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten **statistisch signifikante Vorteile** der Darvadstrocel-Therapie im Vergleich zur Kontrolle. Die Auswertung der Veränderungen ab Baseline je Studienarm zeigte zu allen Erhebungszeitpunkten Vorteile für den Darvadstrocel-Arm im Vergleich zur Kontrolle. Zu Woche 6, Woche 18, Woche 36 und Woche 52 erreichten diese Unterschiede statistische Signifikanz (MWD [0,95-KI]: Woche 6, -0,386 [-0,641; -0,130]; Woche 18, -0,327 [-0,635; -0,019]; Woche 36, -0,410 [-0,714; -0,106]; Woche 52, -0,321 [-0,635; -0,007]). Hinsichtlich des Erreichens eines vollständigen Ausbleibens der Sekretbildung ((PDAI-Subscore Sekretbildung = 0) wurden zu Woche 24 und zu Woche 52 **statistisch signifikante Vorteile** im Darvadstrocel-Arm im Vergleich zur Kontrolle beobachtet (RR [0,95-KI]: Woche 24, 1,44 [1,01; 2,06], p = 0,039; Woche 52, 1,61 [1,10; 2,37], p = 0,012). Für die Auswertung der Patienten mit Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von ≥ 1 auf 0 zeigte sich zu Woche 52 ein **statistisch signifikanter Vorteil** unter Darvadstrocel-Therapie (RR [0,95-KI]: Woche 52, 1,70 [1,08; 2,67], p = 0,017).

Stuhlinkontinenz

Die Behandlung mit Darvadstrocel erwies sich als sphinkterschonend; es wurde im gesamten Verlauf der Studie ADMIRE-CD **kein einziger Fall von Stuhlinkontinenz** dokumentiert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ)

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich zu allen Erhebungszeitpunkten ein **Vorteil** für eine Darvadstrocel-Therapie im Vergleich zur Kontrolle. Die Unterschiede erreichten jedoch keine statistische Signifikanz.

Unerwünschte Ereignisse

Für die betrachteten Kategorien des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse wurden **keine statistisch signifikanten Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen der Studie ADMIRE-CD identifiziert. Die Darvadstrocel-Therapie ist im Vergleich zur Kontrolle nicht mit einem vermehrten Auftreten von Unerwünschten Ereignissen verbunden.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.8.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.8.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.8.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Darvadstrocel wurde von der Europäischen Kommission als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen (2, 39); der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der die Zulassung begründenden Studien festgestellt. Die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Darvadstrocel basiert demnach auf der zulassungsbegründenden klinischen Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302). Bei der Studie ADMIRE-CD handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, parallelarmige, multizentrische klinische Phase 3-Studie des Evidenzgrads Ib, die grundsätzlich als niedrig verzerrt anzusehen ist. Es liegen keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor. Daher ist das Verzerrungspotential der Studie ADMIRE-CD als niedrig einzuschätzen.

Im Rahmen der Studie ADMIRE-CD wurden 212 Patienten in einem 1:1 Verhältnis in die Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung wurde nach begleitender Behandlung mit TNF- α -Antikörpern und/oder konventioneller immunsuppressiver Therapie stratifiziert. Mindestens zwei Wochen vor Administration der Studienmedikation unterzogen sich alle Patienten einer vorbereitenden Prozedur, die eine Untersuchung des Fistelsystems unter Anästhesie, eine Fistel-Kürettage und ggf. eine Fadenlegung beinhaltete. Die Randomisierung der Patienten wurde im Anschluss an die vorbereitende Prozedur durchgeführt. Die Applikation der Prüfmedikation erfolgte einmalig zusammen mit einer Kürettage der Fistelgänge und einer Naht der inneren Fistelöffnung(en). Eine klinische Evaluation des Fistelverschlusses wurde 6, 12, 18, 24, 36, 52, 78 und 104 Wochen nach Applikation der Prüfmedikation durchgeführt. Der primäre Endpunkt der Studie wurde 24 Wochen nach Injektion der Prüfmedikation erhoben. Follow-Up wurde erhoben von Woche 24 bis Woche 52 (1. Follow-Up) und von Woche 52 bis Woche 104 (2. Follow-Up). Im Anschluss an den Auswertungszeitpunkt zu Woche 52 erfolgte eine Entblindung der Patienten, Prüfarzte und Mitarbeiter der Studienzentren.

Gemäß statistischem Analyseplan war die klinische Studie ADMIRE-CD gepowert, um eine statistisch signifikante Überlegenheit der Darvadstrocel-Behandlung hinsichtlich des primären Endpunktes, dem Erreichen einer Kombinierten Remission zu Woche 24, zu zeigen. Alle weiteren Analysen zu den Endpunkten Remission, Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission, Auswertungen der PDAI und IBDQ Gesamtscores, sowie die Sicherheitsdaten haben explorativen Charakter. Des Weiteren wurden einzelne Analysen des PDAI-Gesamtscores sowie alle dargestellten Analysen des PDAI Subscores Sekretbildung post-hoc

für das vorliegende Verfahren der frühen Nutzenbewertung angefertigt. Auch diese post-hoc durchgeführten Analysen haben explorativen Charakter.

Die Studie wurde an 47 Zentren in Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, den Niederlanden und Spanien durchgeführt. Die Studienpopulation war hinsichtlich der demographischen und krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika, einschließlich der Vortherapien und Begleitmedikation, vergleichbar und repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Darvadstrocel ist zugelassen zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nicht aktivem/gering aktivem luminalen Morbus Crohn, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben (1).

Eine perianale Fistel ist eine Verbindung zwischen dem Analkanal oder dem Rektum und der Hautoberfläche in Anusnähe. 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 (4). 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 lumenale 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 (5-8). 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).

Über die geschilderten Risiken der rezidivierenden Abszedierung, septischer Komplikationen, iatrogener 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, 9, 10). Perianale Fisteln führen insgesamt zu einer Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Patienten (7, 11-15).

Darvadstrocel ist die erste allogene Stammzelltherapie, die spezifisch für die Behandlung von komplexen perianalen Fisteln zugelassen ist bei erwachsenen Patienten mit inaktivem/ gering aktivem lumenalem Morbus Crohn. Der wirksame Bestandteil von Darvadstrocel besteht aus expandierten, humanen, allogenen, mesenchymalen Stammzellen, die aus Fettgewebe (expanded adipose stem cells, eASC) gewonnen wurden. In präklinischen Studien wurden immunmodulatorische Effekte der Zellen in der Umgebung von pro-inflammatorischen Mediatoren gezeigt, insbesondere von Interferon- γ . Durch weitere enzymatische Mediatoren erfolgt eine Hemmung der T-Lymphozyten-Funktion und eine Steigerung der Zahl von regulatorischen T-Zellen; pro-inflammatorische Zytokine (u.a. Interferon- γ und TNF- α) werden reduziert; anti-inflammatorische Zytokine (u.a. Interleukin-10) werden gesteigert (40). Die Suspension aus lebenden Stammzellen wird präzise durch einen koloproktologischen

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.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Darvadstrocel wird anhand der pivotalen Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302) bestimmt. ADMIRE-CD ist eine randomisierte, doppelblinde, parallelarmige, kontrollierte, multizentrische, Phase-3-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Darvadstrocel im Vergleich zur Kontrollbehandlung untersucht. Die Studie schloss Patienten mit komplexen perianalen Fisteln bei inaktivem oder leicht aktivem luminalen Morbus Crohn ein, die auf mindestens eine biologische oder konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt separat für die Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte Remission, Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission, Gesamtsymptomatik (PDAI Gesamtscore), Vom Patienten selbst berichtete Sekretbildung (PDAI Subscore), Stuhlinkontinenz, Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ) und Unerwünschte Ereignisse.

Für die Nutzendimension **Morbidität** liegen die folgenden Ergebnisse vor:

Remission

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Darvadstrocel hinsichtlich des Endpunkts Remission wird als beträchtlich eingeschätzt. Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt gem. § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV vor, wenn eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erzielt wird, insbesondere durch eine Abschwächung schwerwiegender Symptome. Dies hat sich in der Studie ADMIRE-CD für den Endpunkt Remission gezeigt. Für den patientenrelevanten Endpunkt Remission liegen statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse zugunsten der Therapie mit Darvadstrocel vor.

Der Endpunkt Remission wurde im Rahmen der Studie ADMIRE-CD anhand von zwei Operationalisierungen erhoben, der Klinischen Remission und der Kombinierten Remission. Die Klinische Remission wurde definiert als Verschluss aller behandelten externen Öffnungen, die zu Baseline sezernierten, nach klinischer Beurteilung mit sanftem Fingerdruck. Die Kombinierte Remission wurde definiert als Verschluss aller behandelten externen Öffnungen, die zu Baseline sezernierten, nach klinischer Beurteilung mit sanftem Fingerdruck, und Abwesenheit von mit der Fistel assoziierten Verhalten > 2 cm, erfasst durch eine zentral und verblindet durchgeführte Auswertung des MRT-Befunds. Dieser Endpunkt ist patientenrelevant, da er unmittelbar die Morbidität abbildet, wie sie vom behandelnden Arzt in der klinischen Versorgung beurteilt wird.

Für den Endpunkt Remission der Fistel(n) ergaben sich bei unterschiedlichen Operationalisierungen bis ein Jahr nach der Stammzell-Injektion statistisch signifikante

Unterschiede zugunsten der Therapie mit Darvadstrocel im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Prozedur (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1). Unter der Therapie mit Darvadstrocel zeigte sich bzgl. des Erreichens einer Kombinierten Remission zu Woche 24 und 52, sowie hinsichtlich des Eintretens einer Klinischen Remission zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil im Vergleich zur Kontrolle. Ebenso zeigten sich für die Zeit bis zum Ansprechen und bis zur Klinischen Remission zu Woche 24 und Woche 52 statistisch signifikante Vorteile zugunsten des Darvadstrocel-Arms im Vergleich zur Kontrolle.

Tabelle 4-71: Ergebnisse zum Endpunkt Remission

Remission	Woche 24		Woche 52	
	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)
	RR (0,95-KI) p-Wert		RR (0,95-KI) p-Wert	
Kombinierte Remission	53/107 (49,5)	36/105 (34,3)	58/107 (54,2)	39/105 (37,1)
	1,44 (1,04; 2,00) 0,024		1,46 (1,08; 1,98) 0,012	
Klinische Remission	57/107 (53,3)	43/105 (41,0)	61/107 (57,0)	42/105 (40,0)
	1,30 (0,97; 1,73) 0,064		1,43 (1,07; 1,90) 0,014	
	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)
	Median (Wochen) HR (0,95-KI)		Median (Wochen) HR (0,95-KI)	
Zeit bis zum Ansprechen	89/107 (83,2)	75/105 (71,4)	90/107 (84,1)	79/105 (75,2)
	6,3	11,7	6,3	11,7
	0,59 (0,43; 0,81)		0,62 (0,45; 0,84)	
Zeit bis zur Klinischen Remission	82/107 (76,6)	62/105 (59,0)	86/107 (80,4)	69/105 (65,7)
	6,7	14,6	6,7	14,6
	0,57 (0,41; 0,79)		0,58 (0,42; 0,80)	
Datenquelle: Abschnitt 4.3.1.3.1				

Unter Behandlung mit Darvadstrocel ist die Rate der Patienten, die sich nach der einmaligen Darvadstrocel-Applikation in Klinischer Remission befinden, statistisch signifikant höher: Auch 52 Wochen nach erfolgter Behandlung mit Darvadstrocel wiesen 57% der Patienten eine klinische Remission im Sinne einer Fistelheilung auf, verglichen mit 40% bei alleiniger chirurgischer Prozedur. Die Chance, eine Klinische Remission zu erreichen, ist 24 Wochen nach der Applikation um 30% und 52 Wochen nach Applikation um 43% höher, verglichen mit der alleinigen chirurgischen Intervention.

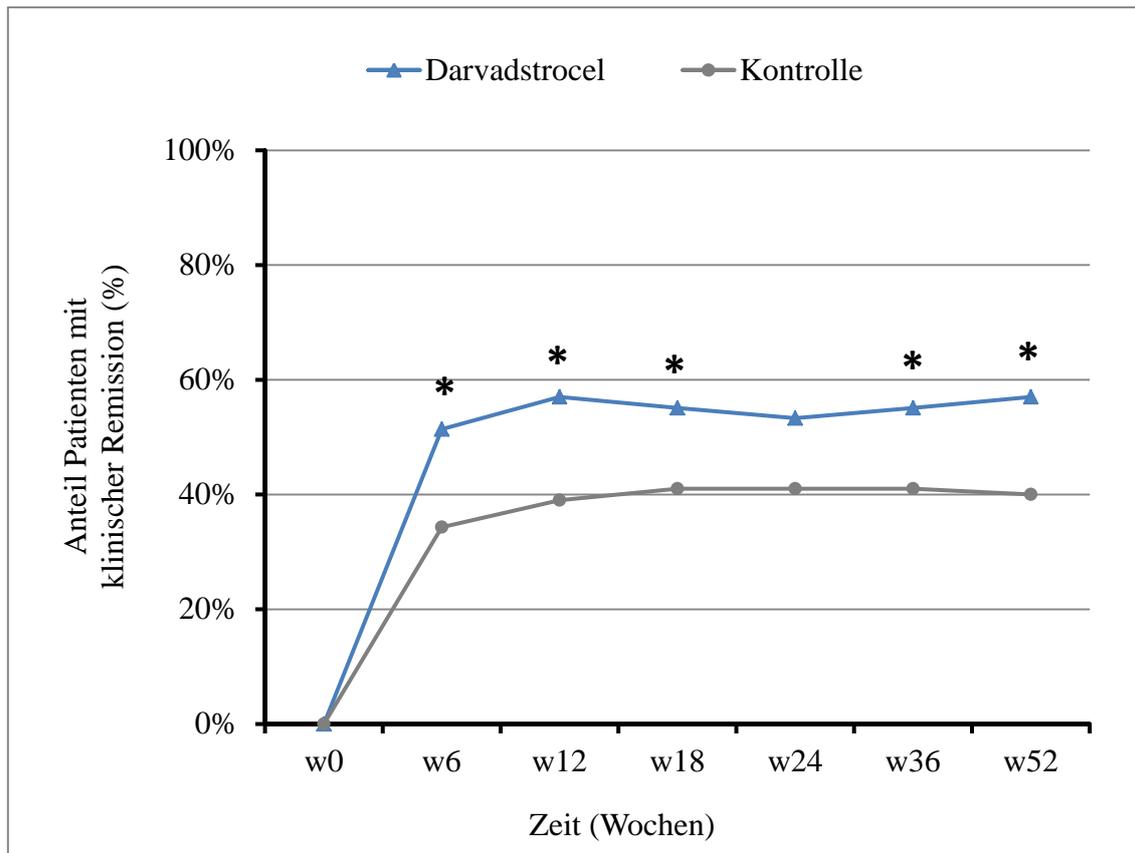


Abbildung 4-7: Anteil Patienten in Klinischer Remission je Erhebungszeitpunkt bis Woche 52.

* $p < 0,05$

Nach Applikation von Darvadstrocel erreichten 51,4% der Patienten bereits zu Woche 6 statistisch signifikant häufiger eine klinische Remission, verglichen mit 34,3% in der Kontroll-Gruppe. Der statistisch signifikante Gruppenunterschied zwischen den Behandlungsarmen blieb, mit Ausnahme von Woche 24, bis Woche 52 bestehen.

Auch für den stringenteren Endpunkt der Kombinierten Remission war die Chance, den Endpunkt zu erreichen, unter Darvadstrocel um 44% (Woche 24) bzw. 46% (Woche 52) höher als im Kontroll-Arm. Auch 52 Wochen nach erfolgter Behandlung mit Darvadstrocel erreichten 54,2% der Patienten eine Kombinierte Remission verglichen mit 37,1% im Kontroll-Arm mit alleiniger chirurgischer Prozedur.

Eine Behandlung mit Darvadstrocel führt zu einem statistisch signifikant schnelleren Wirkungseintritt: Die Zeit bis zum Ansprechen lag unter Darvadstrocel im Median bei 6,3 Wochen, während die Dauer bis zum Ansprechen bei Patienten im Kontroll-Arm bei alleiniger chirurgischer Prozedur im Median 11,7 Wochen betrug. Die mit Darvadstrocel-behandelten Patienten erfahren somit 5,4 Wochen früher eine Wirkung der Behandlung. Die Zeit bis zur Klinischen Remission betrug unter Darvadstrocel im Median 6,7 Wochen,

verglichen mit 14,6 Wochen im Kontroll-Arm bei alleiniger chirurgischer Prozedur. Die Zeit bis zum Erreichen einer Klinischen Remission wird durch die Behandlung mit Darvadstrocel somit halbiert.

Gestützt durch diese Ergebnisse wird das Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunktes Remission als beträchtlich eingeschätzt, da eine klinisch bedeutsame Abschwächung der schwerwiegenden Symptome, die zur Behandlungsbedürftigkeit der perianalen Fisteln führen, gezeigt wurde. Es wird somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV erreicht, die durch eine für die Patientinnen und Patienten spürbare und beschleunigte Linderung der Erkrankung gekennzeichnet ist.

Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Darvadstrocel hinsichtlich des Endpunktes Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission wird als beträchtlich eingeschätzt. Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt gem. § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV vor, wenn eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erzielt wird, insbesondere durch eine Abschwächung schwerwiegender Symptome. Dies hat sich in der Studie ADMIRE-CD für den Endpunkt Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission gezeigt. Für den patientenrelevanten Endpunkt Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission liegen statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse zugunsten der Therapie mit Darvadstrocel vor.

Ein Rezidiv bezeichnet die Wiedereröffnung der zuvor geheilten Fistel mit klinisch nachgewiesener aktiver Sekretbildung bzw. mit Nachweis eines Verhaltes > 2 cm im MRT. Im Rahmen der Studie ADMIRE-CD wurde die Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission anhand von zwei Operationalisierungen erhoben, der Rezidiv-Freiheit zu Woche 24 nach vorheriger Klinischer Remission und als Rezidiv-Freiheit zu Woche 52 nach vorheriger Kombiniertes Remission (in Woche 24). Der Eintritt eines Rezidivs wurde festgestellt, wenn eines der Kriterien für das Erreichen des jeweiligen Remissions-Endpunktes nicht mehr erfüllt war. Die Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission ist patientenrelevant, da dieser Endpunkt unmittelbar die Freiheit von Morbidität abbildet, wie sie vom Patienten gefühlt und vom Arzt klinisch bestätigt wird. Ein Rezidiv einer zuvor abgeheilten Fistel erfordert dieselben Maßnahmen hinsichtlich Diagnostik und Therapie wie bei der Erstmanifestation einer aktiven Fistel. Chirurgische Prozeduren zur Ausräumung von Eiteransammlungen und Drainage von Sekret gehören dabei zu den Akutmaßnahmen, die insbesondere bei Patienten mit Morbus Crohn regelhaft stationär durchgeführt werden, weshalb der Eintritt eines Rezidivs als schwerwiegendes Ereignis einzustufen ist.

Für den Endpunkt Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission zeigte sich ein statistisch signifikanter und in höchstem Maße klinisch relevanter Vorteil der Therapie mit Darvadstrocel, sowohl zu Woche 24 nach vorheriger Klinischer Remission als auch zu Woche 52 nach vorheriger Kombiniertes Remission (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Tabelle 4-72: Ergebnisse zum Endpunkt Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission

Rezidiv-Freiheit vorheriger Remission	nach	Woche 24		Woche 52	
		Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)
		RR (0,95-KI) p-Wert		RR (0,95-KI) p-Wert	
Rezidiv-Freiheit vorheriger Remission	nach Klinischer	49/107 (45,8)	28/105 (26,7)	Nicht erhoben ¹	
		1,72 (1,18; 2,51) 0,0043			
Rezidiv-Freiheit Kombinierter Remission	nach	Nicht zutreffend ²		39/107 (36,5)	19/105 (18,1)
				2,01 (1,25; 3,25) 0,0033	

Datenquelle: Abschnitt 4.3.1.3.2
¹Das Eintreten eines Rezidivs wurde zu Woche 52 basierend auf dem stringenteren Endpunkt Kombinierte Remission erhoben.
²Die Kombinierte Remission wurde erstmalig zu Woche 24 erhoben, weshalb zu diesem Zeitpunkt keine Rezidiv-Freiheit bestimmt werden konnte.

Unter Darvadstrocel erreichten 45,8% der Patienten eine klinische Remission und anschließend bis Woche 24 kein Rezidiv, verglichen mit 26,7% im Kontroll-Arm mit alleiniger chirurgischer Therapie. Die Chance, zu Woche 24 nach der einmaligen Behandlung eine geheilte Fistel aufzuweisen und kein Rezidiv zu entwickeln, wird durch die Stammzell-Injektion demnach um 70% erhöht.

Bis Woche 52 hatten nach Behandlung mit Darvadstrocel 36,5% der Patienten kein Rezidiv, bei vorheriger Kombiniertes Remission in Woche 24, verglichen mit 18,1% im Vergleichsarm mit alleiniger chirurgischer Therapie. Durch die einmalige Behandlung mit Darvadstrocel wird die Chance demnach um 100% und statistisch signifikant erhöht, bis Woche 52 von der zuvor erreichten Kombinierten Remission zu profitieren, verglichen mit der chirurgischen Prozedur ohne Stammzell-Applikation.

Unter Betrachtung der präsentierten Ergebnisse wird das Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunktes Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission als beträchtlich eingeschätzt, da infolge der Darvadstrocel-Anwendung eine bedeutsame Vermeidung von Rezidiven erreicht wird. Es wird somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV erreicht, die durch eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Vermeidung des Wiederauftretens der Erkrankung gekennzeichnet ist.

Gesamtsymptomatik (PDAI Gesamtscore)

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Darvadstrocel hinsichtlich des Endpunktes Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore) wird als gering eingeschätzt. Ein geringer Zusatznutzen liegt gem. § 5 Abs. 7 Nr. 3 AM-NutzenV vor, wenn eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens erzielt

wird, insbesondere durch eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung. Dies hat sich in der Studie ADMIRE-CD für den Endpunkt Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore) gezeigt. Für den patientenrelevanten Endpunkt Symptomatik liegen statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse zugunsten der Therapie mit Darvadstrocel vor.

Der PDAI ist ein validiertes Instrument für die Erfassung der Schwere der perianalen Erkrankung bei Morbus Crohn (18, 19). Der PDAI ist in fünf Subscores unterteilt, die spezifische Aspekte der perianalen Manifestation des Morbus Crohn erfassen: Sekretbildung, Schmerzen/Aktivitätsbeeinträchtigung, Einschränkung der sexuellen Aktivität, Art der perianalen Erkrankung und Grad der Induration. Die Subscores der PDAI werden entweder vom Patienten berichtet oder vom behandelnden Arzt erfasst: Die Patienten bewerten die Schwere Ihrer Erkrankung in den Subscores Sekretbildung, Schmerzen/Aktivitätsbeeinträchtigungen und Einschränkung sexueller Aktivität, während der Grad der Induration und die Art der perianalen Erkrankung vom behandelnden Arzt quantifiziert werden. Alle Subscores werden anhand einer 5-Punkt-Likert-Skala quantifiziert, wobei eine Punktzahl von 0 „keine Symptome“ und 4 Punkte „schwere Symptome“ bezeichnet. Der PDAI-Gesamtscore bildet die Symptomatik der perianalen Krankheitsaktivität multidimensional ab und ist direkt patientenrelevant im Sinne der frühen Nutzenbewertung. Die Rücklaufquote der ausgehändigten PDAI-Fragebögen lag im gesamten Auswertungszeitraum deutlich über 70%. Es lagen demzufolge von ausreichend vielen Studienteilnehmern Ergebnisse vor, sodass eine repräsentative Datenerhebung auf Basis des PDAI-Gesamtscores gewährleistet ist.

Für den Endpunkt Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore) ergaben sich bei unterschiedlichen Operationalisierungen bis ein Jahr nach einmaliger Applikation von Darvadstrocel statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der Therapie mit Darvadstrocel im Vergleich zur Kontrolle (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3).

Tabelle 4-73: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore)

Gesamtsymptomatik (PDAI-Gesamtscore)	Woche 24		Woche 52	
	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)
	RR (0,95-KI) p-Wert		RR (0,95-KI) p-Wert	
Vollständige Symptomfreiheit (PDAI Gesamtscore = 0)	17/107 (15,9)	9/105 (8,6)	20/107 (18,7)	10/105 (9,5)
	1,86 (0,87, 4,02) 0,102		2,09 (1,00, 4,38) 0,041	
Patienten mit PDAI Gesamtscore = 0 zu Baseline: Darvadstrocel-Arm: 1/107 (0,9%), Kontroll-Arm: 0/105 (0%)				
Abkürzungen: 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall, PDAI: Perianal Disease Activity Index, RR: Relatives Risiko Datenquelle: Abschnitt 4.3.1.3.3				

Unter der Therapie mit Darvadstrocel war die Chance, den Zustand vollständiger Symptomfreiheit zu erreichen, definiert als die bestmögliche Bewertung aller fünf PDAI

Symptom-Subskalen mit einem Punktwert = 0, um 86% (Woche 24) bzw. um 109% (Woche 52) erhöht, verglichen mit dem Kontroll-Arm. Zu Woche 52 erreichte dieser Gruppenunterschied statistische Signifikanz.

Die Auswertung der nach Baseline adjustierten Mittelwertdifferenzen des PDAI-Gesamtscores ergab zu allen Erhebungszeitpunkten einen Vorteil unter Darvadstrocel im Vergleich zur Kontrolle. Zu Woche 6, Woche 12, Woche 18 erwiesen sich die Vorteile der Therapie mit Darvadstrocel als statistisch signifikant (MWD [0,95-KI]: Woche 6, -1,002 [-1,707; -0,296]; Woche 12, -1,181 [-2,002; -0,361]; Woche 18, -1,180 [-2,022; -0,338]).

Die Vorteile der Therapie mit Darvadstrocel hinsichtlich der Symptomatik, gemessen anhand des PDAI-Gesamtscores, stellen für die betroffenen Patienten einen bedeutsamen Zusatznutzen dar. Unter Darvadstrocel verbessern sich multidimensional die Symptomatik des perianalen Fistelleidens und daraus resultierende Beeinträchtigungen. Unter Betrachtung der präsentierten Ergebnisse wird das Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunktes Gesamtsymptomatik mittels PDAI Gesamtscore als gering eingeschätzt. Es wird eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV erreicht, die durch eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Verringerung der Symptomatik der perianalen Erkrankung gekennzeichnet ist.

Vom Patienten berichtete Sekretbildung (PDAI-Subscore)

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Darvadstrocel hinsichtlich der vom Patienten berichteten Sekretbildung wird als gering eingeschätzt. Ein geringer Zusatznutzen liegt gem. § 5 Abs. 7 Nr. 3 AM-NutzenV vor, wenn eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens erzielt wird, insbesondere durch eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung. Dies hat sich in der Studie ADMIRE-CD für den Endpunkt der vom Patienten selbst berichteten Sekretbildung anhand des PDAI Subscores Sekretbildung gezeigt. Für diesen patientenrelevanten Endpunkt liegen statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse zugunsten der Therapie mit Darvadstrocel vor.

Die Absonderung von mukösem oder eitrigem Sekret oder sogar Stuhl aus dem Fistelgang stellt die Kernsymptomatik eines perianalen Fistelleidens dar. Die kontinuierliche Sekretabsonderung bedingt soziale, berufliche und sexuelle Einschränkungen, die neben der Prävention von Abszessen oder einer septischen Komplikation wesentlicher Aspekt bei der Indikationsstellung sind. Eine Reduktion oder Elimination der Sekretion stellt somit einen wesentlichen patienten- und therapielevanten Parameter in der Fistelbehandlung dar.

Der PDAI ist ein validiertes Instrument für die Erfassung der Schwere der perianalen Erkrankung bei Morbus Crohn (18, 19). Die Auswertung der PDAI-Subscores Sekretbildung erlaubt eine Bewertung der vom Patienten selbst berichteten Beeinträchtigung durch dieses Symptom und ist somit unmittelbar patientenrelevant im Sinne der frühen Nutzenbewertung. Die Rücklaufquote der ausgehändigten PDAI-Fragebögen lag im 52-wöchigen

Auswertungszeitraum deutlich über 70%, sodass eine valide statistische Auswertung dieses patientenrelevanten Endpunktes gewährleistet ist.

Für den Endpunkt der vom Patienten selbst berichteten Sekretbildung ergaben sich bei unterschiedlichen Operationalisierungen bis ein Jahr nach der Behandlung statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der Therapie mit Darvadstrocel im Vergleich zur Kontrolle (siehe Abschnitt 4.3.1.3.4).

Tabelle 4-74: Ergebnisse zum Endpunkt vom Patienten berichtete Sekretbildung (PDAI-Subscore)

Vom Patienten berichtete Sekretbildung (PDAI-Subscore)	Woche 24		Woche 52	
	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)	Darvadstrocel n/N (%)	Kontrolle n/N (%)
	RR (0,95-KI) p-Wert		RR (0,95-KI) p-Wert	
Vollständiges Ausbleiben von Sekretbildung* (PDAI Subscore = 0)	48/107 (44,9)	33/105 (31,4)	47/107 (43,9)	29/105 (27,6)
	1,44 (1,01; 2,06) 0,039		1,61 (1,10; 2,37) 0,012	
Verbesserung der berichteten Sekretbildung (PDAI \geq 1 auf 0)	39/107 (36,4)	26/105 (24,8)	39/107 (36,4)	23/105 (21,9)
	1,49 (0,98; 2,27) 0,058		1,70 (1,08; 2,67) 0,017	
*Patienten mit PDAI Gesamtscore = 0 zu Baseline: Darvadstrocel-Arm: 10/107 (9,3%), Kontroll-Arm: 11/105 (10,5%)				
Abkürzungen: 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall, PDAI: Perianal Disease Activity Index, RR: Relatives Risiko Datenquelle: Abschnitt 4.3.1.3.4				

Für den Endpunkt Vollständiges Ausbleiben von Sekretbildung (PDAI-Subscore Sekretbildung = 0) zeigte sich sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil für den Darvadstrocel-Arm im Vergleich zur Kontrolle. Zu Woche 24 wurde im Darvadstrocel-Arm eine um 44% höhere Rate derjenigen Patienten beobachtet, die hinsichtlich des Symptoms Sekretbildung den bestmöglichen Zustand, nämlich das vollständige Ausbleiben der Sekretabsonderung, berichteten. Zu Woche 52 zeigte sich sogar eine um 61% höhere Rate für ein vollständiges Ausbleiben der Sekretbildung im Darvadstrocel-Arm, verglichen mit der Kontrolle. Der Gruppenunterschied dieser Ergebnisse ist nicht nur sowohl für Woche 24 als auch für Woche 52 statistisch signifikant, sondern auch in höchstem Maße relevant für die betroffenen Patienten und die klinische Beurteilung durch den Arzt, denn das vollständige Ausbleiben der Kernsymptomatik beeinflusst wesentlich die Selbstwahrnehmung und Beeinträchtigung betroffener Patienten durch die Erkrankung.

Für den Endpunkt Patienten mit Verbesserung der vom Patienten berichteten Sekretbildung, definiert als Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von \geq 1 auf 0 zeigte sich zu Woche 24 und Woche 52 ein Vorteil für den Darvadstrocel-Arm im Vergleich zur Kontrolle. 24 Wochen nach der Applikation der Studienmedikation war die Chance, eine Verbesserung der Sekretbildung von PDAI-Subscore \geq 1 auf 0 zu erreichen, im Darvadstrocel-Arm um 49% erhöht, verglichen mit dem Kontroll-Arm. Zu Woche 52 zeigte sich statistisch signifikant eine

70% höhere Chance für die Verbesserung der selbst berichteten Sekretbildung, gemessen anhand der Verbesserung des berichteten PDAI-Subscores von ≥ 1 zu Baseline auf 0. Dieser statistisch signifikante Gruppenunterschied zu Woche 52 ist darauf zurückzuführen, dass die Anzahl der Patienten mit der berichteten Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung in Woche 52 im Darvadstrocel-Arm unverändert gegenüber Woche 24 ist, während im Kontroll-Arm zu Woche 52 weniger Patienten als zu Woche 24 diese Verbesserung berichteten.

In der Auswertung der Veränderungen der vom Patienten selbst berichtete Sekretbildung ab Baseline zeigte sich zu allen Erhebungszeitpunkten bis einschließlich Woche 52 ein Vorteil für die Darvadstrocel-Behandlung im Vergleich zur Kontrolle. Die Mittelwertdifferenzen schwankten von -0,288 (0,95-KI: -0,606; 0,030) zu Woche 24 bis -0,410 (0,95-KI: -0,714; -0,106) zu Woche 36. Für die Erhebungen zu Woche 6, Woche 18, Woche 36 und Woche 52 erreichten die Unterschiede statistische Signifikanz.

Die Vorteile der Therapie mit Darvadstrocel hinsichtlich der vom Patienten berichteten Sekretbildung, gemessen anhand des PDAI-Subscores Sekretbildung, stellen für die betroffenen Patienten einen bedeutsamen Zusatznutzen dar. Unter Darvadstrocel verbessert sich die Kernsymptomatik des perianalen Fistelleidens und bei einem signifikanten Anteil der Patienten verschwindet sie vollständig und anhaltend bis Woche 52 nach der Stammzell-Applikation. Unter Betrachtung der präsentierten Ergebnisse wird das Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunktes der vom Patienten berichteten Sekretbildung als gering eingeschätzt. Es wird eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV erreicht, die durch eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Verringerung der Symptomatik Sekretbildung gekennzeichnet ist.

Risiko für Komplikationen - Stuhlinkontinenz

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Darvadstrocel hinsichtlich des Endpunktes Stuhlinkontinenz als Komplikation des perianalen Fistelleidens ist sowohl für den Patienten als auch für den behandelnden Arzt enorm, jedoch unter Bezug auf § 5 Abs. 7 Nr. 4 AM-NutzenV auf Basis der wissenschaftlichen Daten aus der pivotalen Studie ADMIRE-CD in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht quantifizierbar.

Bei Patienten mit komplexem perianalen Fistelleiden kann als Folge der Erkrankung und aufgrund der notwendigen chirurgischen Behandlungsmaßnahmen eine Beeinträchtigung der Schließmuskelfunktion eintreten. Die primäre Therapie einer symptomatischen Analfistel beinhaltet grundsätzlich eine chirurgische Behandlung, da Spontanheilungen sehr selten sind und ein Zuwarten das Risiko einer infektiösen Komplikation bergen kann, bis hin zur Beckensepsis im Extremfall (20). „Die Operation soll die Fistel so komplett wie möglich beseitigen, die Kontinenz aber nicht gefährden. Andererseits kann die Entzündungsreaktion die Kontinenz ebenfalls beeinträchtigen. Somit ist jede Fisteloperation ein Abwägen zwischen dem Rezidivrisiko und einer potenziellen Kontinenzstörung. Bis heute gibt es kein ideales Verfahren, das diesen beiden Ansprüchen bei allen Fistelformen optimal gerecht wird.“ (20). Dabei wurden auch für chirurgische Verfahren, die den Sphinkter nicht durchtrennen und

demnach als sphinkterschonend gelten, wie z.B. für den Fistelverschluss mittels rektalem Mukosa-Verschiebelappen, Fälle von analer Inkontinenz berichtet (21).

Bei Morbus Crohn-Patienten mit perianalen Fisteln ist das Risiko einer bleibenden Sphinkterschädigung durch chirurgische Eingriffe gegenüber Patienten ohne Morbus Crohn nochmals erhöht, da aufgrund der hohen Rezidivrate der Grunderkrankung in vielen Fällen wiederholte chirurgische Eingriffe notwendig werden. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Stuhlinkontinenz und der operativen Behandlung von Analfisteln ist wissenschaftlich nachgewiesen, während allein das Vorliegen eines Morbus Crohn nicht mit einem erhöhten Auftreten einer Stuhlinkontinenz assoziiert ist (22). Daher gilt es insbesondere aufgrund der wiederholten chirurgischen Therapienotwendigkeit bei Morbus Crohn-Patienten, die Schonung der Sphinktermuskulatur bei der Wahl der geeigneten chirurgischen Therapie noch stärker im Blick zu haben (20).

Das Eintreten einer analen Inkontinenz ist eine schwerwiegende Komplikation der perianalen Erkrankung und erfordert eine chirurgische Rekonstruktion des Schließmuskels. Es ist evident, dass der Endpunkt Stuhlinkontinenz direkt patientenrelevant im Sinne der frühen Nutzenbewertung ist.

Im Rahmen der pivotalen randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, parallelarmigen, multizentrischen klinischen Phase 3-Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302) wurde bis einschließlich Woche 104 nach der Applikation der Studienmedikation kein einziger Fall einer Stuhlinkontinenz dokumentiert, definiert als jegliches nichtschwerwiegendes, schwerwiegendes oder Prozedur-bezogenes unerwünschtes Ereignis einer analen Inkontinenz (MedDRA Version 18.0, Preferred Term „Anale Inkontinenz“) zu Woche 24, 52 oder 104. Dies bestätigt, dass sowohl die vorbereitende Prozedur bestehend aus einer Kürettage der Fistelgänge und die Naht der inneren Fistelöffnung(en) als auch die intraläsionale Injektion der Stammzell-Therapie Darvadstrocel keinerlei Risiko für die Schließmuskelfunktion auch bis zwei Jahre nach der Applikation birgt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.5).

Dieses Ergebnis ist von höchster Relevanz für die Patienten im Anwendungsgebiet und stellt einen bedeutsamen Zusatznutzen gegenüber bisherigen Therapieverfahren dar. Da das Ausmaß des Zusatznutzens im vorliegenden Verfahren gegenüber dem Vergleichsarm der Studie ADMIRE-CD bestimmt wird, in dem dieselbe sphinkterschonende chirurgische Prozedur (mit Applikation einer Kochsalzlösung) angewandt wurde wie bei der Behandlung mit Darvadstrocel, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens im Sinne der AM-NutzenV für die Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.

Zusammenfassend über alle präsentierten Endpunkte in der Nutzendimension Morbidität wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Darvadstrocel als beträchtlich eingeschätzt. Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt gem. § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV vor, wenn eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierlevanten Nutzens erzielt wird,

insbesondere durch eine Abschwächung schwerwiegender Symptome oder für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Auf Basis der Ergebnisse der pivotalen Studie ADMIRE-CD erreicht der Zusatznutzen hinsichtlich der Endpunkte Remission und Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission das Ausmaß beträchtlich, hinsichtlich der Endpunkte Symptomatik mittels PDAI-Gesamtscore und der vom Patienten selbst berichteten Sekretbildung jeweils das Ausmaß gering und bezüglich des Endpunktes Stuhlinkontinenz ist das Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der wissenschaftlichen Datengrundlage nicht quantifizierbar. Das geringe Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der Symptomatik und der vom Patienten selbst berichteten Sekretbildung ist dabei maßgeblich durch die jeweilige Operationalisierung begründet, die nicht zwischen schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Symptomen unterscheidet. Jedoch konnte dargestellt werden, dass die Kernsymptomatik des perianalen Fistelleidens, die Sekretbildung, sich durch Darvadstrocel für den Patienten spürbar verbessert und sogar vollständig und über einen Zeitraum von 52 Wochen zum Abklingen gebracht werden kann. Auch kann durch die Behandlung mit Darvadstrocel das Risiko einer Stuhlinkontinenz als schwerwiegende Komplikation vollständig vermieden werden, so dass endpunktübergreifend das Ausmaß des Zusatznutzens der Darvadstrocel-Behandlung in der Nutzendimension Morbidität als beträchtlich bewertet wird: Es wird eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV erreicht, die durch eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine beschleunigte und länger anhaltende Linderung der Erkrankung, eine Vermeidung schwerwiegender Komplikationen sowie durch die für Patientinnen und Patienten spürbare Verringerung der Symptomatik gekennzeichnet ist.

Für die Nutzendimension **gesundheitsbezogene Lebensqualität** liegen die folgenden Ergebnisse vor:

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des IBDQ

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Darvadstrocel hinsichtlich des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des IBDQ, ist unter Bezug auf § 5 Abs. 7 Nr. 4 AM-NutzenV auf Basis der wissenschaftlichen Daten aus der pivotalen Studie ADMIRE-CD in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht quantifizierbar.

Die Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist von wesentlichem Interesse im Rahmen der Therapieevaluation in klinischen Studien. Insbesondere bei chronischen Erkrankungen ist die Lebensqualität der Patienten von großer Bedeutung und eine behandlungsbedingte Veränderung der Lebensqualität unmittelbar patientenrelevant.

Der IBDQ ist ein etablierter und validierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn). Der von Guyatt et al. (1989) entwickelte Fragebogen umfasst 32 Fragen, die in vier Dimensionen unterteilt sind: Darmsymptome (10 Elemente), systemische Symptome (5 Elemente), emotionale Funktion (12 Elemente) und Sozialfunktion (5 Elemente) (23). Die Antwort auf jede Frage kann

zwischen 1 (schlechteste Situation) und 7 (beste Situation) eingestuft werden. Somit ergeben sich Gesamtscores zwischen 32 und 224, wobei höhere Scores eine bessere Lebensqualität anzeigen (23, 24). Der IBDQ ist ein valides und verlässliches Bewertungsinstrument, das wichtige Veränderungen in der Lebensqualität der Patienten mit CED erfasst (41). Der Validierungsstatus des IBDQ wurde 2004 in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst (27) und 2006 für die deutsche Version bestätigt (28).

Die Bedeutung und Aussagefähigkeit des IBDQ für die Beurteilung des Einflusses einer CED auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten wurde mehrfach bestätigt. Die Änderungssensitivität des IBDQ spezifisch für das perianale Fistelleiden wurde jedoch bisher nicht untersucht. Daher kann die Aussagekraft des IBDQ hinsichtlich der spezifisch durch das Vorliegen komplexer perianaler Fisteln beeinflussten Lebensqualität von Morbus Crohn-Patienten derzeit nicht abschließend beurteilt werden und bedarf weiterer Untersuchungen.

Im Rahmen der pivotalen Studie ADMIRE-CD wurden die Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des IBDQ ab Baseline und über die Studiendauer erhoben. Die Auswertung der Mittelwertdifferenzen zwischen den Behandlungsarmen ergab dabei für alle Erhebungszeitpunkte Ergebnisse zugunsten der Therapie mit Darvadstrocel, wobei die jeweiligen Gruppenunterschiede keine statistische Signifikanz erreichten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.6).

Neben den zuvor angeführten Aspekten der unklaren Änderungssensitivität des IBDQ spezifisch für das perianale Fistelleiden ist bei der Bewertung der Aussagekraft der IBDQ-Ergebnisse aus der Studie ADMIRE-CD zu beachten, dass die luminale Aktivität des Morbus Crohn bei den eingeschlossenen Patienten in einem kontrollierten Zustand war, also eine geringe bis allenfalls moderate Entzündungslast vorlag. Es ist fraglich, ob eine Veränderung in den durch perianale Fisteln beeinflussten Aspekten des IBDQ alleine ausreicht, um die Schwelle zur statistischen Signifikanz zu überschreiten. Insbesondere bei einer kontrollierten luminalen Erkrankung ist die Aussagekraft des IBDQ in Bezug auf den Einfluss komplexer perianaler Fisteln auf die Lebensqualität von Morbus Crohn Patienten daher unklar.

Die Vorteile der Therapie mit Darvadstrocel hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeuten für die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel einen relevanten Zusatznutzen, dessen Ausmaß jedoch auf Basis der vorliegenden Daten aus der klinischen Studie ADMIRE-CD nach § 5 AM-NutzenV nicht quantifizierbar ist.

Für die Nutzendimension **Sicherheit** liegen die folgenden Ergebnisse vor:

Unerwünschte Ereignisse

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Darvadstrocel hinsichtlich der Endpunkte Prozedur-bezogene unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ist unter Bezug auf § 5

Abs. 7 Nr. 4 AM-NutzenV auf Basis der wissenschaftlichen Daten aus der pivotalen Studie ADMIRE-CD in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht quantifizierbar.

Basierend auf den dokumentierten Prozedur-bezogenen unerwünschten Ereignissen, nichtschwerwiegenden und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie den Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lässt sich in der Nutzendimension Sicherheit weder einen Zusatznutzen noch einen Schaden der Darvadstrocel-Behandlung gegenüber der Intervention im Kontrollarm ableiten. Das mit der Kontroll-Intervention (Applikation von Kochsalzlösung) vergleichbare klinische Sicherheitsprofil der Stammzell-Injektion stellt grundsätzlich einen bedeutsamen Zusatznutzen dar, dessen Ausmaß jedoch anhand der klinischen Daten aus der Studie ADMIRE-CD nicht quantifizierbar ist.

Unerwünschte Ereignisse bezeichnen einen individuell wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schaden. Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung unerwünschter Ereignisse erfolgt in klinischen Interventionsstudien standardisiert anhand der Vorgaben der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung) und ist somit validiert. Demnach ist jedes nachteilige Vorkommnis als unerwünschtes Ereignis zu dokumentieren, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Schwerwiegend ist ein unerwünschtes Ereignis, das tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat. Unerwünschte Ereignisse sind nur dann als Nebenwirkung zu benennen, wenn sie als Reaktion auf die Intervention eingestuft werden, also wenn ein ursächlicher Zusammenhang angenommen wird (GCP-V).

Unerwünschte Ereignisse können zu einer Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führen und sind direkt patientenrelevant im Sinne der frühen Nutzenbewertung.

Im Rahmen der klinischen Studie ADMIRE-CD unterschieden sich die Behandlungsarme dadurch, dass in einem Studienarm die Stammzell-Suspension Darvadstrocel intraläsional appliziert wurde und in dem anderen Arm eine Kochsalzlösung, wobei die in beiden Armen durchgeführte vorbereitende chirurgische Prozedur per Protokoll standardisiert und identisch war. Eventuell auftretende Gruppenunterschiede hinsichtlich der dokumentierten unerwünschten Ereignisse sind demnach auf die medikamentöse Komponente der Behandlung zurückzuführen, Darvadstrocel bzw. Kochsalzlösung.

Im Rahmen der klinischen Studie ADMIRE-CD wurden bis einschließlich 104 Wochen nach Applikation der Studienmedikation keine Sicherheitssignale hinsichtlich der Rate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Prozedur-bezogener unerwünschter Ereignisse oder Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse identifiziert. Für keine der betrachteten Auswertungen des Endpunktes Unerwünschte

Ereignisse wurde ein eindeutiger Trend oder ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet. Damit konnte die Sicherheit der Therapie mit Darvadstrocel für einen 2-jährigen Nachbeobachtungszeitraum nach der Anwendung bestätigt werden.

Tabelle 4-75: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (UE), Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) und Prozedur-bezogene Unerwünschte Ereignisse				
ADMIRE-CD (Cx601-0302)	Darvadstrocel	Kontrolle	RR (0,95-KI)	P-Wert
	N = 103	N = 102		
	n (%)	n (%)		
Patienten mit mindestens einem Prozedur-bezogenen UE	15 (14,6)	16 (15,7)	0,93 (0,49; 1,78)	0,848
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 24				
Patienten mit mindestens einem UE	68 (66,0)	66 (64,7)	1,02 (0,84; 1,88)	0,884
Patienten mit mindestens einem SUE	18 (17,5)	14 (13,7)	1,27 (0,67; 2,42)	0,564
Patienten mit Studienabbruch aufgrund eines UE	5 (4,9)	6 (5,9)	0,83 (0,26; 2,62)	0,768
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 52				
Patienten mit mindestens einem UE	79 (76,7)	74 (72,5)	1,06 (0,90; 1,24)	0,524
Patienten mit mindestens einem SUE	25 (24,3)	21 (20,6)	1,18 (0,71; 1,97)	0,616
Patienten mit Studienabbruch aufgrund eines UE	9 (8,7)	9 (8,8)	0,99 (0,41; 2,39)	1
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse zwischen Woche 52 und 104				
Patienten mit mindestens einem SUE	3 (2,9)	1 (1,0)	Nicht berechnet	
RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis, 0,95-KI: 0,95-Konfidenzintervall; Datenquelle: Abschnitt 4.3.1.3.7				

Für keine der betrachteten Auswertungen des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse wurde ein eindeutiger Trend oder ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 24 und Woche 52 beobachtet (für eine vollständige Darstellung der Unerwünschten Ereignisse siehe Abschnitt 4.3.1.3.7). Die Daten belegen, dass durch die Therapie mit Darvadstrocel kein zusätzlicher Schaden eintritt.

Die dargestellten Ergebnisse in der Dimension Sicherheit, die auf ein mit Kochsalzlösung vergleichbares Sicherheitsprofil der Stammzell-Therapie hindeuten, sind von hoher Relevanz für die Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel, und begründen einen wesentlichen Zusatznutzen. Die Vorteile der Therapie mit Darvadstrocel hinsichtlich des mit Kochsalzlösung vergleichbaren Sicherheitsprofils bedeuten für die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet von Darvadstrocel einen relevanten Zusatznutzen, dessen Ausmaß jedoch auf Basis der vorliegenden Daten aus der klinischen Studie ADMIRE-CD nach § 5 AM-NutzenV nicht quantifizierbar ist.

In der Gesamtschau ist das Ausmaß des Zusatznutzens aufgrund der randomisiert und doppelblind erhobenen Vorteile in jedem Fall quantifizierbar. Wegen der deutlichen Vorteile bei der Morbidität und der klinisch relevanten Ergebnisse bezüglich Stuhlinkontinenz, Lebensqualität und Sicherheit wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Darvadstrocel in der Gesamtschau als mindestens gering eingeschätzt.

Tabelle 4-76: Zusammenfassung: Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens
Remission	Beträchtlicher Zusatznutzen
Rezidiv	Beträchtlicher Zusatznutzen
Symptomatik mittels PDAI-Gesamtscore	Geringer Zusatznutzen
Von Patienten berichtete Sekretbildung (PDAI Subscore)	Geringer Zusatznutzen
Stuhlinkontinenz	Zusatznutzen nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels IBDQ	Zusatznutzen nicht quantifizierbar
Unerwünschte Ereignisse	Zusatznutzen nicht quantifizierbar
Ausmaß des Zusatznutzens über alle Endpunkte	Geringer Zusatznutzen
Abkürzungen: IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, PDAI: Perianal Disease Activity Index	

Ein geringer Zusatznutzen liegt gem. § 5 Abs. 7 Nr. 3 AM-NutzenV vor, wenn eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird. Es wurden Belege vorgelegt für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Nutzendimension Morbidität hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Remission, Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission, einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich der Symptomatik anhand des PDAI-Gesamtscores und der vom Patienten selbst berichteten Sekretbildung. Dem gegenüber stehen ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen hinsichtlich der Vermeidung von Stuhlinkontinenz als schwerwiegende Komplikation des perianalen Fistelleidens, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen in der Nutzendimension

Sicherheit. In der Gesamtschau ist das belegte Ausmaß des Zusatznutzens der Behandlung mit Darvadstrocel als mindestens gering einzuschätzen.

Aus der zulassungsrelevanten Studie ADMIRE-CD liegen umfangreiche Daten vor, die belegen, dass durch einmalige Applikation von Darvadstrocel der therapierelevante Nutzen im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV mindestens moderat und nicht nur geringfügig verbessert wird, insbesondere durch die Verringerung schwerwiegender Symptome (Endpunkte Remission und Rezidiv-Freiheit), die Verringerung nicht schwerwiegender Symptome der Erkrankung (Endpunkte Gesamtsymptomatik und vom Patienten berichtete Sekretbildung), eine für die Patientinnen und Patienten spürbare, schnellere und nachhaltigere Linderung der Erkrankung (Endpunkte Remission und Rezidiv-Freiheit), eine Vermeidung schwerwiegender Komplikationen (Endpunkt Stuhlinkontinenz), eine Vermeidung von unerwünschten Ereignissen und dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Darvadstrocel, als erste allogene Stammzelltherapie, die spezifisch für die Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit inaktivem/ gering aktivem luminalen Morbus Crohn zugelassen ist, bietet betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet die Chance auf eine dauerhafte Abheilung eines medikamentös refraktären Krankheitszustandes, unter Vermeidung von Folgeschäden, z. B. der Schädigung der Schließmuskelfunktion. Die Sicherheit der Behandlung ist für einen 2-jährigen Nachbeobachtungszeitraum belegt.

Die vorgelegten Daten belegen den geringen Zusatznutzen umfassend.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Gering

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³,

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-78: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Bezeichnung	Datenquellen
ADMIRE-CD (Cx601-0302)	A Phase III, Randomised, Double Blind, Parallel Group, Placebo Controlled, Multicentre Study to Assess Efficacy and Safety of Expanded Allogeneic Adipose-derived Stem Cells (eASC) for the Treatment of Perianal Fistulising Crohn's Disease over a Period of 24 Weeks and an Extended Follow-up Period up to 104 weeks. ADMIRE-CD Study.	Studienbericht (16, 35, 36) Zusatzanalysen (37, 38) Publikationen (29, 30) Registereinträge (31-34)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Orphan Maintenance Assessment Report - Alofisel (Expanded human allogeneic mesenchymal adult stem cells extracted from adipose tissue). 2018.
3. G-BA. Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards. 2013. 21.03.2018. Available from: <https://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/nutzenbewertung35a/anlagen>.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Misselwitz B, Schneider M. Morbus Crohn: zeitgemässe Therapie von perianalen Fisteln. 2016.
8. Singh B, Jewell D, George B. Perianal Crohn's disease. British journal of surgery. 2004;91(7):801-14.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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).
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. TIGENIX. CLINICAL STUDY REPORT - WEEK 104. A Phase III, Randomised, Double blind, Parallel Group, Placebo Controlled, Multicentre Study to Assess Efficacy and Safety of Expanded Allogeneic Adipose-derived Stem Cells (eASC) for the Treatment of

Perianal Fistulising Crohn's Disease over a Period of 24 Weeks and an Extended Follow-up Period up to 104 weeks. ADMIRE-CD study. 2017.

17. CHMP. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease - Draft. 2016.
18. G-BA. Niederschrift (Finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-011. 2017.
19. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. Journal of clinical gastroenterology. 1995;20(1):27-32.
20. Herold A. Analfisteln–ein häufiges proktologisches Krankheitsbild–Chance auf Heilung gegen das Risiko einer Kontinenzstörung abwägen. Der Klinikarzt. 2014;43(12):578-83.
21. Ommer A, Herold A, Berg E, Fürst A, Post S, Ruppert R, et al. German S3 guidelines: anal abscess and fistula (second revised version). Langenbeck's archives of surgery. 2017;402(2):191-201.
22. Norton C, Dibley LB, Bassett P. Faecal incontinence in inflammatory bowel disease: associations and effect on quality of life. Journal of Crohn's and Colitis. 2013;7(8):e302-e11.
23. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 1989;96(2):804-10.
24. Mitchell A, Guyatt G, Singer J, Irvine EJ, Goodacre R, Tompkins C, et al. Quality of life in patients with inflammatory bowel disease. Journal of clinical gastroenterology. 1988;10(3):306-10.
25. Irvine E, Feagan B, Wong C. Does self-administration of a quality of life index for inflammatory bowel disease change the results? Journal of clinical epidemiology. 1996;49(10):1177-85.
26. Irvine E, Zhou Q, Thompson A. The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: A Quality of Life Instrument for Community Physicians Managing Inflammatory Bowel Disease. American Journal of Gastroenterology. 1996;91(8).
27. Pallis A, Mouzas I, Vlachonikolis I. The inflammatory bowel disease questionnaire. A review of its national validation studies. Inflammatory bowel diseases. 2004;10(3):261-9.
28. Janke K-H, Klump B, Steder-Neukamm U, Hoffmann J, Häuser W. Validierung der Deutschen Version (Kompetenznetz „Chronisch entzündliche Darmerkrankungen“) des Inflammatory Bowel Disease Questionnaire IBDQ-D. PPM-Psychotherapie· Psychosomatik· Medizinische Psychologie. 2006;56(07):291-8.
29. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. The Lancet. 2016;388(10051):1281-90.
30. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology. 2017.
31. clinicaltrials.gov. A Phase III, Randomized, 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. 2016. 20.03.2018. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01541579>.

32. EU-CTR. 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. 2012. 20.03.2018. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006064-43.
33. WHO-ICTRP. 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. . 2017. 20.03.2018. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006064-43-DE>.
34. PharmNet.Bund. 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. . 2012. Available from: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.
35. TIGENIX. CLINICAL STUDY REPORT - WEEK 24. A Phase III, Randomised, Double blind, Parallel Group, Placebo Controlled, Multicentre Study to Assess Efficacy and Safety of Expanded Allogeneic Adipose-derived Stem Cells (eASC) for the Treatment of Perianal Fistulising Crohn's Disease over a Period of 24 Weeks and an Extended Follow-up Period up to 104 weeks. ADMIRE-CD study. 2016.
36. TIGENIX. CLINICAL STUDY REPORT - WEEK 52. A Phase III, Randomised, Double Blind, Parallel Group, Placebo Controlled, Multicentre Study to Assess Efficacy and Safety of Expanded Allogeneic Adipose-derived Stem Cells (eASC) for the Treatment of Perianal Fistulising Crohn's Disease over a Period of 24 Weeks and an Extended Follow-up Period up to 104 weeks. ADMIRE-CD Study. 2016.
37. Takeda. Zusatzanalysen - SAS. 2018.
38. Takeda. Zusatzanalysen. 2018.
39. 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.
40. Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation. Cell stem cell. 2013;13(4):392-402.
41. Irvine E. Quality of life-measurement in inflammatory bowel disease. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 1993;28(sup199):36-9.
42. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94:451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-79 (Anhang): Suchstrategie Medline – Ovid MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.03.2018	
Zeitsegment	1946 bis 02.03.2018	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (42)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	alofisel.af.	0
2	darvadstrocel.af.	0
3	cx?601.af.	2
4	cx 601.af.	0
5	exp Stem Cells/	182387
6	(stem cell* or stem?cell).af.	318428
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	335167
8	exp Crohn Disease/	35350
9	crohn*.af.	50908
10	regional enteritis.af.	873
11	enteritis regionalis.af.	77
12	enterocolitis regionalis.af.	10
13	ileitis terminalis.af.	71
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	50987
15	exp Fistula/	64688
16	fistul*.af.	109504
17	fistel*.af.	1484
18	15 or 16 or 17	109623
19	14 and 18	4206
20	7 and 19	90
21	randomi?ed controlled trial.pt.	454747
22	randomi?ed.mp.	758462
23	placebo.mp.	192895
24	21 or 22 or 23	812667
25	20 and 24	15

Tabelle 4-80 (Anhang): Suchstrategie Embase – Embase 1974 to 2018 March 01

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.03.2018	
Zeitsegment	1974 bis 01.03.2018	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (42)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	alofisel.af.	1
2	darvadstrocel.af.	0
3	cx?601.af.	9
4	cx 601.af.	1
5	exp stem cell/	306379
6	(stem cell* or stem?cell).af.	487678
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	500052
8	exp Crohn Disease/	78250
9	crohn*.af.	91746
10	regional enteritis.af.	732
11	enteritis regionalis.af.	78
12	enterocolitis regionalis.af.	13
13	ileitis terminalis.af.	61
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	91853
15	exp Fistula/	117895
16	fistul*.af.	153659
17	fistel*.af.	1630
18	15 or 16 or 17	156419
19	14 and 18	7970
20	7 and 19	225
21	random*.tw.	1273764
22	placebo*.mp.	413103
23	double-blind*.tw.	186609
24	21 or 22 or 23	1518317
25	20 and 24	47

Tabelle 4-81 (Anhang): Suchstrategie Cochrane-Datenbank

Datenbankname	Cochrane Central register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Cochrane Library Webseite http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	02.03.2018	
Zeitsegment	<ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Central Register of Controlled Trials, February 2018 (14 Publikationen identifiziert) • Cochrane Database of Systematic Reviews, March 2018 (4 Publikationen identifiziert) • Health Technology Assessment Database, October 2016 (2 Publikationen identifiziert) 	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (42)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	alofisel* or darvadstrocel* or cx 601 or cx?601 or stem cell* or stem?cell	8789
2	(alofisel* or darvadstrocel* or cx 601 or cx?601 or stem cell* or stem?cell):ti,kw,ab	8175
3	#1 or #2	8789
4	crohn* or regional enteritis or enteritis regionalis or enterocolitis regionalis or ileitis terminalis	3263
5	(crohn* or regional enteritis or enteritis regionalis or enterocolitis regionalis or ileitis terminalis):ti,kw,ab	2842
6	#4 or #5	3263
7	fistul* or fistel*	3323
8	(fistul* or fistel*):ti,kw,ab	2781
9	#7 or #8	3323
10	#6 and #9	288
11	#3 and #10	20

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-82 (Anhang): Suchstrategie clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	05.03.2018
Suchstrategie	(crohn AND (fistula OR fistulae OR fistulas)) AND (alofisel OR darvadstrocel OR cx601 OR cx 601 OR cx-601 OR stem cells OR stem-cell OR stem-cells) [Other Terms]
Treffer	23

Tabelle 4-83 (Anhang): Suchstrategie EU Clinical Trial Register

Studienregister	EU Clinical Trial Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05.03.2018
Suchstrategie	(crohn AND (fistula OR fistulae OR fistulas)) AND (alofisel OR darvadstrocel OR cx601 OR cx-601 OR stem cell OR stem cells OR stem-cell OR stem-cells)
Treffer	16

Tabelle 4-84 (Anhang): Suchstrategie WHO-ICTRP

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	05.03.2018
Suchstrategie	crohn AND (fistula OR fistulae OR fistulas) [condition] AND alofisel OR darvadstrocel OR cx601 OR cx 601 OR cx-601 OR stem cell OR stem cells OR stem-cell OR stem-cells [intervention]
Treffer	5

Tabelle 4-85 (Anhang): Suchstrategie PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	05.03.2018
Suchstrategie	?alofisel? [active substance] ODER ?darvadstrocel? [active substance] ODER ?cx601? [active substance] ODER ?cx 601? [active substance] ODER ?cx-601? [active substance] ODER ?stem cell? [active substance] ODER ?stem-cell? [active substance] ODER ?stem cells? [active substance] ODER ?stem-cells? [active substance] ODER
Treffer	21

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurde keines der im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studiennummer	Registernummer	Titel gemäß Studienregister	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT03279081	Adult Allogeneic Expanded Adipose-derived Stem Cells (eASC) for the Treatment of Complex Perianal Fistula(s) in Patients With Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03279081	A4 - keine patientenrelevante n Endpunkte berichtet / es liegen keine Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt vor
2	NCT01440699	Study of Allogenic Adipose-derived Stem Cells in Crohn's Fistula. clinicaltrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440699	A5 - falscher Studientyp
3	NCT02403232	Autologous Adipose-derived Stem Cells (ASCs) for the Treatment of Perianal Fistula in Crohn Disease: A Pilot Study. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403232	A5 - falscher Studientyp
4	NCT01011244	Safety and Efficacy Study of Autologous Cultured Adipose -Derived Stem Cells for the Crohn's Fistula. clinicaltrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01011244	A5 - falscher Studientyp
5	NCT01378390	Safety and Efficacy of Adipose-Derived Stem Cells to Treat Complex Perianal Fistulas Patients With Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2008. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01378390	A2 - falsche Intervention
6	NCT00999115	Allogenic Stem Cells Derived From Lipoaspirates for the Treatment of Recto-vaginal Fistulas Associated to Crohn`s Disease (ALOREVA). clinicaltrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00999115	A5 - falscher Studientyp
7	NCT02677350	AlloGeneic Human Mesenchymal Stem Cells (hMSC) in PATients With FistuLizing Crohn's Disease Via PERi-fistula iNjEctions (GALENE). clinicaltrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677350	A5 - falscher Studientyp
8	NCT01372969	Study to Assess the Safety and Efficacy of Expanded Allogenic Adipose-derived Stem Cells (eASCs) (Cx601), for Treatment of Complex Perianal Fistulas in Perianal Crohn's Disease.. clinicaltrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter:	A5 - falscher Studientyp

Studiennummer	Registernummer	Titel gemäß Studienregister	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01372969	
9	NCT00992485	Safety and Efficacy Study of Autologous Cultured Adipose -Derived Stem Cells for the Crohn's Fistula. clinicaltrials.gov . 2008. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00992485	A5 - falscher Studientyp
10	NCT01144962	Dose-escalating Therapeutic Study of Allogeneic Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Fistulas in Patients With Refractory Perianal Crohn's Disease. clinicaltrials.gov . 2010. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01144962	A2 - falsche Intervention
11	NCT01874015	Transplantation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell in Crohn's Disease. clinicaltrials.gov . 2013. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874015	A2 - falsche Intervention
12	NCT03220243	Stem Cell Coated Fistula Plug in Patients With Crohn's RVF. clinicaltrials.gov . 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220243	A5 - falscher Studientyp
13	NCT01915927	Stem Cell Fistula Plug in Perianal Crohn's Disease. clinicaltrials.gov . 2013. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01915927	A5 - falscher Studientyp
14	NCT01314079	Follow-up Study of Autologous Cultured Adipose-derived Stem Cells for the Crohn's Fistula. clinicaltrials.gov . 2010. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01314079	A2 - falsche Intervention
15	NCT00475410	Efficacy and Safety of Adipose Stem Cells to Treat Complex Perianal Fistulas Not Associated to Crohn's Disease. clinicaltrials.gov . 2007. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475410	A1 - falsche Patientenpopulation
16	NCT01157650	Treatment of Fistulous Crohn's Disease by Implant of Autologous Mesenchymal Stem Cells Derived From Adipose Tissue. clinicaltrials.gov . 2010. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01157650	A5 - falscher Studientyp
17	NCT03449069	Pediatric MSC-AFP Sub-study for Crohn's Fistula. clinicaltrials.gov . 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03449069	A5 - falscher Studientyp
18	NCT01314092	Clinical Trials of Autologous Cultured Adipose-derived Stem Cells (ANTG-ASC) on Complex Fistula.	A2 - falsche Intervention

Studiennummer	Registernummer	Titel gemäß Studienregister	Ausschlussgrund
		clinicaltrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01314092	
19	NCT00482092	Evaluation of PROCHYMALÂ® Adult Human Stem Cells for Treatment-resistant Moderate-to-severe Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2007. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482092	A2 - falsche Intervention
20	NCT01623453	Follow-up Study of Autologous Adipose-derived Stem Cells (ANTG-ASC) for the Complex Fistula (ANTG-ASC-211). clinicaltrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623453	A2 - falsche Intervention
21	NCT02000362	Safety and Efficacy of FURESTEM-CD Inj. in Patients With Moderately Active Crohn's Disease(CD). clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000362	A5 - falscher Studientyp
22	NCT01769755	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose-Escalation Study to Determine the Safety and Efficacy of Intravenous Infusion of Human Placenta-Derived Cells (PDA001) for the Treatment of Crohn's Disease. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769755	A2 - falsche Intervention
EU-CTR			
23	2008-004286-25	Estudio fase III, multicéntrico, simple ciego, randomizado, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de células madre expandidas derivadas de tejido adiposo autólogo (eASCs) (CX.... EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004286-25	A2 - falsche Intervention
24	2009-014775-42	Estudio prospectivo para la evaluación de la seguridad y eficacia a largo plazo de Cx401 en pacientes que hayan participado en el ensayo clínico FATT2. A prospective study for the assessment of th.... EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014775-42	A2 - falsche Intervention
25	2017-000725-12	A phase III, randomized, double blind, parallel group, placebo controlled, international, multicentre study to assess efficacy and safety of Cx601, adult allogeneic	A4 - keine patientenrelevante Endpunkte

Studiennummer	Registernummer	Titel gemäß Studienregister	Ausschlussgrund
		expanded adipose-derived stem ce.... EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000725-12	berichtet / es liegen keine Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt vor
26	2009-015680-14	Allogeneic Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Fistulas in Patients with Refractory Perianal Crohn's Disease . EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015680-14	A2 - falsche Intervention
27	2008-008285-12	PROSPECTIVE STUDY "IBDISC": Regeneration and Immunity in patients affected by IBD undergoing immunomodulatory treatment and adjuvant role of G-CSF and/or plasmapheresis (Inflammatory Bowel Disease.... EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008285-12	A2 - falsche Intervention
28	2004-002815-10	Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Trial Comparing REMICADE® (infliximab) and REMICADE® plus Azathioprine to Azathioprine in the Treatment of Patients with Crohn's Disease Nai.... EU-CTR. 2005. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002815-10	A2 - falsche Intervention
29	2010-018431-18	Prospective, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing REMICADE® (infliximab) and Placebo in the Prevention of Recurrence in Crohn's Disease Patients Undergoing Surg.... EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018431-18	A2 - falsche Intervention
30	2014-001295-65	A phase IIb, multicentre, randomised, double-blinded (DB), placebo-controlled, single-dose and parallel-group study to evaluate the efficacy and the safety of Ovasave (ovalbumin-specific autologous.... EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001295-65	A2 - falsche Intervention

Studiennummer	Registernummer	Titel gemäß Studienregister	Ausschlussgrund
		65	
31	2008-007445-31	Estudio multicéntrico fase I-IIa para evaluar la seguridad y eficacia de células madre expandidas derivadas de tejido adiposo alogénico (eASCs) (Cx601) para el tratamiento de las fístulas perianale... EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007445-31	A5 - falscher Studientyp
32	2015-002025-19	A Phase 2, Multi-Center, Open-Label Induction Trial with Extension Period to Assess Endoscopic Improvement and Changes in Intestinal and Serum Biomarkers in Patients with Moderately to Severely Act... EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002025-19	A5 - falscher Studientyp
33	2016-001956-22	A Randomized Double-blind Pharmacokinetic study of Ustekinumab in Pediatric Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001956-22	A2 - falsche Intervention
34	2006-004784-58	Effect of infliximab on inflammatory and fibrous lesions in patients with intestinal Crohn's disease. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004784-58	A2 - falsche Intervention
35	2016-003064-38	An Open-Label Multicenter Phase 1b Study of E7046 in Combination With Radiotherapy/Chemoradiotherapy (RT/CRT) in Preoperative Treatment of Subjects With Rectum Cancer . EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003064-38	A1 - falsche Patientenpopulation
36	2006-006532-21	Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin vs. capecitabine alone in locally advanced rectal cancer (PETACC-6). EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 - falsche Patientenpopulation

Studiennummer	Registernummer	Titel gemäß Studienregister	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2006-006532-21	
37	2012-004366-18	A Phase 1b Open-Label Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Golimumab, a Human anti-TNF α Antibody, in Pediatric Subjects with Moderately to Severely Active EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004366-18	A1 - falsche Patientenpopulation
WHO-ICTRP			
38	EUCTR2017-000725-12-CZ	A phase III, randomized, double blind, parallel group, placebo controlled, international, multicentre study to assess efficacy and safety of Cx601, adult allogeneic expanded adipose-derived stem cells (eASC), for the treatment of complex perianal fistula(s) in patients with Crohn's disease over a period of 24 weeks and a follow-up period up to 52 weeks. ADMIRE-CD II study.. WHO-ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000725-12-CZ	A4 - keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet / es liegen keine Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt vor
39	EUCTR2009-015680-14-NL	Allogeneic Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Fistulas in Patients with Refractory Perianal Crohn's Disease - allo bmMSCs CD fistula. WHO-ICTRP. 2010. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015680-14-NL	A2 - falsche Intervention
40	EUCTR2009-014775-42-ES	Estudio prospectivo para la evaluación de la seguridad y eficacia a largo plazo de Cx401 en pacientes que hayan participado en el ensayo clínico FATT2. A prospective study for the assessment of the long-term safety and efficacy of Cx401 in patients taking part in the FATT2 trial.. WHO-ICTRP. 2009. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014775-42-ES	A2 - falsche Intervention
41	EUCTR2008-004286-25-ES	Estudio fase III, multicéntrico, simple ciego, randomizado, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de células madre expandidas derivadas de tejido adiposo autólogo (eASCs) (CX-401) para el tratamiento de la fistula perianal compleja en la enfermedad perianal de Crohn. FATT II: Fistula	A2 - falsche Intervention

Studiennummer	Registernummer	Titel gemäß Studienregister	Ausschlussgrund
		Advanced Therapy Trial (II). Randomized, single-blind, placebo-controlled multicenter phase III study to assess the efficacy and safety of expanded autologous adipose-derived stem cells (eASCs) (CX-401), for treatment of complex perianal fistulas in Crohn's disease. FATT 2: Fistula Advanced Therapy Trial (II) - FATT II. WHO-ICTRP. 2008. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004286-25-ES	
PharmNet.Bund			
42	2017-000235-14 - 303801	A RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND, INTERVENTIONAL, MULTICENTER, PHASE I/IIA CLINICAL TRIAL TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ALLO-APZ2-PAOD FOR THE TREATMENT OF PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASE (PAOD). PharmNet.Bund. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 - falsche Intervention
43	2017-000233-31 - 303501	An interventional, single arm, multicenter, phase I/IIa clinical trial to investigate the efficacy and safety of allo-APZ2-CVU on wound healing of chronic venous ulcer (CVU).. PharmNet.Bund. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 - falsche Intervention
44	2017-000234-57 - 303401	An interventional, multicenter, single arm, phase I/IIa clinical trial to investigate the efficacy and safety of allo-APZ2-DFU on wound healing of diabetic neuropathic ulcer (DFU).. PharmNet.Bund. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 - falsche Intervention
45	2015-002929-19 - 274301	Stem Cell therapy in IschEmic Non-treatable Cardiac disease - SCIENCE - Stammzelltherapie bei ischämischer, nicht behandelbarer Herzerkrankung - SCIENCE. PharmNet.Bund. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientenpopulation
46	2014-003561-15 - 261601	Safety and Tolerance of Immunomodulating Therapy with Donor-specific Mesenchymal Stem Cells in Pediatric Living-Donor Liver Transplantation - Sicherheit und Verträglichkeit der Anwendung von Mesenchymalen Stammzellen zur immunmodulatorischen Therapie bei pädiatrischer	A1 - falsche Patientenpopulation

Studiennummer	Registernummer	Titel gemäß Studienregister	Ausschlussgrund
		Lebertransplantation durch Lebendspende. PharmNet.Bund. 2014. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
47	2014-002845-23 - 247501	Multinational, multicentre, prospective, open-label, uncontrolled clinical trial to assess the efficacy and safety of Autologous Cultivated Limbal Stem Cells Transplantation (ACLST) for restoration of corneal epithelium in patients with limbal stem cell deficiency due to ocular burns. PharmNet.Bund. 2014. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientenpopulation
48	2012-004915-30 - 191001	Treatment of severe steroid-refractory acute GvHD with mesenchymal stromal cells. A phase III, randomized double-blind multi-center HOVON study. - Behandlung schwerer steroid-refraktärer akuter Graft-versus-Host Erkrankung mit mesenchymalen Stromazellen. Eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische Phase III - HOVON Studie.. PharmNet.Bund. 2012. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientenpopulation
49	2012-001725-26 - 171301	A Phase I/II Gene Therapy trial for X-CGD with a SIN gamma retroviral vector - Phase I/II somatische Genterapiestudie zur Behandlung der X-chromosomalen septischen Granulomatose. PharmNet.Bund. 2012. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientenpopulation
50	2011-005441-13 - 162801	Evaluation of efficacy and safety of autologous MSCs combined to biomaterials to enhance bone healing in patients with delayed consolidation after long bone fracture requiring graft apposition or alternative orthobiologics.. PharmNet.Bund. 2011. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientenpopulation
51	2011-005562-38 - 161701	A multi-center phase I/II safety and feasibility study using CliniMACS TCRalpha/beta and CD19 depleted stem cell grafts from haploidentical donors for haematopoietic progenitor cell transplantation in children and adults - Multizentrische Phase-I/II-Studie zu Sicherheit und Machbarkeit der Transplantation hämatopoetischer Vorläuferzellen von mithilfe des CliniMACS-Systems TCRalpha/beta- und CD19-depletierten Stammzellpräparaten haploidentischer	A2 - falsche Intervention

Studiennummer	Registernummer	Titel gemäß Studienregister	Ausschlussgrund
		Spender bei Kindern und Erwachsenen. PharmNet.Bund. 2011. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
52	006-001641-33 - 4032976	Positronen-Emissionstomographie-gesteuerte Therapie aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome(Positron emission tomography guided therapy of aggressive non-Hodgkin's lymphomas). PharmNet.Bund. 2006. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientenpopulation
53	2010-021821-10 - 115201	Open, Randomized, Mono-centre, Two-Parallel Group Clinical Phase I/II Trial on the Evaluation of Tolerability and Efficacy of an Intravenous In-fusion of Human Bone-Marrow Derived Autologous, CD34-Negative Mesenchymal Stem Cell for the Treatment of Critical Limb Ischemia in Patients with Advanced Peripheral Arterial Occlusive Disease Subsequent to Percutaneous Transluminal Angioplasty. PharmNet.Bund. 2010. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientenpopulation
54	2010-018467-42 - 121401	Comparison between 5 - azacytidine treatment and 5 - azacytidine followed by allogeneic stem cell transplantation in elderly patients with advanced MDS according to donor availability - Vergleich zwischen alleiniger 5-Azacytidin Behandlung und 5-Azacytidin Behandlung gefolgt von allogener Stammzelltransplantation bei älteren Patienten mit fortgeschrittener MDS in Abhängigkeit von der Spenderverfügbarkeit. PharmNet.Bund. 2010. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientenpopulation
55	2008-004286-25 - 71601	Randomized, single-blind, placebo-controlled multicenter phase III study to assess the efficacy and safety of expanded autologous adipose-derived stem cells (eASCs) (CX-401), for treatment of complex perianal fistulas in Crohn's disease.FATT 2: Fistula Advanced Therapy Trial (II). PharmNet.Bund. 2008. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 - falsche Intervention
56	2008-003658-13 - 73601 - 4034520	EWING 2008 - 2008-003658-13. PharmNet.Bund. 2008. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientenpopulation

Studiennummer	Registernummer	Titel gemäß Studienregister	Ausschlussgrund
57	2008-001669-27 - 117101	A phase-III study on the value of allogeneic stem cell transplantation in poor-risk chronic lymphocytic leukemia by the German CLL Study Group (GCLLSG) and the German Cooperative Transplant Study Group (GCTSG) (GCLLSG/GCTSG CLL-X2 protocol). PharmNet.Bund. 2008. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientenpopulation
58	2007-004517-34 - 64101 - 87901	Allogeneic stem cell transplantation for children, adolescents and young adults with relapsed or refractory AMLMulti Center Therapy Concept - 2007-004517-34. PharmNet.Bund. 2007. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientenpopulation
59	2006-006404-11 - 50101	INTRAMYOCARDIAL TRANSPLANTATION OF BONE MARROW STEM CELLS FOR IMPROVEMENT OF POST-INFARCT MYOCARDIAL REGENERATION IN ADDITION TO CABG SURGERY: a controlled prospective, randomized, double blinded multicenter trial - Intramyokardiale Transplantation von Knochenmark-Stammzellen zur Verbesserung der myokardialen Regeneration nach Infarkt in Ergänzung zur Bypass-Operation. PharmNet.Bund. 2006. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientenpopulation
60	2006-003370-95 - 46001	"A Phase III multicenter, single blind, randomized, comparative, add?on clinical trial, in three parallel groups, to evaluate the efficacy and safety of a new therapy with adipose?derived autologous stem cells for the treatment of complex perianal fistulas in patients without inflammatory bowel disease" FATT I: Fistula Advanced Therapy Trial (I). PharmNet.Bund. 2006. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientenpopulation
61	2006-000393-76 - 22801	Allogenic stem cell transplantation with CD3/CD19 depleted stem cells from haploidentical related and non-related donators in pediatric patients with and without malignant systemic diseases.. PharmNet.Bund. 2006. [Zugriffsdatum: 05.03.2018]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-86 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-86 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Studienziel: Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Darvadstrocel bei der Behandlung von perianal fistulierendem Morbus Crohn.</p> <p>Primärer Endpunkt: Kombinierte Remission des perianal fistulierenden Morbus Crohn zu Woche 24, definiert als Verschluss aller behandelten externen Fistelöffnungen, die zu Baseline sezernierten, anhand klinischer Beurteilung mit sanftem Fingerdruck und der Abwesenheit von fistelassoziierten Flüssigkeitsansammlungen > 2 cm im MRT.</p> <p>Wichtige („Key“) sekundäre Endpunkte: Klinische Remission zu Woche 24, definiert als Verschluss aller behandelten externen Fistelöffnungen anhand klinischer Beurteilung mit sanftem Fingerdruck.</p> <p>Ansprechen zu Woche 24, definiert als Verschluss von mindestens 50% aller behandelten externen Fistelöffnungen, die zu Baseline sezernierten, anhand klinischer Beurteilung mit sanftem Fingerdruck.</p> <p>Statistische Hypothesen: <u>Primärer Endpunkt:</u> H₀: Kombinierte Remission nach Woche 24 im Darvadstrocel-Arm = Kombinierte Remission nach Woche 24 im Kontroll-Arm H_A: Kombinierte Remission nach Woche 24 im Darvadstrocel-Arm ≠ Kombinierte Remission nach Woche 24 im Kontroll-Arm</p> <p><u>Wichtige sekundäre Endpunkte:</u> Klinische Remission: H₀: Klinische Remission nach Woche 24 im Darvadstrocel-Arm = Klinische Remission nach Woche 24 im Kontroll-Arm H_A: Klinische Remission nach Woche 24 im Darvadstrocel-Arm ≠ Klinische Remission nach Woche 24 im Kontroll-Arm</p> <p>Ansprechen: H₀: Ansprechen nach Woche 24 im Darvadstrocel-Arm =</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ansprechen nach Woche 24 im Kontroll-Arm</p> <p>H_A: Ansprechen nach Woche 24 im Darvadstrocel-Arm ≠ Ansprechen nach Woche 24 im Kontroll-Arm</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302) ist eine randomisierte, doppelblinde, parallelarmige, kontrollierte, multizentrische, klinische Phase 3 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von fistulierendem Morbus Crohn mit Darvadstrocel im Vergleich zur Kontrollintervention.</p> <p>Die Studienteilnehmer wurden in einem 1:1 Verhältnis in die Studienarme Darvadstrocel oder Kontrolle randomisiert. Die Randomisierung verwendete die folgenden Stratifizierungsfaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Begleitende Anti-TNF-α-Behandlung (ja / nein) • Begleitende immunsuppressive Therapie (ja / nein)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Eine detaillierte Beschreibung der Änderungen der Studiendurchführung und der geplanten Analysen findet sich im Studienbericht in Abschnitt 9.8.</p> <p>Protokolländerungen</p> <p><i>Amendment 1 (31.10.2012)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein 28-wöchiger Follow-up Zeitraum hinzugefügt. Studiendauer erhöht sich von 24 auf 52 Wochen. <p><i>Amendment 2 (17.05.2013)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine für die frühe Nutzenbewertung relevanten Änderungen. <p><i>Amendment 3 (19.11.2013)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine für die frühe Nutzenbewertung relevanten Änderungen. <p><i>Amendment 4 (04.06.2014)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine für die frühe Nutzenbewertung relevanten Änderungen. <p><i>Amendment 5 (08.12.2014)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterte Follow-up Phase bis Woche 104, inklusive Auswertungszeitpunkten zu Woche 78 und 104, hinzugefügt. • Erweiterung der statistischen Analysen inklusive der Verblindungsprozeduren, von primären, sekundären und Sicherheits Endpunkten, sowie Definitionen von Datensätzen und Analyse-Untergruppen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ausschließliche Erfassung von SUE im Rahmen der Sicherheit zwischen Woche 52 und 104 <p><i>Amendment 6 (12.05.2016)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Klarifikationen zu Amendment 5. • Alle sekundären „non-key“ Endpunkte zu Woche 24, 52 und 104 werden rein deskriptiv erhoben. • Prozentsätze und Unterschiede zwischen Behandlungen werden mit 95%-Konfidenzintervallen angegeben. Die Zeit bis zur klinischen Remission und die Zeit bis zum Ansprechen werden anhand von Kaplan-Meier-Schätzern ausgewertet. Die Schätzer der HR von Darvadstrocel und Placebo anhand stratifizierter Cox Regressionen, adjustiert nach Randomisierungs-Strata, werden zusammen mit den 95%-Konfidenzintervallen berichtet. • Die Ergebnisse der immunologischen Untersuchungen werden unabhängig vom Studienbericht berichtet. <p>Änderungen des Statistischen Analyseplans (SAP)</p> <p><i>Demografie</i></p> <p>Anstelle der Altersgruppenunterteilung in ≤65, 66-75, 76-85, >85 wurden die demografischen Charakteristika der Patienten anhand folgender Unterteilung <65, 66-75, 76-85, ≥85 berichtet</p> <p><i>UE</i></p> <p>UE wurden auch als behandlungsbezogen („related“) klassifiziert, wenn die kausale Beziehung zur Studienmedikation als fehlend („missing“) oder nicht beurteilbar („not assessable“) klassifiziert wurde.</p> <p><i>ITT Population</i></p> <p>Das Protokoll gibt die Definition der mITT-Population als ITT-Definition an. Der SAP gibt die korrekte Definition als alle randomisierten Patienten, unabhängig von der Einnahme der Studienmedikation oder dem Vorliegen einer Post-Baseline Messung.</p> <p><i>Zeit bis zur kombinierten Remission</i></p> <p>Der sekundäre Endpunkt Zeit bis zur kombinierten Remission wurde nicht im Protokoll beschrieben und dem SAP hinzugefügt.</p> <p><i>Geplante Analysen</i></p> <p>Die Baseline Charakteristika und alle Sicherheits Parameter werden für die Safety Population, die ITT, mITT und die PP Population angegeben.</p> <p>Entgegen der Darstellung im Protokoll werden fehlende Werte bei der Berechnung von Prozentwerten berücksichtigt, so dass die Summe aller Werte 100% ergibt.</p> <p>Anstelle der im Protokoll beschriebenen Konfidenzintervallberechnung anhand exakter binomialer Methoden, werden stratifizierte asymptotische Wald'sche</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Konfidenzintervalle verwendet.</p> <p><i>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</i></p> <p>Außer für wichtige sekundäre wurden keine formalen Tests durchgeführt und keine p-Werte berechnet.</p> <p>Die Analyse der Endpunkte Zeit bis zur klinischen Remission, Zeit bis zum Ansprechen und Zeit bis zum Rezidiv wird anhand von Kaplan-Meier-Schätzern durchgeführt. Es werden HR inklusive und 95%-Konfidenzintervalle präsentiert.</p> <p><i>Sekundäre Sicherheitsendpunkte</i></p> <p>Es wurden keine Urinalysen durchgeführt, entsprechende Ergebnisse werden nicht präsentiert.</p> <p>Im Protokoll Amendment 5 (08.12.2014) wird festgelegt, dass die Sicherheitsbeobachtungen zwischen Woche 52 und 104 ausschließlich anhand von SUE erfolgen soll. Dementsprechend werden UE, die vor Amendment 5 zwischen Woche 52 und 104 aufgezeichnet wurden, nicht im Studienbericht dargestellt, sondern sind in Listing 16.4.6.1 dargestellt.</p> <p><i>Post Hoc Analysen</i></p> <p>Auf Anfrage des EMA wurden alle Wirksamkeitsanalysen zusätzlich mit der Safety Population durchgeführt. Die zusätzlichen Wirksamkeitsanalysen zu Woche 104 wurden aufgrund der geringen Patientenzahlen anhand von nicht imputierten Daten ausgewertet.</p> <p>Klinische Remission und Ansprechen wurden anhand der ITT, mITT und Safety Population ausgewertet.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterschriebene Einwilligungserklärung. 2. Patienten mit Morbus Crohn, deren Diagnose nach anerkannten klinischen, endoskopischen, histologischen und/oder radiologischen Kriterien mindesten 6 Monate zurückliegt. 3. Komplexe perianale Fisteln mit maximal 2 internen und maximal 3 externen Öffnungen, nach klinischer und MRT Untersuchung. Die Fisteln müssen seit mindestens 6 Wochen vor Studieneinschluss Flüssigkeit sezerniert haben. <p>Eine Fistel wurde als komplex definiert, wenn mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllt war: Fistel klassifiziert als: hohe intersphinkterische Fistel, transsphinkterische Fistel, extrasphinkterische</p>

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Fistel oder suprasphinkterische Fistel.</p> <p>b. Zwei oder mehr Gänge mit externer Öffnung.</p> <p>c. Flüssigkeitsgefüllt.</p> <p>4. Schwach- oder inaktiver luminaler Morbus Crohn mit einem Crohn's Disease Activity Index (CDAI) von ≤ 220.</p> <p>5. Patienten beider Geschlechter, ≥ 18 Jahre.</p> <p>6. Guter Allgemeinzustand nach klinischer Historie und körperlicher Untersuchung</p> <p>7. Frauen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest vorweisen (mit einer Sensitivitätsschwelle von 25 Internationalen Einheiten [IU] des hCG). Männer und Frauen mussten der Verwendung von, durch den Prüfarzt definierten, angemessenen Verhütungsmaßnahmen zustimmen.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>1. Unmittelbar therapiebedürftiger primär luminal aktiver Morbus Crohn.</p> <p>2. CDAI > 220.</p> <p>3. Zusätzlich vorliegende reкто-vaginale Fisteln.</p> <p>4. Patienten, die naiv für eine Behandlung des perianal fistulierenden Morbus Crohn sind, inklusive einer Antibiotikabehandlung.</p> <p>5. Abszess oder Flüssigkeitsansammlung > 2 cm, falls diese nicht in der Vorbereitungsbehandlung entfernt werden konnten.</p> <p>6. Mehr als 2 interne Öffnungen.</p> <p>7. Mehr als 3 externe Öffnungen.</p> <p>8. Vorliegen einer Rektal- oder Analstenose und/oder aktiven Proktitis, wenn dadurch der chirurgische Eingriff behindert werden würde.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9. Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff zur Fistelbehandlung unterzogen haben, mit Ausnahme einer Flüssigkeitsentfernung oder einer Fadenlegung.</p> <p>10. Patienten mit einem künstlichen Darmausgang.</p> <p>11. Patienten mit andauernder Steroidbehandlung oder die in den letzten 4 Wochen mit Steroiden behandelt wurden.</p> <p>12. Eingeschränkte Nierenfunktion mit Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min, Berechnet nach Cockcroft-Gault oder ein Serum-Kreatinin $\geq 1,5$ x der oberen Normgrenze (upper limit of normal, ULN)</p> <p>13. Eingeschränkte Leberfunktion definiert durch Vorliegen beider folgenden Laborparameter:</p> <p style="padding-left: 40px;">a. Bilirubin $\geq 1,5$ x ULN.</p> <p style="padding-left: 40px;">b. Apartat Aminotransferase (AST) und Alanin Aminotransferase (ALT) $\geq 2,5$ x ULN.</p> <p>14. Missbrauch von Alkohol oder einer anderen abhängig machenden Substanz in den 6 Monaten vor Einschluss in die Studie.</p> <p>15. Maligner Tumor vorhanden oder eine Vorgeschichte mit einem malignen Tumor, inklusive eines Fistelkarzinoms.</p> <p>16. Vorliegen von oder Vorgeschichte mit einem abnormalen, schweren, progressiven, unkontrollierten hepatischen, hämatologischen, gastrointestinalen (mit Ausnahme des Morbus Crohn), endokrinen, pulmonaren, kardialen, neurologischen, psychiatrischen oder zerebralen Leiden.</p> <p>17. Vererbte oder erworbene Immundefizienz.</p> <p>18. Bekannte Allergien oder Hypersensitivitäten gegen Antibiotika inklusive Penicillin, Streptomycin, Gentamycin, Aminoglykoside; Allergien oder Hypersensitivitäten gegen humanes Serumalbumin (HSA), Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM), Materialien bovinen Ursprungs, Lokalanästhetika oder Gadolinium (MRT Kontrastmittel).</p> <p>19. MRT Kontraindikation (z.B. aufgrund eines</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Herzschrittmachers, eines künstlichen Hüftgelenks oder schwerer Klaustrophobie)</p> <p>20. Schwerer chirurgischer Eingriff oder schweres Trauma in den vorangegangenen 6 Monaten.</p> <p>21. Schwangere oder stillende Frauen.</p> <p>22. Patienten, die nicht in der Lage oder willens sind, den Regelungen der Studiendurchführung nachzukommen.</p> <p>23. Patienten, die gegenwärtig oder in den 3 Monaten vor Einschluss in diese Studie, eine experimentelle Therapie erhalten haben.</p> <p>24. Patienten, die bereits eine Behandlung mit expandierten allogenen adipösen Stammzellen (eASC) erhalten haben.</p> <p>25. Patienten, die einen chirurgischen Eingriff in der Perianalregion zur Behandlung einer anderen Erkrankung als dem fistulierenden Morbus Crohn benötigen.</p> <p>26. Während des chirurgischen Eingriffs zur Darvadstrocel-Applikation verwendete Anästhesie kontraindiziert.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Principal Investigator/Coordinator: Dr. Julian Panés (Hospital Clínic de Barcelona Calle Villarroel s/n 4ª Planta. Esc 7. Servicio de Gastroenterología, 08036 Barcelona, Spanien)</p> <p>Principal Surgeon/Coordinator: Dr. Damián García-Olmo (Servicio de Cirugía General y Digestiva Hospital Universitario Fundación Jiménez-Díaz (UAM) Avda Reyes Católicos, 2., 28040 Madrid, Spanien)</p> <p>Die Studie wurde an 47 Zentren in Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, den Niederlanden und Spanien durchgeführt. In keinem Zentrum wurden mehr als 10% der Studienpopulation rekrutiert.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><i>Darvadstrocel</i> Intraläsionale Injektion einer Dosis von 120 Millionen Zellen (24 ml mit 5 Millionen Zellen/ml)</p> <p><i>Kontrolle</i> Intraläsionale Injektion von Kochsalzlösung (24 ml)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Studienmedikation wurde im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs unter Narkose appliziert. Alle Studienzentren und Chirurgen erhielten Schulungsmaterial, das die Applikationsmethode präzise beschreibt. Darvadstrocel und Kontrolle wurden mit derselben Technik appliziert.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><i>Primärer Endpunkt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombinierte Remission zu Woche 24, definiert als Verschluss aller behandelten externen Öffnungen, die zu Baseline sezernierten, nach klinischer Beurteilung mit sanftem Fingerdruck, und Abwesenheit von Flüssigkeitsansammlung > 2 cm in den behandelten Fisteln bestätigt durch zentral verblindete MRT-Auswertung zu Woche 24. <p><i>Wichtige sekundäre Endpunkte (key secondary endpoints):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission zu Woche 24, definiert als Verschluss aller behandelten externen Öffnungen, die zu Baseline sezernierten, nach klinischer Beurteilung inklusive sanftem Fingerdruck. • Ansprechen zu Woche 24, definiert als Verschluss von mindestens 50% aller behandelten externen Öffnungen, die zu Baseline sezernierten, nach klinischer Beurteilung mit sanftem Fingerdruck. <p><i>Sekundäre Endpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombinierte Remission zu Woche 52, bestätigt durch zentral verblindete MRT-Auswertung zu Woche 52. • Klinische Remission zu Woche 52. • Klinische Remission zu Woche 104. • Ansprechen zu Woche 52. • Anteil Patienten mit Kombiniertes Remission zu Woche 24 und 52; post hoc Analyse. Erhoben anstelle der Zeit bis zur Kombinierten Remission innerhalb der ersten 52 Wochen. • Anteil Patienten mit Kombiniertes Remission zu Woche 24 aber nicht zu Woche 52; post hoc Analyse. Erhoben anstelle der Zeit bis zur Kombinierten Remission innerhalb der ersten 52 Wochen. • Zeit bis zur Kombinierten Remission innerhalb der ersten 24 Wochen Beobachtungszeit, definiert als Zeit von der Behandlung bis zum ersten Tag an dem alle behandelten externen Öffnungen, die zu Baseline sezernierten, nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>klinischer Beurteilung inklusive sanften Fingerdrucks verschlossen sind, bestätigt durch eine zentral verblindete MRT-Auswertung zu Woche 24.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Kombinierten Remission innerhalb der ersten 52 Wochen Beobachtungszeit, bestätigt durch eine zentral verblindete MRT-Auswertung zu Woche 52. Dieser Endpunkt wurde nicht wie im SAP geplant erhoben. Da der therapeutische Effekt von Darvadstrocel bereits zu Woche 24 beobachtbar sein sollte, ist das Auftreten einer Kombinierten Remission zu Woche 52, jedoch nicht zu Woche 24, eher einer spontanen Abheilung oder dem Effekt einer möglichen Begleitbehandlung zuzuschreiben. Aus diesem Grund wird abweichend von der ursprünglich geplanten Analyse der Prozentsatz der Patienten, die eine Kombinierte Remission zu Woche 24 und Woche 52 erreichten, sowie der Prozentsatz der Patienten, die eine Kombinierte Remission zu Woche 24, aber nicht zu Woche 52 erreichten, dargestellt. • Zeit bis zur Klinischen Remission innerhalb der ersten 24 Wochen Beobachtungszeit, definiert als die Zeit von der Behandlung bis zum Tag an dem die Kriterien für eine Klinische Remission erfüllt werden. • Zeit bis zur Klinischen Remission innerhalb der ersten 52 Wochen Beobachtungszeit. • Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der ersten 24 Wochen Beobachtungszeit, definiert als die Zeit von der Behandlung bis zum Tag an dem die Kriterien für ein Ansprechen erfüllt werden. • Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der ersten 52 Wochen Beobachtungszeit. • Rezidiv zu Woche 24, definiert als Wiedereröffnung einer behandelten externen Öffnung mit aktiver Sezernierung nach klinischer Beurteilung oder die Entstehung einer Flüssigkeitsansammlung > 2 cm in den behandelten Perianalfisteln bestätigt durch zentral verblindete MRT-Auswertung zu Woche 24. Der Endpunkt wird nur bei Patienten erhoben, die eine Klinische Remission vor der 24. Woche Beobachtungszeit erreicht haben. • Rezidiv zu Woche 52, definiert als Wiedereröffnung einer behandelten externen Öffnung mit aktiver Sezernierung nach klinischer Beurteilung oder die Entstehung einer Flüssigkeitsansammlung > 2 cm einer behandelten Perianalfistel bestätigt durch zentral verblindete MRT-Auswertung zu Woche 52. Der Endpunkt wird nur bei Patienten erhoben, die eine Kombinierte Remission zu Woche 24 erreicht haben. • Rezidiv zu Woche 104, definiert als Wiedereröffnung einer behandelten externen Öffnung mit aktiver

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sezernierung nach klinischer Beurteilung. Der Endpunkt wird nur bei Patienten erhoben, die eine Kombinierte Remission zu Woche 52 erreicht haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Rezidivierung zu Woche 24, definiert als Zeit vom Erreichen einer Klinischen Remission bis zur Wiedereröffnung einer behandelten externen Öffnung mit aktiver Sezernierung nach klinischer Beurteilung oder die Entstehung einer Flüssigkeitsansammlung > 2 cm in einer behandelten Perianalfistel bestätigt durch zentral verblindete MRT-Auswertung zu Woche 24. Der Endpunkt wird nur bei Patienten erhoben, die eine Klinische Remission vor der 24. Woche Beobachtungszeit erreicht haben. • Zeit bis zur Rezidivierung zu Woche 52, definiert als Zeit vom Erreichen einer Kombinierten Remission bis zur Wiedereröffnung einer behandelten externen Öffnung mit aktiver Sezernierung nach klinischer Beurteilung die Entstehung einer Flüssigkeitsansammlung > 2 cm in einer behandelten Perianalfistel bestätigt durch zentral verblindete MRT-Auswertung zu Woche 52. Der Endpunkt wird nur bei Patienten erhoben, die eine Kombinierte Remission zu Woche 24 erreicht haben. • Zeit bis zur Rezidivierung zu Woche 104, definiert als Zeit vom Erreichen einer Kombinierten Remission bis zur Wiedereröffnung einer behandelten externen Öffnung mit aktiver Sezernierung nach klinischer Beurteilung. Der Endpunkt wird nur bei Patienten erhoben, die eine Kombinierte Remission zu Woche 52 erreicht haben. • Evaluation der Schwere des perianalen Morbus Crohn anhand des Perianal Disease Activity Index (PDAI) bis Woche 24. • PDAI bis Woche 52. • PDAI bis Woche 104. • Evaluation der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des IBDQ bis Woche 24. • IBDQ bis Woche 52. • IBDQ bis Woche 104. • Evaluation der Krankheitsaktivität anhand des Crohn's Disease Activity Index (CDAI) bis Woche 24. • CDAI bis Woche 52. • CDAI bis Woche 104. • Van Assche Score bis Woche 24. • Van Assche Score bis Woche 52. • Unerwünschte Ereignisse, kodiert nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		18).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Das Originalprotokoll (Version 1.0, 13.12.2011) wurde durch 6 Amendments erweitert, die neben rein administrativen und stilistischen Überarbeitungen, die folgenden Änderungen beinhalteten:</p> <p>Protokoll Amendment 1 (Version 2.0, 31.10.2012):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung einer 28-wöchigen Follow-up Phase, um eine bessere Erfassung der Wirksamkeit und Sicherheit über einen längeren Zeitraum zu gewährleisten. Die Studiendauer wurde von 24 auf 52 erhöht. <p>Protokoll Amendment 2 (Version 3.0, 17.05.2013):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche immunologische Untersuchung der zu Visite 0, 2, 6, sowie der Studienabbruchvisite (falls zutreffend) entnommenen Blutproben, um eine mögliche Alloreaktivität zu untersuchen. Weiterhin wurde die Visitenprozedur und der Ablauf der Informed Consent Erfassung angepasst. <p>Protokoll Amendment 3 (Version 4.0, 19.11.2013):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine für die Zielkriterien relevanten Änderungen. <p>Protokoll Amendment 4 (Version 5.0, 04.07.2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine für die Zielkriterien relevanten Änderungen. <p>Protokoll Amendment 5 (Version 6.0, 08.12.2014)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung der Follow-up Phase auf eine Gesamtdauer von 104 Wochen, um Langzeituntersuchungen der Wirksamkeit, sowie der klinischen und immunologischen Sicherheit zu ermöglichen. Im Rahmen der Erweiterung wurden zusätzliche Untersuchungen zu Woche 78 und 104 ins Studienprotokoll aufgenommen. Die Immunologischen Daten werden in einem separaten Studienbericht dargestellt. <p>Protokoll Amendment 6 (Version 7.0, 12.05.2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle sekundären „non-key“ Endpunkte zu Woche 24, 52 und 104 werden rein deskriptiv erhoben. <p>Neben den Protokoll Amendments wurden folgende Analysen abweichend von dem im SAP beschriebenen Vorgehen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Darstellung der Demographie: Der SAP beschreibt eine Darstellung anhand des ungebinnten und des gebinnten Alters. Es wurde nur eine Beschreibung unter Verwendung der folgenden Bins durchgeführt: ≤65, 66-75, 76-85, >85. • Kausalitätsbeziehung der UE zur Prüfsubstanz: Während der Analyse wurden „behandlungsbezogene UE (related AE)“ neu definiert und beinhalteten nach der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Reklassifizierung alle UE mit einer fehlenden oder nicht bewertbaren Kausalitätsbeziehung zur Prüfsubstanz.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT-Population: Im Studienprotokoll wird die ITT-Population als alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine post-Baseline Wirksamkeitsmessung vorliegt, definiert. Dies ist jedoch die Definition der mITT-Population. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig vom Erhalt der Studienmedikation und Erhebung von post-Baseline Wirksamkeitsparametern. • Datenanalysen: Abweichend von der Beschreibung im Studienprotokoll wurden fehlende Werte mit in die Prozentberechnung einbezogen, um eine Gesamtsumme von 100% zu erhalten. <p>Abweichend von den Angaben im Protokoll wurden die Konfidenzintervalle nach Wald berechnet, um eine größere Nähe zu den Konfidenzintervallen nach Cochran-Mantel-Haenszel zu erreichen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: Formale Testung und p-Wert Berechnung zu Woche 52 wurde nur für die „wichtigsten sekundären Endpunkte“ (key secondary endpoints), sowie die Kombinierte Remission, die Klinische Remission und das Ansprechen für die Ergebnisse der Woche 52 durchgeführt. <p>Abweichend vom Protokoll wird die Zeit bis zur Klinischen Remission, die Zeit bis zum Ansprechen und die Zeit bis zur Rezidivierung anhand von Kaplan-Meier-Schätzungen dargestellt. Die Schätzung des Hazard Ratios von Darvadstrocel zu Kontrolle wird mit einer stratifizierten Cox Regression (Adjustierung anhand der Randomisierungsstrata) zusammen mit dem 95% Konfidenzintervall dargestellt.</p> <p>Die Auswertung des Endpunktes Kombinierte Remission zu Woche 52 wurde abweichend vom SAP durchgeführt, weil davon ausgegangen wird, dass der therapeutische Effekt von Darvadstrocel bereits zu Woche 24 sichtbar ist und dass Kombinierte Remissionen, die zu Woche 52, aber nicht zu Woche 24 auftreten, unabhängig von der Darvadstrocel-Behandlung auftreten. Deshalb wird der Anteil der Patienten mit einer Kombinierten Remission zu Woche 24 und 52, sowie der Anteil der Patienten mit einer Kombinierten Remission zu Woche 24, aber nicht zu Woche 52 dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urin-Analyse: Es wurden keine Urinproben genommen und dementsprechend wurden keine Urinalysen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Post-hoc Analysen: Auf Anfrage der EMA wurden die folgenden post-hoc Analysen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle Wirksamkeitsanalysen wurden zusätzlich in der Safety-Population durchgeführt. ○ Klinische Remission und Ansprechen wurden zusätzlich als konsekutives Auftreten zu Woche 18 und Woche 24 in der ITT, mITT und Safety-Population ausgewertet. ○ P-Wert Berechnung für die Unterschiede des Anteils Patienten, die eine Kombinierte Remission, eine Klinische Remission und Ansprechen erreichten wurde zu Woche 52 anhand desselben statistischen Modells berechnet, das auch für die Berechnung zu Woche 24 verwendet wurde. ○ Das Relative Risiko wurde für die Kombinierte Remission, die Klinische Remission und das Ansprechen zu Woche 24 und Woche 52.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlberechnung wurde auf Grundlage der Annahme eines 25% Unterschiedes der Remissionsraten zwischen den Studienarmen durchgeführt. Unter Berücksichtigung vorläufiger Ergebnisse einer Phase II Studie zu Darvadstrocel, wurden die Erwartungswerte der Remissionsraten symmetrisch um 50% gewählt: 62,5% Ansprechrate im Darvadstrocel-Arm und 37,5% Ansprechrate im Kontroll-Arm.</p> <p>Daraus resultierte eine geplante Stichprobengröße von 278 Patienten zur Screening Visite, was bei einer Ausschlussrate von 25% zu etwa 208 Studieneinschlüssen mit 104 Patienten pro Behandlungsarm führen sollte. Diese Stichprobengröße wurde als ausreichend bewertet, um einen Unterschied von mindestens 25% in der Remissionsrate mit einem Alphafehler von 0,025 und einem Betafehler von 0,2 (Power 80%) bei einer Studienabbruchrate von maximal 20% zu erfassen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es waren keine Zwischenanalysen geplant. Datenerhebungen zu Wirksamkeitsendpunkten und zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität Wirksamkeitsendpunkten wurden 24, 52 und 104 Wochen nach der Behandlung durchgeführt. Die primäre Analyse wird nach 24 Wochen durchgeführt, die Auswertungen zu Woche 52 und 104 sind Follow-up Analysen.</p> <p>Die Studie kann unter anderem bei Vorliegen der folgenden Sachverhalte abgebrochen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate oder Schwere von UE, die ein potenzielles Gesundheitsrisiko implizieren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ungenügende oder zu langsame Patientenrekrutierung • Abweichung vom Studienprotokoll durch die Prüfarzte oder nicht-Einhaltung regulatorischer Richtlinien bei der Studiendurchführung • Weitere ethische oder medizinische Gründe
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Patienten werden den Behandlungsarmen anhand einer vorgefertigten Randomisierungsliste zugewiesen, die von der Abteilung für Biostatistik von Nuvisan Pharma Services erstellt wurde. Es wurde eine nach folgenden Parametern stratifizierte Zuweisung verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Begleitende Anti-TNF-α-Behandlung (ja/nein) • Begleitende Behandlung mit Immunsuppressiva (ja/nein)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Stratifizierungsparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Begleitende Anti-TNF-α-Behandlung (ja/nein) • Begleitende Behandlung mit Immunsuppressiva (ja/nein)
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Ein spezifischer, vom Sponsor standardisierter Verblindungsplan wurde an jedem Studienzentrum zur Verfügung gestellt. Sowohl Zentrum als auch Sponsor mussten dem Plan zustimmen und ihn unterzeichnen, bevor Patienten an den jeweiligen Zentren in die Studie eingeschlossen werden konnten.</p> <p>Die Zellsuspension ist visuell von der Kochsalzlösung zu unterscheiden. Um die doppelte Verblindung zu gewährleisten, wurde die Operation von einem anderen Studienarzt durchgeführt als die Untersuchungen der Fistel(n) im Studienverlauf. Den Operateuren war es nicht gestattet Informationen über die Art der Prüfsubstanz an die untersuchenden Prüfarzte weiterzugeben. Auf diese Weise war die Verblindung des untersuchenden Prüfarztes gewährleistet. Um den untersuchenden Prüfarzten die Identifikation der behandelte(n) Fistel(n) zu ermöglichen, fertigten die Operateure eine Zeichnung an, auf der die behandelten Fistel(n) markiert waren. Operateure, die die Injektion der Prüfsubstanz für einen gegebenen Patienten durchgeführt haben, war es nicht gestattet in irgend einer Form an einer klinischen Untersuchung dieses Patienten teilzunehmen.</p> <p>Die untersuchenden Prüfarzte blieben bis zum Woche 52 CSR verblindet. Der Sponsor wurde nach der primären Wirksamkeitsanalyse zu Woche 24 entblindet. Die Art der Prüfsubstanz, die die einzelnen Patienten erhalten haben wurde für das Zentrumspersonal und die Patienten nach der Fertigstellung des Woche 52 CSRs entblindet.</p>
10	Randomisierung, Durchführung	Randomisierungsliste erstellt von der Abteilung für Biostatistik von Nuvisan Pharma Services.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Verblindet b) Nicht verblindet c) Verblindet</p> <p>Die Patienten waren verblindet. Die Prüfsubstanz war optisch von dem Kontrollpräparat zu unterscheiden, daher war eine Verblindung des Operators nicht durchführbar. Das doppelblinde Studiendesign wurde aufrechterhalten, indem der Operator nicht an der Evaluation des Krankheitsverlaufs beteiligt war und keine Informationen bzgl. der Identität der Studienmedikation an den verblindeten evaluierenden Prüfärzten und die Mitarbeiter des Studienzentrums weitergegeben wurde.</p> <p>Prüfärzte, Patienten und Mitarbeiter der Studienzentren verblieben bis zur Woche 52 Auswertung verblindet. Nach Erstellung des Woche 52 CSR werden Prüfärzte, Patienten und Mitarbeiter der Studienzentren entblindet.</p> <p>MRT Auswertungen wurden von einem verblindeten, zentralen Labor durchgeführt.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verum und Kontrolle waren optisch und hinsichtlich der Flüssigkeitskonsistenz voneinander zu unterscheiden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für stetige Variablen werden die Anzahl Beobachtungen (n), der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median, Minimal- und Maximalwert, sowie das erste und dritte Quantil berichtet. Für kategoriale Variablen werden absolute und relative Frequenzen (Prozentwerte) berichtet. Die Prozentwerte werden anhand der Gesamtpatientenzahl der Behandlungsarme berechnet. 95%-Konfidenzintervalle werden dargestellt, sofern angemessen.</p> <p>Hypothesentestung für das primäre Zielkriterium wird mit einem zweiseitigen Alphafehler Signifikanzniveau von 0,025</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>durchgeführt.</p> <p>Hypothesentestung der wichtigsten sekundären Zielkriterien (key secondary endpoints) wird anhand eines Signifikanzniveaus von 0,05 durchgeführt.</p> <p>Es werden keine Baseline-Tests durchgeführt.</p> <p>Die Ergebnisse werden für den Darvadstrocel-Arm, den Kontrolle-Arm und die Gesamtpopulation berichtet.</p>
12b	<p>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</p>	<p>Die folgenden Subgruppenanalysen wurden für den primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte (key secondary endpoints) für die ITT und mITT Population durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Während der Randomisierung verwendete Stratifizierungsfaktoren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Begleitende Anti-TNF-α-und immunsuppressive Therapie ○ Begleitende Anti-TNF-α-Behandlung ○ Begleitende immunsuppressive Therapie ○ Keine begleitende Anti-TNF-α-Behandlung oder begleitende immunsuppressive Therapie • Altersgruppen: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤ 65 ○ 66-75 ○ 76-85 ○ ≥ 85 • Geschlecht: <ul style="list-style-type: none"> ○ Weiblich ○ Männlich • Ethnische Herkunft <ul style="list-style-type: none"> ○ kaukasisch ○ schwarzafrikanisch ○ asiatisch ○ sonstige • Raucher-Status <ul style="list-style-type: none"> ○ Raucher ○ Ehemaliger Raucher ○ Hat nie geraucht ○ Unbekannt • Verwendung von Antibiotika im Zeitraum zwischen der Vorbereitungsvisite und der Administrations-/Behandlungsvisite <ul style="list-style-type: none"> ○ Anwendung für ≥ 7 Tage

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Anwendung für 0 bis <7 Tage • Topographie externer Öffnungen (eÖ) (Fisteltrakte) und interner Öffnungen (iÖ) <ul style="list-style-type: none"> ○ Maximal 1 iÖ und 1 eÖ ○ 1 iÖ und ≥ 2 eÖ ○ 2 iÖ, irrespektive der Anzahl eÖ • Topographie der iÖ <ul style="list-style-type: none"> ○ Maximal 1 iÖ ○ ≥ 2 iÖ • Topographie der eÖ (Fisteltrakte) <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 eÖ ○ 2 eÖ ○ >2 eÖ • Dosis pro behandelte eÖ / Dosis pro iÖ <ul style="list-style-type: none"> ○ Dosis =12 ml pro eÖ und jedwede Dosis pro iÖ inklusive 0 ○ Dosis =6 ml pro eÖ und mindestens 12 ml pro iÖ ○ Dosis =6 ml pro eÖ und maximal 6 ml pro iÖ ○ Dosis =4 ml pro eÖ und jedwede Dosis pro iÖ • Nach absteigender Auftrittshäufigkeit im Darvadstrocel-Arm angeordnete Länder <ul style="list-style-type: none"> ○ Frankreich ○ Spanien ○ Italien ○ Alle weiteren
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	<p>a) Es wurden 289 Patienten gescreent, 212 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Von den 212 eingeschlossenen Patienten wurden 107 in den Darvadstrocel-Arm und 105 in den Kontroll-Arm randomisiert.</p> <p>b) Von den 107 Patienten, die in den Darvadstrocel-Arm randomisiert wurden, erhielten 103 Patienten die Studienmedikation. Die auswertungsrelevanten Populationsgrößen für den Darvadstrocel-Arm sind: ITT, n=107; mITT, n=103; Safety, n=103.</p> <p>Von den 105 Patienten, die in den Kontroll-Arm randomisiert</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>wurden, erhielten 102 Patienten die Studienmedikation. Die auswertungsrelevanten Populationsgrößen für den Kontroll-Arm sind: ITT, n=105; mITT, n=101; Safety, n=102.</p> <p>c) Die ITT-Population wurde für die Analyse des primären Zielkriteriums herangezogen.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>4 Patienten des Darvadstrocel-Armes erhielten keine Studienmedikation. Dies begründet sich wie folgt: ein Patient erhielt keine Studienmedikation aufgrund fehlender interner Informationen, ein Patient zog die Einwilligung zurück und zwei Patienten erlitten nicht behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse während des chirurgischen Eingriffs (Tiefenvenenthrombose und akut aufflammender Morbus Crohn).</p> <p>3 Patienten des Kontroll-Armes erhielten keine Studienmedikation. Dies begründet sich wie folgt: ein Patient zog die Einwilligung zurück, ein Patient erfüllte die Einschlusskriterien nicht (aktive luminale Erkrankung) und ein Patient zog sich aus eigenem Wunsch aus der Studie zurück.</p> <p>19 Patienten des Darvadstrocel-Armes brachen die Studie vor Woche 24 ab. 7 Patienten verließen die Studie aufgrund von UE, 7 aufgrund einer Verschlechterung des klinischen Zustandes, 3 aufgrund von Protokollabweichungen, 1 Patient zog die Einwilligung zurück und ein weiterer Patient brach die Studie aufgrund „sonstiger“ Umstände ab.</p> <p>22 Patienten des Kontroll-Armes brachen die Studie vor Woche 24 ab. 6 Patienten verließen die Studie aufgrund von UE, 4 aufgrund einer Verschlechterung des klinischen Zustandes, 1 Patient aufgrund von Protokollabweichungen und 5 Patienten zogen ihre Einwilligung zurück.</p> <p>4 Patienten des Darvadstrocel-Armes verließen die Studie aus eigenem Wunsch nach Woche 24. 14 Patienten des Darvadstrocel-Armes brachen die Studie nach Woche 24 vor Woche 52 ab. 4 Patienten verließen die Studie aufgrund von UE, 7 aufgrund einer Verschlechterung des klinischen Zustandes, 1 Patient aufgrund einer Protokollabweichung und 2 Patienten zogen ihre Einwilligung zurück.</p> <p>3 Patienten des Kontroll-Armes verließen die Studie aus eigenem Wunsch nach Woche 24. 19 Patienten des Kontroll-Armes brachen die Studie nach Woche 24 vor Woche 52 ab. 3 Patienten verließen die Studie aufgrund von UE, 7 aufgrund einer Verschlechterung des klinischen Zustandes, 6 aufgrund von Protokollabweichungen, 2 Patienten zogen ihre Einwilligung zurück und 1 Patient musste sich einer anderen chirurgischen Intervention unterziehen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>45 Patienten des Darvadstrocel-Armes verließen die Studie aus eigenem Wunsch nach Woche 52. 2 Patienten des Darvadstrocel-Armes brachen die Studie nach Woche 52 vor Woche 104 ab. 1 Patient zog seine Einwilligung zurück und 1 verließ aus sonstigen Gründen die Studie.</p> <p>46 Patienten des Kontroll-Armes verließen die Studie aus eigenem Wunsch nach Woche 52. 1 Patient brach die Studie nach Woche 52 vor Woche 104 aus sonstigen Gründen ab.</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Der erste Patient wurde am 06.07.2012 in die Studie eingeschlossen.</p> <p>Finaler Woche 104 Datenbank Verschluss (database lock) am 10.02.2017.</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde 24 Wochen nach Behandlung durchgeführt. Follow-up Untersuchungen waren 52 und 104 Wochen nach Behandlung geplant. Die Studie hat eine Maximaldauer von 104 Wochen.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist beendet, die finale Schließung der Datenbank erfolgte am 10.02.2017.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

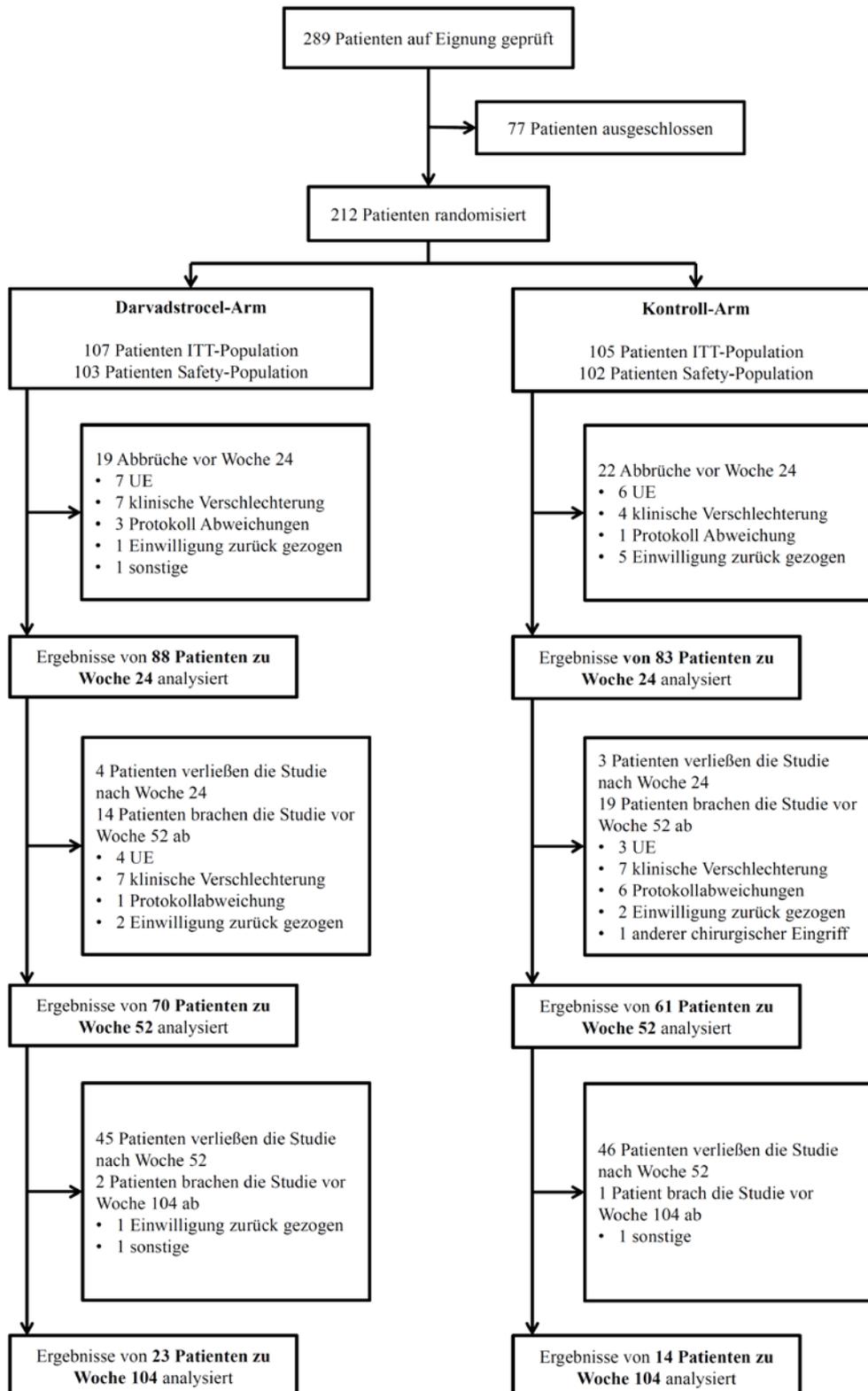


Abbildung 4-8 (Anhang): Flowchart der Studie ADMIRE-CD

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-87 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302)

Studie: ADMIRE-CD (Cx601-0302)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Cx601-0302 Woche 104 vom 10. November 2017 (16) Einschließlich der nachfolgenden Appendices - Appendix 16.1.1 Final Protocol Version 7.0 with Amendment No 06, 12 May 2016 - Appendix 16.1.9 Statistical Analysis Plan Final Version 3, 22 Jul 2015	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie ADMIRE-CD handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, parallelarmige, multizentrische klinische Phase 3-Studie (A).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es waren sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte, die die Wirksamkeitsparameter beurteilten,

verblindet. Die Erhebung des primären Endpunktes, der Kombinierten Remission, schloss einen MRT-Befund ein, der ebenfalls zentral verblindet ausgewertet wurde. (A)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren verblindet. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfarzte, die die Wirksamkeitsparameter beurteilten, waren verblindet. Die Erhebung des primären Endpunktes, der Kombinierten Remission, schloss einen MRT-Befund ein, der ebenfalls zentral verblindet ausgewertet wurde. (A)
Aufgrund der sich unterscheidenden Färbung und Konsistenz der Applikationslösungen (Darvadstrocel oder Kochsalzlösung) war dem Arzt, der die Applikation vornahm, die Gruppenzuteilung bekannt. Die Weiterbehandlung und Beurteilung der klinischen Parameter erfolgte durch einen anderen, hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindeten, Prüfarzt. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302) handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, parallelarmige, multizentrische klinische Phase 3-Studie des Evidenzgrads Ib, die grundsätzlich als niedrig verzerrt angesehen werden kann.

Die Randomisierung unterlag keinen verzerrenden Einflussfaktoren und erfolgte auf Basis einer im Voraus durch die Abteilung für Biostatistik von Nuvisan Pharma Services erstellten Randomisierungsliste. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte demnach adäquat. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde gewährleistet, indem sowohl der Patient als auch der Prüfarzt, der die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit vornahm, bis zur Endpunkterhebung in Woche 52 hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit verblindet waren. Da sich die Injektionslösung der Stammzell-Therapie optisch von der Kochsalzlösung unterscheiden ließ, war für den mit der Applikation betrauten Arzt und das während der Verabreichung beteiligte Personal theoretisch erkennbar, ob Verum oder Kontrolle injiziert wurde. Da jedoch die Bewertung des Behandlungsergebnisses unter Ausschluss des mit der Applikation betrauten Arztes und des beteiligten Personals vorgenommen wurde, zum einen durch den beteiligten Gastroenterologen sowie im Rahmen der verblindeten zentralen Bewertung des MRT-Befunds, war eine adäquate Durchführung der doppelten Verblindung im Rahmen der Studie ADMIRE-CD gegeben.

Es liegen keine Anhaltspunkte für sonstige, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte oder für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Den Auswertungen zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Darvadstrocel liegt der Statistische Analyseplan zugrunde. Die Studiendurchführung einschließlich der Patientensicherheit wurde fortlaufend durch ein unabhängiges Daten-Monitoring überwacht.

Nach Abwägung aller hier dargestellten Aspekte wird das Verzerrungspotential der Studie ADMIRE-CD als niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Remission****1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde gemäß Studienprotokoll verblindet erhoben. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können***z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population wurden für die Datenerhebung der Endpunkte Kombinierte Remission und Klinische Remission herangezogen. Die Operationalisierung der Endpunkte erfolgte nach objektiven und klar definierten Kriterien. Die Endpunkterhebung erfolgte bis einschließlich Woche 52 verblindet. Es liegen deshalb keine Anhaltspunkte für eine mögliche Verzerrung auf Endpunktebene vor. (A)

Endpunkt: Zeit bis zur Remission**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde gemäß Studienprotokoll verblindet erhoben. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population wurden für die Datenerhebung der Endpunkte Zeit bis zum Ansprechen und Zeit bis zur Klinischen Remission herangezogen. Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte erfolgte nach objektiven und klar definierten Kriterien. Die Endpunkterhebung erfolgte bis einschließlich Woche 52 verblindet. Insgesamt ist eine valide Beurteilung der Zeit bis zur Remission mit den gezeigten Auswertungen möglich, weshalb das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig bewertet wird. (A)

Endpunkt: Rezidiv-Freiheit nach vorheriger Remission**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde gemäß Studienprotokoll verblindet erhoben. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population wurden für die Datenerhebung der Endpunkte Patienten mit Rezidiv nach vorheriger Klinischer Remission und Patienten mit Rezidiv nach vorheriger Kombiniertes Remission herangezogen. Die Operationalisierung der Endpunkte erfolgte nach objektiven und klar definierten Kriterien. Patienten und Ärzte waren bis einschließlich Woche 52 hinsichtlich der Studienarmzugehörigkeit verblindet. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine mögliche Verzerrung der Endpunkte vor. (A)

Endpunkt: Gesamtsymptomatik (PDAI Gesamtscore)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde gemäß Studienprotokoll verblindet erhoben. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Für die Datenerhebung wurden alle Patienten der ITT-Population herangezogen. Die Endpunkt-Operationalisierung erfolgte nach objektiven und klar definierten Kriterien. Patienten und Endpunkterheber waren bis einschließlich Woche 52 hinsichtlich der Studienarmzugehörigkeit verblindet. Es liegen deshalb keine Anhaltspunkte für eine mögliche Verzerrung vor. (A)

Endpunkt: Vom Patienten selbst berichtete Sekretbildung (PDAI Subscore)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde im Rahmen des PDAI gemäß Studienprotokoll verblindet erhoben. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Für die Datenerhebung wurden alle Patienten der ITT-Population herangezogen. Die Endpunkt-Operationalisierung erfolgte post-hoc nach objektiven und klar definierten Kriterien. Patienten und Endpunkterheber waren bis einschließlich Woche 52 hinsichtlich der Studienarmzugehörigkeit verblindet. Es liegen deshalb keine Anhaltspunkte für eine mögliche Verzerrung vor. (A)

Endpunkt: Stuhlinkonstinenz**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde im Rahmen der Sicherheitsdokumentation gemäß Studienprotokoll verblindet erhoben. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Für die Datenerhebung wurden alle Patienten der Safety-Population herangezogen, was eine Abweichung vom ITT-Prinzip darstellt. Die Safety Population umfasst all diejenigen Patienten, die Studienmedikation erhielten, Darvadstrocel im Verum-Arm oder Kochsalzlösung im Kontroll-Arm. Die Endpunkt-Operationalisierung erfolgte nach objektiven und klar definierten Kriterien. Patienten und Endpunkterheber waren bis einschließlich Woche 52 hinsichtlich der Studienarmzugehörigkeit verblindet. Aufgrund der regulatorischen Anforderung, jedes im Rahmen einer klinischen Studie aufgetretene unerwünschte Ereignis unabhängig von einer möglichen Kausalität zu dokumentieren, liegen keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vor. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig bewertet. (A)

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde gemäß Studienprotokoll verblindet erhoben. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Für die Datenerhebung wurden alle Patienten der ITT-Population herangezogen. Die Endpunkt-Operationalisierung erfolgte nach objektiven und klar definierten Kriterien. Patienten und Endpunkterheber waren bis einschließlich Woche 52 hinsichtlich der Studienarmzugehörigkeit verblindet. Es liegen deshalb keine Anhaltspunkte für eine mögliche Verzerrung vor. (A)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde gemäß Studienprotokoll verblindet erhoben. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Für die Datenerhebung in der Nutzendimension Sicherheit wurden alle Patienten der Safety-Population herangezogen. Die Endpunkt-Operationalisierung erfolgte nach objektiven und klar definierten Kriterien. Patienten und Endpunkterheber waren bis einschließlich Woche 52 hinsichtlich der Studienarmzugehörigkeit verblindet. Die mittlere Nachbeobachtungszeit war mit 56,0 Wochen im Darvadstrocel-Arm und 49,7 Wochen im Kontroll-Arm vergleichbar (ADMIRE-CD Woche 104, Table 14.3.1.2.1). Aufgrund der regulatorischen Anforderung, die sich aus der GCP-V ergibt, jedes im Rahmen einer klinischen Studie aufgetretene unerwünschte Ereignis unabhängig von einer möglichen Kausalität zu dokumentieren, liegen keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vor. Daher wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse als niedrig bewertet. (A)

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Zeit bis zur Remission

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
