

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Darvadstrocel

Datum der Veröffentlichung: 3. September 2018

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	7
1 Einführung	8
2 Nutzenbewertung	10
2.1 Fragestellung.....	10
2.2 Zulassungsbegründende Studie.....	10
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	10
2.4 Studiencharakteristika	11
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	18
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte	18
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	23
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz	25
2.5.4 Statistische Methoden.....	34
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	39
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	39
2.6.2 Mortalität.....	43
2.6.3 Morbidität.....	43
2.6.4 Lebensqualität	49
2.6.5 Sicherheit	51
2.6.6 Subgruppen.....	54
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	55
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Darvadstrocel (Alofisel®).....	55
3.2 Design und Methodik der Studie ADMIRE-CD.....	55
3.3 Wirksamkeit	57
3.4 Lebensqualität	62
3.5 Sicherheit.....	63
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	65
5 Zusammenfassung der Bewertung	66
Referenzen	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie ADMIRE-CD.....	11
Tabelle 2:	Relevante Änderungen des Studienprotokolls in der Studie ADMIRE-CD.....	16
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention in der Studie ADMIRE-CD	16
Tabelle 4:	In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte in der Studie ADMIRE-CD.....	18
Tabelle 5:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie ADMIRE-CD.....	22
Tabelle 6:	Verzerrungspotential in der Studie ADMIRE-CD auf Studienebene bis Woche 52.....	23
Tabelle 7:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte in der Studie ADMIRE-CD bis Woche 52	24
Tabelle 8:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	25
Tabelle 9:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität	31
Tabelle 10:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	33
Tabelle 11:	Allgemeine Angaben in der Studie ADMIRE-CD	39
Tabelle 12:	Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population	40
Tabelle 13:	Begleitmedikationen ($\geq 10\%$) in der Studie ADMIRE-CD bis Woche 52 – Sicherheitspopulation	42
Tabelle 14:	Kombinierte Remission in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population (mit Imputation fehlender Werte)	43
Tabelle 15:	Klinische Remission in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population (mit Imputation fehlender Werte)	44
Tabelle 16:	Zeit bis zur klinischen Remission in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population.....	44
Tabelle 17:	Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population.....	45
Tabelle 18:	Ergebnisse für PDAI in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population (mit Imputation fehlender Werte)	46
Tabelle 19:	Ergebnisse für PDAI-Gesamtscore = 0 in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population	48
Tabelle 20:	Ergebnisse für PDAI-Subscore Sekretbildung = 0 in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population.....	48
Tabelle 21:	Ergebnisse für PDAI-Subscore Sekretbildung von ≥ 1 zu Baseline auf 0 in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population.....	49
Tabelle 22:	Ergebnisse für IBDQ in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population (mit Imputation fehlender Werte)	50
Tabelle 23:	Zusammenfassung der Sicherheit in der Studie ADMIRE-CD – Sicherheitspopulation....	52
Tabelle 24:	UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ bis Woche 52 in der Studie ADMIRE-CD – Sicherheitspopulation.....	53
Tabelle 25:	Schwere UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ bis Woche 52 in der Studie ADMIRE-CD – Sicherheitspopulation.....	54
Tabelle 26:	SUE mit Inzidenz $\geq 2\%$ bis Woche 52 in der Studie ADMIRE-CD – Sicherheitspopulation.....	54
Tabelle 27:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ADMIRE-CD	66

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign der Studie ADMIRE-CD [19]	15
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve Zeit bis zur klinischen Remission bis Woche 52 – ITT-Population.....	45

Abkürzungsverzeichnis

5-ASA	5-Aminosalicylsäure
6-MP	6-Mercaptopurin
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
AWG	Anwendungsgebiet
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
eASC	Expandierte, humane, allogene, mesenchymale Stammzellen, die aus Fettgewebe gewonnen wurden (expanded adipose stem cells)
EMA	European Medicines Agency
eÖ	Externe Fistelöffnung
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hCG	Humanes Choriogonadotropin
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
iÖ	Interne Fistelöffnung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
mITT	Modified Intention to treat
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Arithmetische Mittelwertdifferenz
N	Anzahl
PDAI	Perianal Disease Activity Index
PP	Per Protokoll
PT	Preferred Term/s

pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normgrenzwert (upper limit of normal)
VerfO	Verfahrensordnung

Hintergrund

Darvadstrocel (Alofisel®) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Darvadstrocel zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Darvadstrocel in seiner Sitzung am 21. August 2018 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 31. Mai 2018 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 03. September 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

Perianale Fisteln bei Morbus Crohn

Morbus Crohn ist neben Colitis ulcerosa die häufigste chronisch-entzündliche Darmerkrankung. In Deutschland tritt die Erkrankung mit einer Inzidenz von bis zu 5,2–8,6 pro 100.000 Einwohner auf (Prävalenz: 100–200 pro 100.000 Einwohner). Erste Beschwerden zeigen sich am häufigsten im dritten Lebensjahrzehnt, das mediane Erkrankungsalter liegt bei 33 Jahren. Zudem sind häufiger Frauen als Männer betroffen [2,5].

Das anale Fistelleiden ist mit einer geschätzten Inzidenz von 20 pro 100.000 Einwohner ein häufiges proktologisches Krankheitsbild. In 90 % der Fälle handelt es sich um kryptoglanduläre Fisteln, d. h. der Ursprung liegt im Bereich der rudimentär angelegten Drüsen im Analkanal. Zweithäufigste Ursache ist in Mitteleuropa der Morbus Crohn. Analfisteln werden entsprechend ihrem anatomischen Bezug zum Analsphinkter in subanodermale, intersphinktäre, suprasphinktäre und extrasphinktäre Fisteln eingeteilt [10,21]. Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) bildet perianale Fisteln unter den relevanten ICD-10-GM-Codes K60.3 Analfistel, K60.4 Rektalfistel oder K60.5 Anorektalfistel ab. Es erfolgt im ICD-10-GM keine Unterscheidung nach Art der perianalen Fistel oder Fistelanatomie [3].

Eine perianale Fistel ist eine röhrenförmige Verbindung zwischen dem Analkanal oder dem Rektum und der perianalen Hautoberfläche. Auf Basis populationsbasierter Studien liegt die kumulative Inzidenz zwischen 23 % und 38 % [15]. Das kumulative Risiko bei Morbus Crohn, im Verlauf der Erkrankung perianale Manifestationen zu entwickeln, liegt bei bis zu 50 % [26]. In der Literatur wird zwischen einfachen und komplexen Fisteln unterschieden [6]. Während einfache Fisteln nur eine äußere Öffnung haben und nicht mit einer Abszessbildung, rektovaginalen Fistel oder einer anorektalen Striktur assoziiert sind [22], weisen komplexe Fisteln mehrere anormale Verbindungen und Öffnungen auf mit Verbindungen, die tief in den Körper eingedrungen sind, oder jene, bei denen andere Komplikationen, wie etwa eine Eiteransammlung, bestehen [6]. Komplexe perianale Fisteln sind durch die chronische Sekretion von Blut, Eiter und/oder Stuhl gekennzeichnet und können wiederholt zu Abszessen oder septischen Komplikationen führen und durch Schmerzen begleitet sein. Besonders bei Morbus-Crohn-Patienten treten häufig Rezidive der Fistel nach Behandlung auf. Aufgrund der anatomischen Nähe zum Schließmuskel bergen chirurgische Fistel-Behandlungen das Risiko einer permanenten Inkontinenz [10,15].

Oberstes Ziel der Behandlung ist neben dem Erhalt der Sphinkterfunktion die Sicherung einer Fisteldrainage mittels Loop- oder Fadenarmierung begleitet von einer medikamentösen Therapie mit Antibiotika und/oder TNF- α -Antikörpern und schließlich dem Fistelverschluss. Dennoch sind hohe Rezidivraten bis zu 70 % nicht zu vermeiden. Bei langjährig aktiven Fisteln stellt das Fistelkarzinom eine zwar seltene, aber schwerwiegende Komplikation dar [1].

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet „Behandlung von komplexen perianalen Fisteln, die ein unzureichendes Ansprechen auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie zeigte(n)“ handelt es sich in der Regel um einen behandlungsbedürftigen Zustand; es können neben bzw. nach einer medikamentösen Therapie (mit einem TNF- α -Antagonisten; im AWG

zugelassen ist dabei ausschließlich Infliximab [17]¹) und einer erfolgten Abszessdrainage (inklusive Setoneinlage) weitere chirurgische Maßnahmen angezeigt sein. Diese chirurgischen Optionen erfolgen nach Maßgabe des Arztes in Abhängigkeit von der Ausprägung und Komplexität der Fisteln. Mögliche Optionen sind hier Verschiebelappen-Verfahren, LIFT-Verfahren oder die Trockenlegung durch ein Deviationsstoma.

Wirkstoff

Darvadstrocel (Alofisel[®]) ist eine allogene Stammzelltherapie für die Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit inaktivem / gering aktivem luminalen Morbus Crohn. Darvadstrocel enthält expandierte, humane, allogene, mesenchymale, adulte Stammzellen, die aus Fettgewebe gewonnen wurden (eASC). Das Fertigarzneimittel Darvadstrocel (Alofisel[®]) wird in Form einer anwendungsfertigen Suspension lebender Stammzellen geliefert (4 Durchstechflaschen á 30 Mio. Zellen) [23].

Darvadstrocel wird als einmalige Anwendung intraläsional in das die perianalen Fisteln umgebende Gewebe injiziert, nach eingehender Fistelcharakterisierung, Bestätigung der nicht aktiven / gering aktiven luminalen Entzündungsaktivität des Morbus Crohn und bestätigtem Ausschluss eines Abszesses. Die Vorbereitung der Darvadstrocel-Therapie erfolgt im Rahmen einer minimalinvasiven Prozedur unter OP-Bedingungen und unter Narkotisierung des Patienten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) [23].

¹ Zugelassenes AWG gemäß Fachinformation von Infliximab: Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einer konventionellen Behandlung (einschließlich Antibiotika, Drainage und immunsuppressiver Therapie) nicht angesprochen haben.

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Darvadstrocel (Alofisel®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- komplexe perianale Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nicht aktivem / gering aktivem luminalen Morbus Crohn nach Vortherapie mit mindestens einer konventionellen oder biologischen Therapie.

2.2 Zulassungsbegründende Studie

Pivotaler Studie

- **ADMIRE-CD:** Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Darvadstrocel im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit perianalen Fisteln bei Morbus Crohn über einen Zeitraum von 24 Wochen mit einer erweiterten Follow-up-Erhebung zu Woche 52 und Woche 104 untersucht.

Supportive Studien

- **Cx601-0101:** Eine multizentrische, einarmige, offene Phase-I/IIa-Studie, die die Sicherheit von Darvadstrocel bei erwachsenen Patienten mit perianalen Fisteln bei Morbus Crohn untersucht.
- **ADMIRE-CD-II:** Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Darvadstrocel im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit perianalen Fisteln bei Morbus Crohn über einen Zeitraum von 24 Wochen mit einer erweiterten Follow-up-Erhebung bis zu Woche 52 untersucht.

Die supportive Studie Cx601-0101 wird aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung und Verabreichung von Darvadstrocel für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die supportive Studie ADMIRE-CD-II ist aktuell noch nicht abgeschlossen. Bisher liegen keine Ergebnisse vor.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Darvadstrocel wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Darvadstrocel [24]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [4]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie ADMIRE-CD [25]
- zwei relevante Publikationen zur Studie ADMIRE-CD [18,19]

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Darvadstrocel basieren auf der Zulassungsstudie ADMIRE-CD. Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 1 bis 3 charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie ADMIRE-CD

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die Studie ADMIRE-CD ist eine randomisierte, doppelt-verblindete, multizentrische, placebokontrollierte Studie im Parallelgruppen-Design. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach begleitender Behandlung mit TNF-α-Antikörpern (ja/nein) und/oder konventioneller immunsuppressiver Therapie (ja/nein) im Verhältnis 1:1 zu Darvadstrocel oder Placebo (Kochsalzlösung). Es wurde entweder einmalig Darvadstrocel oder Kochsalzlösung intraläsional injiziert.</p> <p>Das Ziel der Studie besteht in der Beurteilung der 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. Der primäre Endpunkt ist die kombinierte Remission zu Woche 24. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde 24 Wochen nach Behandlung durchgeführt. Weitere Analysen in der Nachbeobachtung waren für 52 und 104 Wochen nach Behandlung geplant. Die Studie hat eine Maximaldauer von 104 Wochen.</p> <p>Die Studie ist beendet, der finale Datenschnitt erfolgte am 10. Februar 2017.</p>
Population	<p>Die Population umfasst erwachsene Patienten mit perianalen Fisteln bei inaktivem oder leicht aktivem Morbus Crohn, die unzureichend auf eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben. Ausgeschlossen sind therapienaive Patienten, wobei der Anteil Patienten mit einer Antibiotikaresistenz unter 25 % liegt.</p> <p>Das Versagen auf mindestens eine vorherige Behandlung wurde wie folgt dokumentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotika: Kein therapeutischer Effekt nach einem Monat. Empfohlene Behandlung mit Ciprofloxacin und Metronidazol • Immunsuppressiva: Kein Ansprechen nach drei Monaten. Gewichtsadaptierte 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 <p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hohe intersphinkterische Fistel, transsphinkterische Fistel, extrasphinkterische Fistel oder suprasphinkterische Fistel ○ ≥ 2 Gänge mit externer Öffnung ○ Flüssigkeitsansammlung • Inaktiver oder schwach-aktiver luminaler Morbus Crohn mit einem Crohn's Disease Activity Index (CDAI) von ≤ 220

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Guter Allgemeinzustand nach klinischer Historie und körperlicher Untersuchung <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unmittelbar therapiebedürftiger primär luminal aktiver Morbus Crohn • CDAI > 220 • Gleichzeitig vorliegende rekto-vaginale Fisteln • Patienten, die naiv für eine Behandlung des perianal fistulierenden Morbus Crohn sind, inklusive einer Antibiotikabehandlung • Abszess oder Flüssigkeitsansammlung > 2 cm, falls diese nicht in der Vorbereitungsbehandlung entfernt werden konnten (Woche -3 bis Tag 0) • Mehr als 2 interne Öffnungen • Mehr als 3 externe Öffnungen • Vorliegen einer Rektal- oder Analstenose und/oder aktiven Proktitis, wenn dadurch der chirurgische Eingriff behindert werden würde • Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff zur Fistelbehandlung unterzogen haben, mit Ausnahme einer Flüssigkeitsentfernung oder einer Fadenlegung • Patienten mit einem künstlichen Darmausgang • Patienten mit andauernder Steroidbehandlung oder die in den letzten 4 Wochen mit Steroiden behandelt wurden • Eingeschränkte Nierenfunktion mit Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min, • Eingeschränkte Leberfunktion definiert durch Vorliegen beider folgenden Laborparameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bilirubin $\geq 1,5 \times$ ULN ○ Apartat Aminotransferase (AST) und Alanin Aminotransferase (ALT) $\geq 2,5 \times$ ULN • Maligner Tumor vorhanden oder eine Vorgeschichte mit einem malignen Tumor, inklusive eines Fistelkarzinoms • 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 • MRT-Kontraindikation (z. B. aufgrund eines Herzschrittmachers, eines künstlichen Hüftgelenks oder schwerer Klaustrophobie) • Patienten, die bereits eine Behandlung mit expandierten, allogenen, adipösen Stammzellen (eASC) erhalten haben • Patienten, die einen chirurgischen Eingriff in der Perianalregion zur Behandlung einer anderen Erkrankung als dem fistulierenden Morbus Crohn benötigen (24 Wochen nach Behandlung)
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Screening: 289 Patienten Randomisierung: 212 Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • 107 Patienten: Darvadstrocel (Interventionsarm) • 105 Patienten: Placebo (Vergleichsarm)
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Die Studie wurde an 47 Zentren in acht Ländern (Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Niederlande, Österreich und Spanien) durchgeführt. Zeitraum der Studie: 24 Wochen plus zwei Nachbeobachtungs-Phasen ab Woche 24 bis 52 und ab Woche 52 bis 104:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erster Patient in die Studie eingeschlossen: 6. Juli 2012 • Letzter Patient in Studie eingeschlossen: k. A. • Datenschnitt Woche 24: 27. Juli 2015 • Datenschnitt Woche 52: 29. Februar 2016 • Datenschnitt Woche 104: 10. Februar 2017 <p>Die Studie ist beendet, der finale Datenschnitt erfolgte am 10. Februar 2017.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombinierte Remission zu Woche 24 (zusätzlich als sekundärer Endpunkt zu Woche 52 erhoben) <p>Wichtige sekundäre Endpunkte („key secondary endpoints“)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission zu Woche 24 (zusätzlich als sekundärer Endpunkt zu Woche 52 und Woche 104 erhoben) • Ansprechen zu Woche 24 (zusätzlich als sekundärer Endpunkt zu Woche 52 erhoben) <p>Weitere sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur kombinierten Remission zu Woche 24 und Woche 52 • Zeit bis zur klinischen Remission zu Woche 24 und zu Woche 52 • Zeit bis zum Ansprechen zu Woche 24 und Woche 52 • Schweregrad des perianalen Morbus Crohn anhand des Perianal Disease Activity Index (PDAI) zu Woche 24, Woche 52 und Woche 104 • Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) zu Woche 24, Woche 52 und Woche 104 • Krankheitsaktivität anhand des Crohn's Disease Activity Index (CDAI) zu Woche 24, Woche 52 und Woche 104 • Van Assche Score zu Woche 24 und Woche 52 • Rezidiv zu Woche 24 nach vorheriger klinischer Remission • Rezidiv zu Woche 52 und Woche 104²⁾ nach vorheriger kombinierter Remission • Zeit bis zum Rezidiv zu Woche 24 nach klinischer Remission • Zeit bis zum Rezidiv zu Woche 52 und Woche 104²⁾ nach kombinierter Remission <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Körperliche Untersuchung • Vitalzeichen • Labortests (Biochemie, Hämatologie) <p>Post hoc ausgewertete Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stuhlinkontinenz³⁾ • Durch Patienten berichtete Sekretbildung mittels PDAI-Subscore³⁾ • Rezidivfreiheit nach klinischer Remission zu Woche 24³⁾ • Rezidivfreiheit nach kombinierter Remission zu Woche 52³⁾ • Anteil Patienten mit kombinierter Remission zu Woche 52 (Hinweis: Dieser Endpunkt wurde anstelle der a priori definierten Analyse Zeit bis zur kombinierten Remission zu Woche 52 durchgeführt)⁴⁾
Subgruppenanalysen	<p>A priori geplante Subgruppen für den primären und die zwei wichtigsten sekundären Endpunkte (key secondary endpoints) gemäß SAP Version 3.0 (22. Juli 2015):</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"> ○ \leq 65 Jahre ○ $>$ 65 Jahre ○ 66–75 Jahre¹⁾ ○ 76–85 Jahre¹⁾

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 85 Jahre¹⁾ • Geschlecht: 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 ○ 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, ungeachtet 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 behandelter 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 <p>Post-hoc-Subgruppen (nicht im SAP präspezifiziert)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit PDAI-Gesamtscore = 0

¹⁾ Ausschließlich die Altersgruppen ≤ 65 Jahre und > 65 Jahre wurden im finalen SAP Version 3.0 (22. Juli 2015) a priori definiert; Im Studienbericht erfolgte eine Änderung der geplanten Subgruppen: So wurden die Altersgruppen 66–75 Jahre, 76–85 Jahre und ≥ 85 Jahre hinzugefügt und die Altersgruppe > 65 Jahre gestrichen.

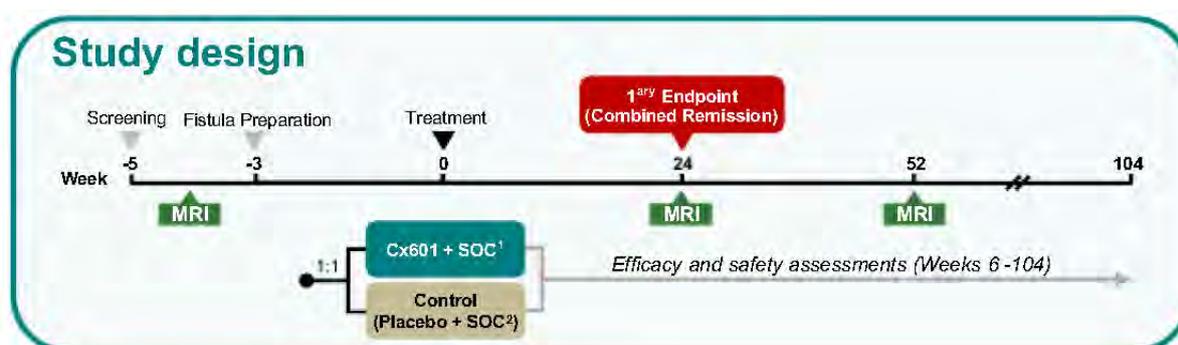
²⁾ Die Bewertung bis Woche 52 besteht aus einer klinischen Untersuchung und einer MRT-Untersuchung. Zu Woche 104 erfolgte die Beurteilung ausschließlich auf Basis einer klinischen Untersuchung.

³⁾ Post hoc definierter Endpunkt gemäß Modul 4, Nutzendossier Darvadstrocel

⁴⁾ Post hoc definierter Endpunkt gemäß Studienbericht ADMIRE-CD

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; eASC: expandierte, humane, allogene, mesenchymale Stammzellen, die aus Fettgewebe gewonnen wurden (expanded adipose stem cells); eÖ: externe Fistelöffnung; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; iÖ: interne Fistelöffnung; k.A.: keine Angaben; MRT: Magnetresonanztomographie; PDAI: Perianal Disease Activity Index; SAP: Statistischer Analyseplan; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha; ULN: Oberer Normgrenzwert (upper limit of normal)

Die Studie ADMIRE-CD ist eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, placebokontrollierte Studie im Parallelgruppen-Design. 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. 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 Setoneinlage beinhaltete. 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. Die Randomisierung der Patienten wurde im Anschluss an die vorbereitende Prozedur stratifiziert durchgeführt. Die Studienmedikation wurde im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs unter Narkose appliziert. Zudem wurde eine vorbereitende chirurgische Prozedur durchgeführt, bestehend aus Kürettage und innerem Fistelverschluss per Naht, die standardisiert und in beiden Armen identisch war. Darvadstrocel und Kontrolle wurden mit derselben Technik appliziert. Der Zeitraum der Studie umfasst 24 Wochen und beinhaltete zwei Nachbeobachtungsphasen: Woche 24 bis 52 und Woche 52 bis 104. Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren und Patienten blieben bis einschließlich Woche 52 hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Der Sponsor wurde nach der primären Wirksamkeitsanalyse zu Woche 24 entblindet. Zu Beginn des zweiten Nachbeobachtungszeitraums erfolgte die Entblindung der Patienten, Studienärzte und Mitarbeiter der Studienzentren (siehe Abbildung 1). Der erste Patient wurde am 6. Juli 2012 in die Studie eingeschlossen. Die Studie ist beendet, der finale Datenschnitt erfolgte am 10. Februar 2017.



1. Standard of care; 2. mITT population (modified intention to treat)

Abbildung 1: Studiendesign der Studie ADMIRE-CD [19]

Studiensitzungen erfolgten zu Studienbeginn, Woche 6, Woche 12, Woche 18, Woche 24, Woche 36, Woche 52, Woche 78, Woche 104.

Übersetzung: Cx601: Darvadstrocel; Combined Remission: Kombinierte Remission; Control: Kontrolle; Efficacy and safety assessments: Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertung; Fistula Preparation: Vorbereitende chirurgische Prozedur; MRI: MRT; primary Endpoint: primärer Endpunkt; Screening: Screening; SOC: Standard of Care (Standardbehandlung); Study design: Studiendesign; Treatment: Behandlung; Week: Woche

Protokolländerungen

Insgesamt gibt es sechs Versionen des Studienprotokolls (Original vom 13. Dezember 2011) der Studie ADMIRE-CD, wobei die Änderungen nach dem Einschluss des ersten Patienten am 6. Juli 2012 erfolgten. Mit Amendment 6, dem finalen Protokoll 7.0 (12. Mai 2016), wurde festgelegt, dass die sekundären Endpunkte, ausgenommen die beiden wichtigen sekundären Endpunkte, ausschließlich deskriptiv erhoben werden. Diese Änderung erfolgte nach den bereits durchgeführten Datenschnitten zu Woche 24 und Woche 52 (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Relevante Änderungen des Studienprotokolls in der Studie ADMIRE-CD

Amendment	Eckpunkte der Änderungen
Amendment 1 (31.10.2012)	Eine 28-wöchige Nachbeobachtungsphase zur Beurteilung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit wurde hinzugefügt. Somit wurde die Studiendauer von 24 auf 52 Wochen erweitert.
Amendment 5 (08.12.2014)	Die Studiendauer wurde um eine Nachbeobachtungs-Phase bis Woche 104 erweitert. Zusätzlich wurden die Auswertungszeitpunkte zu Woche 78 und 104 hinzugefügt.
	Erweiterung der statistischen Analysen inklusive der Verblindungsprozeduren, der primären, sekundären und Sicherheits-(Endpunkte) sowie Definitionen von Datensätzen und Analyse-Untergruppen
	Ausschließliche Erfassung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) im Rahmen der Sicherheit zwischen Woche 52 und 104
Amendment 6 (12.05.2016)	Alle sekundären, ausgenommen die beiden wichtigen sekundären Endpunkte, werden zu Woche 24, 52 und 104 rein deskriptiv erhoben.

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie ADMIRE-CD

Intervention	Kontrolle
Wirkstoff: Darvadstrocel	Wirkstoff: Kochsalzlösung
Dosis: einmalig 120 Millionen Zellen, suspendiert in 24 ml (5 Millionen Zellen pro ml) ¹⁾	Dosis: einmalig 24 ml
Darreichungsform: Intraläsionale Injektion	Darreichungsform: Intraläsionale Injektion
Darreichungsbedingungen:	
<ol style="list-style-type: none"> Alle Patienten wurden mindestens 2 Wochen vor dem Verabreichungstag derselben vorbereitenden Operation unter Narkose unterzogen: die Untersuchung umfasste die Fistelentleerung, Fistelkürettage und die Setonplatzierung, sofern klinisch indiziert. Wenn ein Seton platziert wurde, sollte dieser am Verabreichungstag, kurz vor der Verabreichung der Studienbehandlung, entfernt werden. Vor der Injektion erfolgte eine chirurgische Prozedur bestehend aus einer Kürettage der Fistelgänge und Naht der inneren Fistelöffnung(en). 	
<i>Hinweis: Die erlaubte und nicht erlaubte Begleitmedikation betrifft ausschließlich den Studienzeitraum bis Woche 52. Für die Nachbeobachtung von Woche 52 bis Woche 104 gelten diese Bestimmungen nicht.</i>	
Nicht erlaubte Begleitmedikation:	
<ul style="list-style-type: none"> Andere Prüfpräparate in der perianalen Region während der Teilnahme an der Studie (bis zu 104 Wochen) 	

Intervention	Kontrolle
<p>Erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Vor der Verabreichung der Studienmedikation</u> (während der Screening-Phase) waren folgende Medikationen erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 mindestens 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. • <u>Nach Verabreichung der Studienmedikation</u> waren folgende Medikationen erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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. Allerdings waren Dosisreduktionen oder Absetzen dieser Wirkstoffe erlaubt. ○ TNF-α-Antikörper in stabilen Dosierungen. Die Aufnahme einer neuen Behandlung mit TNF-α-Antikörpern war bis Woche 52 nicht erlaubt. ○ Anwendung von 5-Aminosalicylsäure (5-ASA). Dosisänderungen waren nur hinsichtlich einer Verringerung der Anfangsdosis erlaubt. ○ Im Falle eines Aufflammens der Luminal-Erkrankung war es erlaubt, eine Steroidbehandlung zu beginnen (Start mit 40 mg über einen Zeitraum von 12 Wochen). Sofern jedoch eine Therapie mit einem neuen Immunsuppressivum oder einem TNF-α-Präparat erforderlich war oder eine höhere Dosis benötigt wurde, musste der Patient aus der Studie ausscheiden. ○ Arzneitherapien, die vom Patienten zur Behandlung anderer Erkrankungen eingenommen wurden, waren erlaubt. 	

¹⁾ Es wurden keine konventionellen Dosisfindungsstudien durchgeführt. Im Studienbericht verweist der pU darauf, dass die Verabreichung der Einzeldosis von 120 Millionen Zellen daher auf folgender Grundlage basierte:

1. Um die therapeutische Wirkung der Prüfintervention zu erreichen, müssen alle Fisteltrakte behandelt werden, da aus medizinischer Sicht benachbarte Trakte den Fistelverschluss negativ beeinflussen können.
2. Unter Berücksichtigung des Sicherheitsprofils der Zellen und der Tatsache, dass es nicht möglich war, den Grad der Komplexität der Fistel zu standardisieren, wurde eine Dosis von 120 Millionen Zellen vorgeschlagen, um die komplexesten Fistelsituationen abzudecken.
3. Die Wiedereröffnung einer teilweise geschlossenen Fistel aufgrund der Notwendigkeit eines neuen chirurgischen Eingriffs (Kürettage) bei einer zweiten Verabreichung der Prüfintervention wird vermieden.
4. Eine einmalige Verabreichung für den Patienten hinsichtlich klinisch-chirurgischer Kriterien wird als Verbesserung betrachtet, wo der Verschluss erhalten bleibt, die Morbidität minimiert und die Anzahl der chirurgischen Eingriffe reduziert sind.

Abkürzungen: 5-ASA: 5-Aminosalicylsäure; 6-MP: 6-Mercaptopurin; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In Tabelle 4 sind die vom pU als patientenrelevant angesehenen Endpunkte der Studie ADMIRE-CD den bewertungsrelevanten Endpunkten gegenübergestellt. Die Erhebungszeitpunkte der Endpunkte sind Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte in der Studie ADMIRE-CD

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Remission	Morbidität		
<i>Kombinierte Remission¹⁾</i>		●	○
<i>Klinische Remission</i>		●	●
<i>Ansprechen</i>		-	-
<i>Zeit bis zur kombinierten Remission²⁾</i>		-	-
<i>Zeit bis zur klinischen Remission</i>		●	●
<i>Zeit bis zum Ansprechen</i>		●	-
Rezidiv(freiheit)³⁾ nach vorheriger Remission			
<i>Rezidiv(freiheit) nach vorheriger kombinierter Remission³⁾</i>		●	-
<i>Rezidiv(freiheit) nach vorheriger klinischer Remission³⁾</i>		●	●
<i>Zeit bis zum Rezidiv nach vorheriger kombinierter Remission³⁾</i>		-	-
<i>Zeit bis zum Rezidiv nach vorheriger klinischer Remission³⁾</i>		-	-
PDAI⁴⁾			●
PDAI-Subscore Sekretbildung⁵⁾		●	●
CDAI		-	-
Van Assche Score		-	-
Stuhlinkontinenz⁶⁾		●	-
IBDQ	Lebensqualität	●	●
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	●	●

- Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.
- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft, aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.
- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft.

¹⁾ Primärer Endpunkt der Studie ADMIRE-CD.

²⁾ Die Erhebung des Endpunktes Zeit bis zur kombinierten Remission war für Woche 24 und Woche 52 geplant. Eine Analyse erfolgte lediglich für Woche 24. Aufgrund der festgelegten Untersuchungszeitpunkte für die MRT-Diagnostik in Woche 24 und Woche 52 sah der pU von einer Auswertung und Ergebnisdarstellung des Endpunktes ab. Es wurde davon ausgegangen, dass die therapeutische Wirkung von Darvadstrocel in Woche 24 beobachtet und bis Woche 52 beibehalten wird und dass eine kombinierte Remission, die in Woche 52, aber nicht in Woche 24 auftrat, das Ergebnis einer Fistelheilung im Laufe der Zeit als Ergebnis der Standardbehandlung ist. Stattdessen wurde der a) Anteil Patienten mit kombinierter Remission in Woche

24 und Woche 52 sowie b) der Anteil Patienten mit kombinierter Remission in Woche 24, aber nicht in Woche 52 erhoben. Die Endpunkte wurden post hoc erhoben; eine Darstellung der Ergebnisse im Nutzendossier ist nicht erfolgt.

- ³⁾ Es besteht eine Diskrepanz in der Formulierung der Endpunkte zwischen dem Studienbericht und dem Nutzendossier des pU. Bezugnehmend auf den Studienbericht zur ADMIRE-CD sind Rezidive nach vorheriger klinischer und kombinierter Remission a priori geplant und erfasst worden. Im Nutzendossier werden jedoch nicht die Rezidive, sondern Patienten ohne Rezidiv in Form des reziproken Endpunkts Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer bzw. kombinierter Remission dargestellt. Der Unterschied setzt sich in der Operationalisierung der Endpunkte fort, so dass es sich bei der Rezidivfreiheit jeweils um post hoc definierte und ausgewertete Endpunkte handelt. Die Endpunkte Rezidiv bzw. Rezidivfreiheit nach klinischer Remission und Zeit bis zum Rezidiv nach klinischer Remission wurden ausschließlich für den Datenschnitt in Woche 24 erhoben. Rezidiv bzw. Rezidivfreiheit nach kombinierter Remission und Zeit bis zum Rezidiv nach kombinierter Remission wurden für die Datenschnitte in Woche 52 und Woche 104 erhoben.
- ⁴⁾ PDAI-Gesamtsymptomatik beinhaltet die Veränderung zu Baseline sowie post hoc die vollständige Symptomfreiheit (PDAI-Gesamtscore = 0) zu Woche 24 und Woche 52.
- ⁵⁾ Post hoc definierter Endpunkt gemäß Modul 4, Nutzendossier Darvadstrocel. PDAI-Subscore (Sekretbildung) beinhaltet die Veränderung zu Baseline, das vollständige Ausbleiben von Sekretbildung und Verbesserung von ≥ 1 zu Baseline auf 0. Für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt werden das vollständige Ausbleiben von Sekretbildung und Verbesserung von ≥ 1 zu Baseline auf 0 des PDAI-Subscores (Sekretbildung) zu Woche 24 und Woche 52.
- ⁶⁾ Seitens pU als post hoc definierter Morbiditätsendpunkt dargestellt, erhoben als prozedurbezogenes unerwünschtes Ereignis, unerwünschtes Ereignis oder schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu einem beliebigen Zeitpunkt im Studienverlauf bis Woche 104. Nach Woche 52 war die Verblindung für die Prüfarzte und die Patienten aufgehoben. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheits-Population.

Abkürzungen: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; PDAI: Perianal Disease Activity Index

Mit dem Nutzendossier zu Darvadstrocel legt der pU Unterlagen für einige Morbiditätsendpunkte vor, die als nicht bewertungsrelevant eingeschätzt werden. Diese Endpunkte werden nachfolgend mit entsprechender Begründung der Einschätzung aufgeführt.

Remission

Die Remission wurde in der Studie ADMIRE-CD durch mehrere Endpunkte bewertet. Der primäre Wirksamkeitsparameter war die kombinierte Remission der perianalen Fisteln bei Morbus Crohn. Der Endpunkt wurde zentral und verblindet zu Woche 24 (und zu Woche 52 und 104) erhoben und ist definiert als Verschluss aller behandelten externen Fistelöffnungen nach klinischer Untersuchung, die zu Studienbeginn bei sanfter Fingerkompression sezernierten, und das Fehlen von Flüssigkeitsansammlungen > 2 cm in den behandelten perianalen Fisteln, bestätigt durch eine zentrale MRT-Auswertung. Neben der kombinierten Remission wurden die klinische Remission sowie das Ansprechen als wichtige sekundäre Endpunkte bis Woche 24 und zusätzlich zu Woche 52 und Woche 104 (nur klinische Remission) erhoben. Die klinische Remission ist definiert als der Verschluss aller behandelten externen Fistelöffnungen nach klinischer Untersuchung, die zu Studienbeginn bei sanfter Fingerkompression sezernierten. Der Endpunkt stellt somit einen Teilendpunkt der kombinierten Remission dar. Das Ansprechen ist definiert als Verschluss von mindestens 50 % aller behandelten externen Öffnungen, die bei Studienbeginn sezernierten, bewertet mittels klinischer Untersuchung. Alle drei Endpunkte werden zudem als Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur kombinierten Remission, Zeit bis zur klinischen Remission und Zeit bis zum Ansprechen) dargestellt.

Der primäre Endpunkt kombinierte Remission ist ein zusammengesetzter Endpunkt aus klinischer Untersuchung und bildgebender Bewertung. Hinsichtlich der klinischen Relevanz, d. h. in Bezug auf den Nutzen für den Patienten, unterscheiden sich die einzelnen Endpunktkomponenten voneinander. Zudem kann allein durch die Darstellung summarischer Wirksamkeitseffekte unterschiedlicher Relevanz der Effekt der Teilkomponenten nicht beurteilt werden. Wenn auch in der Klinik als Standardverfahren zur Diagnostik und Klassifikation perianaler Fisteln etabliert und nachvollziehbar, bleibt bei der Bewertung der Fisteln mittels Bildgebung (MRT-Diagnostik) die für den Patienten spürbare Symptomatik unberücksichtigt. Mit der MRT-Untersuchung sollte im Rahmen der Studie geprüft werden, ob sich in der Fistel Flüssigkeit befindet. Der pU hat hierfür

einen Grenzwert von 2 cm festgelegt. Eine Validierung dieser Grenze sowie der Nachweis, dass das Fehlen von > 2 cm Flüssigkeit mit einem kompletten Verschluss der Fistelöffnung gleichzusetzen ist, ist nicht erfolgt. Darüber hinaus geht aus der Operationalisierung des Endpunktes nicht hervor, ob die Beurteilung der Remission im Anwendungsgebiet auch den Zustand der internen Fistelöffnungen umfasste. Dort wird lediglich der Verschluss aller behandelten externen Fistelöffnungen bei sanfter Fingerkompression genannt. Für den kompletten Fistelverschluss und die langfristige Heilung ist jedoch auch die Bewertung der internen Fistelöffnungen/-trakte relevant. Der Endpunkt kombinierte Remission wird als nicht patientenrelevant beurteilt, jedoch als primärer Wirksamkeitsparameter der pivotalen Studie ADMIRE-CD nachfolgend in der Nutzenbewertung dargestellt. Der Endpunkt Zeit bis zur kombinierten Remission wird ebenfalls als nicht patientenrelevant eingestuft und für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Für den Endpunkt Ansprechen wird seitens pU ein Verschluss von mindestens 50 % aller behandelnden externen Fistelöffnungen definiert. Obwohl der klinisch beurteilte Verschluss der perianalen Fistel per se als relevant angesehen ist, wird die Festlegung der Schwelle von 50 % nicht begründet, womit die klinische Relevanz eines 50 %-igen Ansprechens abschließend nicht beurteilt werden kann. Die Endpunkte Ansprechen sowie die Zeit bis zum Ansprechen werden als nicht bewertungsrelevant eingestuft.

Rezidiv(freiheit) nach vorheriger Remission

Rezidive wurden über den gesamten Studienzeitraum (Woche 24, Woche 52, Woche 104) für diejenigen Patienten erhoben, die zuvor eine kombinierte oder klinische Remission zeigten. Entgegen der Darstellung des pU im Nutzendossier handelt es sich bei den Endpunkten Rezidivfreiheit nach vorheriger kombinierter Remission und Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission um post hoc definierte und ausgewertete Endpunkte. Im Studienbericht zur ADMIRE-CD sind Rezidive nach vorheriger klinischer und kombinierter Remission a priori geplant und erfasst worden. Im Nutzendossier werden jedoch nicht die Rezidive, sondern Patienten ohne Rezidiv in Form des reziproken Endpunktes Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer bzw. kombinierter Remission dargestellt.

Ein Rezidiv in Woche 52 und Woche 104, bei kombinierter Remission zu Woche 24 bzw. Woche 52, ist definiert als das Wiedereröffnen einer der behandelten externen Fistelöffnungen, die zu Studienbeginn sezernierten, nach klinischer Beurteilung mit sanftem Fingerdruck, oder die Entstehung einer Flüssigkeitsansammlung > 2 cm in den behandelten perianalen Fisteln, erfasst mittels MRT-Untersuchung. In die Bewertung der Rezidive zu Woche 104 ging nur die klinische Untersuchung ein. Die Rezidivfreiheit nach vorheriger kombinierter Remission wird definiert als Erreichen einer kombinierten Remission in Woche 24 und das Ausbleiben eines Rezidivs im Sinne einer Wiedereröffnung einer der behandelten externen Fistelöffnungen, die zu Studienbeginn sezernierten, nach klinischer Beurteilung mit sanftem Fingerdruck, oder die Entstehung einer Flüssigkeitsansammlung > 2 cm in den behandelten perianalen Fisteln, erfasst durch ein zentral und verblindet durchgeführtes MRT zu Woche 52. Die Zeit bis zum Rezidiv nach vorheriger kombinierter Remission ist definiert als Zeit vom Nachweis einer kombinierten Remission in Woche 24 bzw. Woche 52 bis zur ersten Studienvsiste mit Wiedereröffnung einer der behandelten äußeren Fistelöffnungen mit aktiver Drainage mittels klinischer Beurteilung oder Nachweis einer Flüssigkeitsansammlung > 2 cm in den behandelten perianalen Fisteln mittels MRT-Befund. Die Datenauswertung erfolgte zu den Datenschnitten in Woche 52 und Woche 104. MRT-

Untersuchungen waren nur bis einschließlich Woche 52 geplant. Die Auswertung in Woche 104 basiert lediglich auf der klinischen Untersuchung der behandelten Fistelöffnungen.

Ein Rezidiv in Woche 24 ist definiert als das Erreichen einer klinischen Remission vor Woche 24 und Eintritt eines Rezidivs im Sinne einer Wiedereröffnung einer der behandelten externen Fistelöffnungen, die zu Studienbeginn sezernierten, nach klinischer Untersuchung mit sanftem Fingerdruck, oder die Entstehung einer Flüssigkeitsansammlung > 2 cm in den behandelten perianalen Fisteln, erfasst durch eine zentral und verblindet durchgeführte MRT-Untersuchung zu Woche 24. Die Rezidivfreiheit nach klinischer Remission in Woche 24 ist entsprechend als das Erreichen einer klinischen Remission vor Woche 24 und Ausbleiben eines Rezidivs im Sinne einer Wiedereröffnung einer der behandelten externen Fistelöffnungen, die zu Studienbeginn sezernierten, definiert. In die Bewertung des Endpunktes ging lediglich die klinische Untersuchung der behandelten externen Fistelöffnungen ein. Analog zum Endpunkt Rezidiv ist die Zeit bis zum Rezidiv nach klinischer Remission definiert als Zeit vom Nachweis einer klinischen Remission bis zur Wiedereröffnung einer der behandelten externen Fistelöffnungen nach klinischer Beurteilung oder MRT-Untersuchung. Die Rezidivfreiheit und die Zeit bis zu einem Rezidiv nach vorheriger klinischer Remission wurden lediglich über den Zeitraum der ursprünglich geplanten Studiendauer von 24 Wochen bestimmt. Eine Rationale, warum keine Erhebung zu späteren Datenschnitten erfolgte, wird seitens pU nicht gegeben.

Hinsichtlich der Patientenrelevanz einer Rezidivfreiheit nach vorheriger Remission diskutiert der pU im Nutzendossier zu Darvadstrocel, dass mit dem Auftreten eines Rezidivs neben fistelassoziierten Symptomen das Risiko einer Abszessbildung einhergeht, die häufig stationär chirurgische Behandlungen erfordert. Auf eine Darstellung dieses Aspekts beispielsweise anhand der Hospitalisierungsrate hat der pU in diesem Zusammenhang verzichtet. In Analogie zur Beurteilung der Remission werden alle zuvor aufgeführten Endpunkte, ausgenommen die Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission zu Woche 24, als nicht bewertungsrelevant erachtet. Die Begründung beruht insbesondere darauf, dass das Merkmal einer Flüssigkeitsansammlung > 2 cm im MRT nicht validiert ist, und für die Bestätigung eines Rezidivs sowie die Bewertung der Endpunkte berücksichtigt wurde.

Krankheitsaktivität mittels Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

Der CDAI wurde zur Quantifizierung der Gesamtaktivität des Morbus Crohn innerhalb der letzten 24 Stunden bei Erwachsenen entwickelt. Der Index umfasst acht Items, davon werden drei von dem Patienten beantwortet, fünf Items bilden objektive, vom Arzt zu bestimmende klinische Faktoren ab. Beim CDAI handelt es sich um ein krankheitsspezifisches Instrument in der Indikation Morbus Crohn, jedoch nicht für komplexe Fisteln bei Morbus Crohn. Eine Validierung des Indexes als Indikator für Krankheitsschwere der Fistelerkrankung wurde nicht identifiziert. Der Endpunkt wird als nicht bewertungsrelevant eingestuft.

Van Assche Score

Der Van Assche Score wurde bis Woche 24 und Woche 52 erhoben und ist ein MRT-basierter Wert zur Messung der Schwere perianaler Erkrankung bei Morbus Crohn. Beurteilt werden die Anzahl, Lage und Ausdehnung der Fisteltrakte, die Hyperintensität (abwesend, mild, ausgeprägt) auf T2-gewichteten Bildern, Kavitäten > 3 mm Durchmesser und die rektale Wandbeteiligung. Höhere Werte deuten auf eine schwerere Erkrankung hin. Der Endpunkt beruht allein auf bildgebenden Verfahren; eine Validierung des Wertes als patientenrelevanter Surrogatparameter für die Schwere

der perianalen Symptomatik und Erkrankung wurde nicht identifiziert. Der Endpunkt wird abschließend als nicht patienten- und nicht bewertungsrelevant eingeschätzt.

Stuhlinkontinenz

Seitens pU ergibt sich die Patientenrelevanz des Endpunktes Stuhlinkontinenz daraus, dass im Rahmen der Fisteltherapie bei Morbus-Crohn-Patienten häufig chirurgische Verfahren zum Einsatz kommen, die zu einer bleibenden Sphinkterschädigung führen können. Auch könne die Komplexität der Fisteln selber eine entsprechende Beeinträchtigung hervorrufen. Die Behandlung von komplexen perianalen Fisteln durch die lokale Anwendung der Prüfintervention Darvadstrocel soll die lokalen Bedingungen mit sehr wenigen Unannehmlichkeiten (ambulanter Eingriff) und minimalem Risiko möglicher Komplikationen (Analinkontinenz) deutlich verbessern. Der Erhalt des Schließmuskels sowie die Vermeidung jeglicher Beeinträchtigung des Schließmuskels sei dementsprechend relevant für den Patienten. Stuhlinkontinenz ist ein vom pU post hoc beschriebener Morbiditätsendpunkt, definiert als dokumentiertes Auftreten des (prozedurbezogenen) unerwünschten Ereignisses anale Inkontinenz (nach MedDRA Preferred Term), unerwünschtes Ereignis oder schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu einem beliebigen Zeitpunkt im Studienverlauf bis Woche 104. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheits-Population. Entgegen der Darstellung findet sich sowohl in der vom pU angegebenen MedDRA Version 18.0 als auch in der aktuellsten MedDRA Version 21.0 (2018) [16] und im Studienbericht kein entsprechender Preferred Term. Die Kriterien, die erfüllt sein mussten, um als Ereignis Stuhlinkontinenz zu gelten, werden in der Operationalisierung nicht näher erläutert. Somit bleibt unklar, wie der Endpunkt im Rahmen der Studie überhaupt erhoben wurde. Außerdem bleibt offen, warum die Auswertung des Morbiditäts-Endpunktes nicht für die ITT-Population erfolgte. Die Bewertung des Endpunktes im Rahmen der Nutzenbewertung ist daher nicht möglich, obgleich die für den Patienten mit der Inkontinenz einhergehende starke Beeinträchtigung als patientenrelevant erachtet wird.

Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie ADMIRE-CD

Studienvisite (Woche) Endpunkt	S	Woche 24	Woche 52	Woche 104
Kombinierte Remission ¹⁾	x	x	x	-
Klinische Remission	x	x	x	x
Zeit bis zur klinischen Remission	x	x	x	-
Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission	-	x	-	-
PDAI und PDAI-Subscore Sekretbildung ²⁾	x	x	x	x
IBDQ ³⁾	x	x	x	x
Sicherheit ⁴⁾	x	x	x	x

¹⁾ Die Bewertung des primären Endpunktes kombinierte Remission besteht aus einer klinischen Untersuchung und einer MRT-Untersuchung. Die klinische Untersuchung der Fisteln erfolgte zu jeder Studienvisite: Screening, Woche 6, Woche 12, Woche 18, Woche 24, Woche 36, Woche 52, Woche 78, Woche 104. Eine MRT-Untersuchung wurde zu Screening, Woche 24 und Woche 52 durchgeführt.

²⁾ Der PDAI wurde zu jeder Studienvisite bis Woche 104 erfasst.

³⁾ Der IBDQ wurde ab Screening, Woche 24, Woche 52, Woche 78 und Woche 104 erfasst.

⁴⁾ Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse begann mit der Verabreichung der Studienmedikation, in diesem Falle mit dem vorbereitenden chirurgischen Eingriff. Nach Woche 52 erfolgte die Bewertung lediglich für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Abkürzungen: IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; PDAI: Perianal Disease Activity Index; S: Screening

2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Die pivotale Studie ADMIRE-CD (Cx601-0302) ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Darvadstrocel und Placebo randomisiert. Die Studie ermöglichte die Fortsetzung der bisherigen Behandlung in einem Add-on-Design (z. B. Behandlung mit TNF- α -Antikörpern, Immunsuppressiva (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat) usw.). Um die bisherige Behandlungsexposition zwischen den Behandlungsgruppen auszugleichen, wurde die Randomisierung für folgende Faktoren stratifiziert:

- Begleitende Behandlung mit TNF- α -Antikörpern (ja/nein)
- Begleitende immunsuppressive Therapie (ja/nein).

Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren und Patienten blieben bis einschließlich Woche 52 hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Der Sponsor wurde nach der primären Wirksamkeitsanalyse zu Woche 24 entblindet. Ursprünglich war ein Beobachtungszeitraum von 24 Wochen angesetzt. Zur Beurteilung der Langzeitwirksamkeit und Sicherheit wurde die Studie um zwei Nachbeobachtungsphasen erweitert, bis Woche 52 und bis Woche 104, wobei die Studie nach Woche 52 bis Woche 104 unverblindet weiterlief. Zu diesem Zeitpunkt der Nachbeobachtung befanden sich nur noch 40 der ursprünglich 212 Patienten in der ADMIRE-CD-Studie (Darvadstrocel N = 25, Placebo N = 15). Zudem waren die Bestimmungen zur Begleitbehandlung nicht mehr gültig, so dass auch eine andere Medikation möglich war. Aufgrund dessen werden die Daten für den Studienzeitraum nach Woche 52 bis Woche 104 für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Da sich die Prüfintervention und die Kontrollsubstanz (Kochsalzlösung) im Aussehen (Farbe, Konsistenz) unterscheiden, war dem verabreichenden Prüfarzt (Chirurg) die Studienbehandlung bekannt. Um die Doppelverblindung zu gewährleisten wurde die Studienbehandlung (operative Maßnahme und Applikation) von einem anderen Studienarzt durchgeführt als die nachfolgenden Untersuchungen der Fisteln. Den Operateuren war es zudem nicht gestattet, nach der Operation Informationen über die Art der Prüfsubstanz weiterzugeben oder klinische Untersuchungen am Patienten durchzuführen. Die Bewertung der Endpunkte erfolgte durch ein verblindetes Studienpersonal. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotential der ADMIRE-CD-Studie auf Studienebene wird insgesamt mit niedrig bewertet (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6: Verzerrungspotential in der Studie ADMIRE-CD auf Studienebene bis Woche 52

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
ADMIRE-CD ¹⁾	ja	ja	ja ^{2) 3)}	ja ^{2) 3)}	nein	nein	niedrig

¹⁾ Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene erfolgt für die verblindeten Studienphasen bis Woche 24 und bis Woche 52.

²⁾ Der Sponsor wurde nach der primären Wirksamkeitsanalyse zu Woche 24 entblindet. Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren und Patienten blieben bis einschließlich Woche 52 hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet.

³⁾ Die Prüfsubstanz und die Kontrollbehandlung unterschieden sich im Aussehen (Konsistenz und Farbe), so dass die Studienbehandlung dem applizierenden Studienarzt (Chirurg) bekannt war. Um die Doppelverblindung aufrechtzuerhalten, erfolgte die Weiterbehandlung und Beurteilung der klinischen Parameter durch einen anderen, verblindeten Prüfarzt.

Das Verzerrungspotential der bewertungsrelevanten Endpunkte wird in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte in der Studie ADMIRE-CD bis Woche 52

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Morbidität¹⁾					
<u>Remission</u>					
Kombinierte Remission ²⁾	ja ^{3/4)}	ja	nein	ja ⁵⁾	unklar ^{6)/hoch⁷⁾}
Klinische Remission	ja ^{3/4)}	ja	nein	ja ⁵⁾	unklar ^{6)/hoch⁷⁾}
Zeit bis zur klinischen Remission	ja ^{3/4)}	ja	nein	nein	niedrig
Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission	ja ^{3/4)}	ja	ja ⁸⁾	ja ⁹⁾	unklar ⁶⁾
PDAI ¹⁰⁾	ja ^{3/4)}	ja	nein	ja ⁵⁾	unklar ^{6)/hoch⁷⁾}
PDAI-Subscore Sekretbildung ¹⁰⁾	ja ^{3/4)}	ja	ja ¹¹⁾	ja ¹²⁾	unklar ^{6)/hoch⁷⁾}
Lebensqualität¹⁾					
IBDQ ¹⁰⁾	ja ^{3/4)}	ja	nein	ja ⁵⁾	unklar ^{6)/hoch⁷⁾}
Sicherheit¹⁾					
Unerwünschte Ereignisse ¹³⁾	ja ^{3/4)}	ja	nein	nein	niedrig

¹⁾ Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene erfolgt für die verblindeten Studienphasen bis Woche 24 (Behandlungsphase) und Woche 52 (Nachbeobachtungsphase).

²⁾ Primärer Endpunkt

³⁾ Der Sponsor wurde nach der primären Wirksamkeitsanalyse zu Woche 24 entblindet. Prüfarzte, Mitarbeiter der Studienzentren und Patienten blieben bis einschließlich Woche 52 hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet.

⁴⁾ Die Prüfsubstanz und die Kontrollbehandlung unterschieden sich im Aussehen (Konsistenz und Farbe), so dass die Studienbehandlung dem applizierenden Studienarzt (Chirurg) bekannt war. Um die Doppelverblindung aufrechtzuerhalten, erfolgte die Weiterbehandlung und Beurteilung der klinischen Parameter durch einen anderen, verblindeten Prüfarzt.

⁵⁾ Die Auswertung der Endpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population mittels LOCF-Ansatz. Dabei bleibt unklar, ob von einer Über- oder Unterschätzung des Wirksamkeitseffektes auszugehen ist, da beides möglich ist. Es ist beispielsweise vorstellbar, dass Ergebnisse einer Untersuchung (z. B. für eine Remission oder MRT-Evaluation in Woche 24) aufgrund des LOCF-Ansatzes fortgeführt werden, obwohl diese Untersuchungen zum entsprechenden Datenschnitt (z. B. in Woche 52) nicht vorlagen, da bei fehlenden Werten der letzte verfügbare Post-Baseline-Wert für die Analyse berücksichtigt wurde. Dies erscheint insbesondere für die Auswertung in der Nachbeobachtung zu Woche 52 problematisch, da der Anteil der Patienten, die die Studie beendet haben, mit 65,4 % Patienten (Darvadstrocel) und 58,1 % Patienten (Placebo) stark reduziert war.

⁶⁾ Das Verzerrungspotential bis Woche 24 wird als unklar bewertet.

⁷⁾ Das Verzerrungspotential bis Woche 52 wird als hoch bewertet.

⁸⁾ Es handelt sich um einen post hoc definierten und ausgewerteten Endpunkt. Eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunktes sowie eine mögliche Ergebnisverzerrung sind nicht auszuschließen. Der Endpunkt wurde nur bis Woche 24 erhoben. Es wurde davon ausgegangen, dass die therapeutische Wirkung von Darvadstrocel in Woche 24 beobachtet und bis Woche 52 beibehalten wird und dass eine kombinierte Remission, die in Woche 52, aber nicht in Woche 24 auftrat, das Ergebnis einer Fistelheilung im Laufe der Zeit als Ergebnis der Standardbehandlung ist. Das Aufzeigen einer Rezidivfreiheit über Woche 24 hinaus bis Woche 52 erscheint dennoch angebracht, um die Langzeitwirksamkeit einordnen zu können. Die a priori geplanten Endpunkte Rezidiv nach klinischer Remission und Zeit bis zum Rezidiv nach klinischer Remission werden vom pU im Nutzendossier nicht dargestellt. Für die Nutzenbewertung werden die Endpunkte, wie oben dargestellt (siehe 2.5.1), aufgrund des nicht-validierten Grenzwertes von > 2 cm Flüssigkeitsansammlung im MRT nicht berücksichtigt.

⁹⁾ Für die Auswertung des post hoc definierten Endpunktes Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission werden seitens des pU keine Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten sowie zum angewendeten statistischen Modell gemacht. Es wird

angenommen, dass analog zum primären, zu den wichtigen sekundären und sekundären Endpunkten ein LOCF-Ansatz gewählt wurde.

- ¹⁰⁾ In die Nutzenbewertung gehen die Ergebnisdaten nur ein, sofern mindestens 70 % der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreichbaren Werte abgebildet sind.
- ¹¹⁾ Es handelt sich um einen post hoc ausgewerteten Endpunkt. Eine ergebnisgesteuerte Darstellung sowie eine mögliche Ergebnisverzerrung des vorab nicht definierten Endpunktes sind nicht auszuschließen. Dies betrifft auch die ggf. selektive Auswahl von verwendeten Teilpopulationen für die Auswertung.
- ¹²⁾ Es wird angenommen, dass gemäß statistischem Analyseplan zur Studie ADMIRE-CD wie für alle sekundären Endpunkte ein LOCF-Ansatz für die Auswertung des Endpunktes angewandt wurde, selbst wenn diese Information nicht in den Zusatzanalysen des pU beschrieben sind. Unter Berücksichtigung der Patienten, die die Studie zu Woche 52 beendet haben (< 70 %), sind die Angaben des pU für den Endpunkt nicht nachvollziehbar.
- ¹³⁾ Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse begann mit der Verabreichung der Studienmedikation, in diesem Falle mit dem vorbereitenden chirurgischen Eingriff. Nach Woche 52 erfolgte die Bewertung lediglich für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Abkürzungen: IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; PDAL: Perianal Disease Activity Index

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier zur Nutzenbewertung, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 8–10.

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Remission
Operationalisierung	<p>Hinweis: Die Remission wurde in der Studie ADMIRE-CD durch mehrere Endpunkte erhoben: kombinierte Remission, klinische Remission, Ansprechen. Eine Darstellung erfolgt lediglich für die kombinierte Remission und die klinische Remission, das Ansprechen ist als nicht bewertungsrelevant eingestuft worden (vgl. 2.5.1).</p> <p>Kombinierte Remission Die kombinierte Remission wurde verblindet erhoben und zentral ausgewertet und ist definiert als Verschluss aller behandelten externen Fistelöffnungen nach klinischer Untersuchung, die zu Studienbeginn bei sanfter Fingerkompression sezernierten, und das Fehlen von Flüssigkeitsansammlungen > 2 cm in den behandelten perianalen Fisteln, bestätigt durch eine zentrale MRT-Auswertung.</p> <p>Klinische Remission Die klinische Remission ist definiert als der Verschluss aller behandelten externen Fistelöffnungen nach klinischer Untersuchung, die zu Studienbeginn bei sanfter Fingerkompression sezernierten.</p> <p>Zeit bis zur klinischen Remission Die Zeit bis zur klinischen Remission ist definiert als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum ersten klinisch bewerteten Verschluss aller behandelten externen Fistelöffnungen, die zu Studienbeginn sezernierten.</p> <p>Die Intensität des Fingerdrucks im Rahmen der klinischen Beurteilung der Remission liegt dabei im Ermessen des durchführenden Arztes und orientiert sich an dessen Erfahrungswert.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die kombinierte Remission wurde zu Woche 24 und 52 erhoben. Eine MRT-Untersuchung war ebenfalls nur zu Studienbeginn, zu Woche 24 und Woche 52 vorgesehen.</p> <p>Die klinische Untersuchung der perianalen Fisteln erfolgte zum Screening und jeder anschließenden Studienvisite: Woche 6, Woche 12, Woche 18, Woche 24, Woche 36, Woche 52, Woche 78 und Woche 104.</p> <p>Die Auswertung erfolgte für alle Endpunkte auf Basis der ITT-Population für die Datenschnitte nach 24 Wochen (27. Juli 2015) und nach 52 Wochen (29. Februar 2016), für die klinische Remission zusätzlich nach 104 Wochen (10. Februar 2017).</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung der Remission ist zum Teil unklar beschrieben. Der primäre Endpunkt kombinierte Remission ist ein zusammengesetzter Endpunkt aus klinischer Untersuchung und bildgebender Bewertung. Die Beurteilung der klinischen Remission erfolgte durch die klinische Untersuchung der externen Fistelöffnungen. Die Beurteilung der inneren behandelten Fistelöffnungen erscheint allein durch die MRT-Untersuchung vorgegeben, jedoch ist dieser Aspekt von der Operationalisierung nicht ausreichend umfasst. Aus der Beschreibung des Endpunktes geht zudem nur indirekt und unvollständig hervor, welche Kriterien ein Fistelverschluss, unabhängig davon, ob bei der behandelten Fistel interne oder externe Öffnungen vorlagen, erfüllen musste (Fehlen von Flüssigkeitsansammlungen > 2 cm in den behandelten perianalen Fisteln). Zudem bleibt unklar, wie die klinische Untersuchung, abgesehen von einer sanften Fingerkompression, erfolgte, um den Fistelverschluss festzustellen.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p>Der primäre Endpunkt <u>kombinierte Remission</u> ist ein zusammengesetzter Endpunkt aus klinischer Untersuchung und bildgebender Bewertung. Hinsichtlich der klinischen Relevanz, d. h. in Bezug auf den Nutzen für den Patienten, unterscheiden sich die einzelnen Endpunktkomponenten voneinander. Zudem kann allein durch die Darstellung summarischer Wirksamkeitseffekte unterschiedlicher Relevanz der Effekt der Teilkomponenten nicht beurteilt werden.</p> <p>Wenn auch in der Klinik als Standardverfahren zur Diagnostik und Klassifikation perianaler Fisteln etabliert und nachvollziehbar, bleibt bei der Bewertung der Fisteln mittels Bildgebung (MRT-Diagnostik) die für den Patienten spürbare Symptomatik unberücksichtigt. Mit der MRT-Untersuchung soll im Rahmen der Studie geprüft werden, ob sich im Fistelgang Sekret befindet. Der pU hat hierfür einen Grenzwert von 2 cm festlegt. Eine Validierung dieser Grenze sowie der Nachweis, dass das Fehlen von > 2 cm Flüssigkeit mit einem kompletten Verschluss des Fistelgangs gleichzusetzen ist, ist nicht erfolgt.</p> <p>Der Endpunkt kombinierte Remission wird somit als nicht patientenrelevant beurteilt, jedoch als primärer Wirksamkeitsparameter der pivotalen Studie ADMIRE-CD nachfolgend in der Nutzenbewertung dargestellt.</p> <p>Die Feststellung der <u>klinischen Remission</u> erfolgte zu jeder geplanten Studienvisite durch eine klinische Untersuchung der perianalen Fisteln durch einen verblindeten Prüfarzt. Dabei wird neben der objektiven Symptomatik die subjektive Symptomatik (Sekretabgang, Juckreiz, gelegentlich Blutungen, perianale Schmerzen) erfasst. Es ist anzunehmen, dass der Fistelverschluss mit einer Verbesserung der Gesamtsymptomatik der Erkrankung einhergeht. Allerdings ist durch die klinische Untersuchung nur eine Beurteilung der äußeren Fistelöffnungen, aber nicht der inneren Fistelgänge und weiter proximal gelegenen Fistelabschnitte gegeben. Für die</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>langfristige Heilung ist der Verschluss der inneren Fistelgänge von großer Bedeutung. Aus der Operationalisierung des Endpunktes geht nicht hervor, unter welchen Voraussetzungen eine Fistelöffnung als verschlossen galt, noch ist das Prozedere der klinischen Untersuchung, abgesehen von einer sanften Fingerkompression, ausführlich beschrieben.</p> <p>Zudem besteht Unklarheit über die Schwere und Veränderung der Symptomatik, die sich patientenindividuell unterscheiden kann, da diese nicht in die Bewertung einging.</p> <p>Die klinische Aussagekraft des Endpunktes ist eingeschränkt, jedoch wird die <u>klinische Remission</u> und die <u>Zeit bis zur klinischen Remission</u> aufgrund der Verbesserung der Gesamtsymptomatik bei Verschluss der (äußeren) Fistelöffnungen gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als patientenrelevant beurteilt und für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>
Endpunkt	Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission
Operationalisierung	<p>Die Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission zu Woche 24 wird definiert als das Erreichen einer klinischen Remission vor Woche 24 und darauffolgendem Ausbleiben eines Rezidivs im Sinne einer Wiedereröffnung einer der behandelten externen Fistelöffnungen, die zu Studienbeginn sezernierten, nach klinischer Untersuchung mit sanftem Fingerdruck zu Woche 24.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Der Endpunkt wurde zu Woche 24 erhoben.</p> <p>Die klinische Untersuchung der perianalen Fisteln erfolgte zum Screening und jeder anschließenden Studienvsiste vor Woche 24: Woche 6, Woche 12, Woche 18.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für den Datenschnitt nach 24 Wochen (27. Juli 2015).</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.</p> <p>Es handelt sich um einen post hoc definierten und ausgewerteten Endpunkt, reziprok zum a priori geplanten Endpunkt Rezidiv nach vorheriger klinischer Remission.</p> <p>Die Beurteilung der klinischen Remission erfolgte durch die klinische Untersuchung der behandelten externen Fistelöffnungen. Der Beschreibung des Endpunktes können nur wenige Informationen zur vollständigen klinischen Untersuchung entnommen werden. Zudem fehlt die Rationale, warum keine Erhebung zum Datenschnitt in Woche 52 erfolgte.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p>Die Feststellung der klinischen Remission erfolgte zu jeder geplanten Studienvsiste vor Woche 24 durch eine klinische Untersuchung der perianalen Fisteln durch einen verblindeten Prüfarzt. Dabei wird neben der objektiven Symptomatik die subjektive Symptomatik (Sekretabgang, Juckreiz, gelegentlich Blutungen, perianale Schmerzen) erfasst. Es ist anzunehmen, dass der Fistelverschluss mit einer Verbesserung der Gesamtsymptomatik der Erkrankung einhergeht. Ein Rezidiv im Sinne einer Wiedereröffnung einer bereits verschlossenen Fistel gilt es somit zu vermeiden. Aus der Operationalisierung des Endpunktes geht jedoch nicht hervor, welche Kriterien ein Rezidiv erfüllen musste, d. h. was unter der Wiedereröffnung einer Fistel zu verstehen ist.</p> <p>Die klinische Aussagekraft des Endpunktes ist eingeschränkt, jedoch wird die Rezidivfreiheit nach klinischer Remission aufgrund der Erhaltung einer verbesserten Gesamtsymptomatik bei Verschluss der (äußeren) Fistelöffnungen als patientenrelevant eingestuft und für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Perianal Disease Activity Index (PDAI)
Operationalisierung	<p>Der PDAI ist ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt und erfasst die Symptomatik des perianalen Morbus Crohn.</p> <p>Der PDAI ist in fünf eindimensionale Subscores unterteilt, die spezifische Aspekte der perianalen Manifestation des Morbus Crohn erfassen:</p> <p>Sekretbildung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Sekretbildung (0) • Minimale Absonderung von mukösem Sekret (1) • Moderate Absonderung von mukösem oder eitrigem Sekret (2) • Substanzielle Sekretbildung (3) • Grobe Absonderung von Stuhl (4) <p>Schmerzen/Aktivitätsbeeinträchtigung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Aktivitätsbeeinträchtigung (0) • Leichte Beschwerden, keine Beeinträchtigung (1) • Moderate Beschwerden, einige Aktivitäten beeinträchtigt (2) • Ausgeprägte Beschwerden, ausgeprägte Beeinträchtigung (3) • Schwere Beschwerden, schwere Beeinträchtigung (4) <p>Einschränkung der sexuellen Aktivität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Beeinträchtigung der sexuellen Aktivität (0) • Geringfügige Beeinträchtigung der sexuellen Aktivität (1) • Moderate Beeinträchtigung der sexuellen Aktivität (2) • Ausgeprägte Beeinträchtigung der sexuellen Aktivität (3) • Sexuelle Aktivität nicht möglich (4) <p>Art der perianalen Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine perianale Erkrankung / keine Hautanzeichen (0) • Analfissur oder Schleimhautriss (1) • < 3 perianale Fisteln (2) • ≥ 3 perianale Fisteln (3) • Ulzeration des Analsphinkters oder Fisteln mit signifikanter Hautunterhöhlung (4) <p>Grad der Induration</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Induration (0) • Minimale Induration (1) • Moderate Induration (2) • Substanzielle Induration (3) • Grobe Fluktuation / Abszess (4) <p>Die fünf Subscores des PDAI werden teilweise vom Patienten berichtet und teilweise vom behandelnden Arzt beurteilt: So bewerten die Patienten die Subscores Sekretbildung, Schmerzen/Aktivitätsbeeinträchtigungen und Einschränkung der sexuellen Aktivität, während der Grad der Induration und die Art der perianalen Erkrankung vom behandelnden Arzt beurteilt werden.</p> <p>Alle Subscores werden anhand einer 5-Punkt-Likert-Skala quantifiziert, wobei eine Punktzahl von 0 „keine Symptome“ und 4 Punkte „schwere Symptome“ bezeichnet. Der Gesamtscore umfasst die Summe der fünf Subscores. Eine höhere Punktzahl weist auf eine schwerere Erkrankung hin.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung des Endpunktes schloss den gesamten Studienzeitraum ein: Der PDAI wurde während der Screeningphase, zu Baseline und zur Studiervisite (in Woche 6, Woche 12, Woche 18, Woche 24, Woche 36, Woche 52, Woche 78 und Woche 104) sowie bei vorzeitigem Studienabbruch erhoben.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Fehlende Werte</p> <p>Scores, die von den Werten 0, 1, 2, 3 und 4 abweichen, werden als fehlend gewertet. Die Imputation fehlender Werte erfolgte mittels LOCF-Methode (last observation carried forward). Fehlende Werte wurden durch den letzten verfügbaren Wert (Post-Baseline) ersetzt.</p> <p>Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis der ITT-Population. Sowohl der Gesamtscore aus den fünf Subscores als auch die einzelnen Subscores werden als absoluter Wert und als Veränderung zu Baseline angegeben. Gemäß Studienunterlagen erfolgte die Auswertung zu Baseline sowie zu Woche 24, Woche 52 und zu Woche 104.</p> <p>Nach den Angaben im Nutzendossier, Modul 4 werden ausschließlich Auswertungen zu Baseline sowie zu Woche 24 und Woche 52 durchgeführt.</p> <p>Post-hoc-Analysen (nicht im SAP präspezifiziert)</p> <p><u>(1) PDAI-Subscore Sekretbildung</u></p> <p>Gemäß den Angaben im Nutzendossier, Modul 4 wurde das Ausmaß der Kernsymptomatik des perianalen Fistelleidens, der Sekretbildung, post hoc als Subscore des PDAI zu Baseline und je Studiervisite (in Woche 6, Woche 12, Woche 18, Woche 24, Woche 36 und Woche 52) ausgewertet. Die vom Patienten selbst berichtete Sekretbildung wird anhand folgender Auswertungen präsentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen des PDAI-Subscores Sekretbildung zu 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. <p>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.</p> <p>Den Auswertungen liegt die ITT-Population zugrunde.</p> <p><u>(2) Patienten mit PDAI-Gesamtscore = 0</u></p> <p>Gemäß den Angaben in Modul 4 erfolgte für den PDAI eine Post-hoc-Analyse, in der die vollständige Symptombefreiheit (Patienten mit PDAI-Gesamtscore = 0) analysiert wurde. Der Endpunkt Patienten mit vollständiger Symptombefreiheit (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 Behandlungsarm ausgewertet, die einen PDAI-Gesamtscore von 0 aufwiesen.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für den Datenschnitt nach 24 Wochen (27. Juli 2015) und 52 Wochen (29. Februar 2016).</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung für den a priori definierten Endpunkt ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben.</p> <p>Die Entscheidung des pharmazeutischen Unternehmers, neben dem Gesamtscore zusätzlich die Post-hoc-Auswertung des PDAI-Subscores Sekretbildung in seinen drei Operationalisierungen als weiteren Endpunkt der Nutzendimension Morbidität für das Ausmaß des Zusatznutzens im Dossier hinzuzufügen, wird kritisch gesehen. So würde die Auswertung <i>Veränderungen des PDAI-Subscores Sekretbildung zu Baseline</i> doppelt erfasst werden, da dieser bereits in der vorliegenden Nutzenbewertung unter</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>dem Endpunkt PDAI abgebildet wird. Um diese parallele Darstellung und Bewertung identischer Werte (Multiplizität) zu vermeiden, wird diese Auswertung nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Die vom Patienten selbst berichtete Sekretbildung wurde darüber hinaus post hoc als Responderanalysen bzw. Responderdefinitionen ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Hierfür gibt der pU keine Rationale an. So wären andere Subscores mit eindeutigerem, unmittelbarem Patientenbezug, wie Einschränkungen der sexuellen Aktivität oder Schmerzen, ebenso möglich gewesen. Da das Krankheitsbild der komplexen perianalen Fistel durch Symptome wie Sekretabgang in Form von Blut, Eiter oder Stuhl, Juckreiz und Schmerzen charakterisiert ist, werden diese Zusatzauswertungen zum Anteil Patienten mit PDAI-Subscore Sekretbildung = 0 (dem bestmöglichen Ergebnis) zu Woche 24 bzw. Woche 52 und der Anteil Patienten mit Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von ≥ 1 zu Baseline auf 0 zu Woche 24 bzw. Woche 52 als patienten- und bewertungsrelevant eingestuft und in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.</p> <p>Die Post-hoc-Auswertung über den Anteil der Patienten je Behandlungsarm, die einen PDAI-Gesamtscore von 0 aufweisen, erscheint aufgrund der Relevanz der Symptomfreiheit im vorliegenden AWG als patienten- und damit auch bewertungsrelevant.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p>Der Fragebogen wurde von einem Gastroenterologen zunächst mit vier Scores (Sekretbildung, Schmerzen/Aktivitätsbeeinträchtigung, Art der perianalen Erkrankung und Grad der Induration) entwickelt. Nach Konsultation mit vier weiteren Fachärzten, zwei Krankenschwestern und zehn Patienten mit M. Crohn wurde der fünfte Score ‚Einschränkung der sexuellen Aktivität‘ hinzugefügt. Die Zusammensetzung der beteiligten Patienten wurde nicht berichtet [11].</p> <p>Die Validierung des Instruments erfolgte an 37 Patienten mit Morbus Crohn und aktiver perianaler Erkrankung. Die Test-Retest-Reliabilität wurde innerhalb von 4 bis 8 Wochen anhand von 19 Patienten erfasst, die ihren M. Crohn als stabil beschrieben hatten. Dabei zeigte sich für die Induration ein statistisch signifikanter Unterschied, die anderen 4 Scores waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Der Reliabilitätskoeffizient (ICC) für den PDAI-Gesamtscore lag bei 0,60. Für die einzelnen Scores lag der ICC zwischen 0,21 (Schmerzen/Aktivitätsbeeinträchtigung) und 0,77 (Art der perianalen Erkrankung).</p> <p>Die Änderungssensitivität wurde ausschließlich anhand von 20 Patienten erfasst, die sich um mindestens einen Punkt (0 = keine Probleme bis 4 = schwere Probleme) verändert hatten. Der mittlere (\pm SD) PDAI-Score verbesserte sich signifikant zwischen Baseline und Follow-up von $6,60 \pm 2,94$ auf $3,55 \pm 2,80$ (Differenz $3,05 \pm 2,96$; $p = 0,0002$). Die Scores Sekretbildung, Schmerzen/Aktivitätsbeeinträchtigung und Grad der Induration verbesserten sich ebenfalls signifikant.</p> <p>Der PDAI korrelierte mit der Einschätzung des globalen Gesundheitszustandes durch den Arzt ($r = 0,72$) und den Patienten ($r = 0,66$) [11].</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Schwellenwert/MID</p> <p>Sowohl für den Gesamtscore als auch für die einzelnen Subscores machte der pU keine Angaben zu möglichen Relevanzschwellen bzw. minimal relevanten, klinischen Differenzen für Gruppenunterschiede.</p> <p>Die Erfassung der Symptomatik des perianalen Morbus Crohn wird als patienten- und bewertungsrelevant eingestuft. Insgesamt wird die Entwicklung des PDAI aufgrund fehlender Patientenbeteiligung kritisch gesehen. Die einzige identifizierte Validierungsstudie von Irvine et al. (1995) [11] wurde ausschließlich an 37 Patienten durchgeführt. Im Ergebnis zeigte sich eine moderate Reliabilität für den Gesamtscore (ICC 0,60). Die Änderungssensitivität wurde an einer kleinen Subpopulation (n = 20) untersucht und bestätigt. Kritisch gesehen wird auch die Trennschärfe der 5-Punkt-Likert-Skala für den Subscore Sekretbildung. Hierbei handelt es sich um einen vom Patienten eingeschätzten Subscore, dessen Kategorisierung ohne medizinische Kenntnisse schwierig erscheint: minimale Absonderung von mukösem Sekret (1), moderate Absonderung von mukösem oder eitrigem Sekret (2), substanzielle Sekretbildung (3) und grobe Absonderung von Stuhl (4).</p> <p>Gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustands</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Endpunktkategorie	
Endpunkt	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)
Operationalisierung	<p>Der IBDQ war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie. Der Fragebogen umfasst 32 Fragen, die in vier Dimensionen unterteilt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Darmsymptome (10 Items, maximaler Score 70 Punkte), • Emotionale Funktion (12 Items, maximaler Score 84 Punkte), • Systemische Symptome (5 Items, maximaler Score 35 Punkte), • Sozialfunktion (5 Items, maximaler Score 35 Punkte). <p>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>Mit Hilfe des IBDQ werden allgemeine Alltagsaktivitäten und spezifische Darmfunktionen (Häufigkeit von Schmerzen und Krämpfen) evaluiert sowie das Ausmaß der Beeinträchtigung bei sozialen Aktivitäten (z. B. wenn keine Toiletten in der Nähe sind) und die emotionalen Folgen der Erkrankung ermittelt; dabei wird ein Erinnerungszeitraum von 2 Wochen abgefragt [7,12].</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung des Endpunktes schloss den gesamten Studienzeitraum ein: Der IBDQ wurde während der Screeningphase, zu Baseline und zur Studienvsiste (in Woche 24, Woche 52, Woche 78 und Woche 104) und bei vorzeitigem Studienabbruch erhoben.</p> <p>Fehlende Werte</p> <p>Scores, die von den Werten 0 bis 7 abweichen, werden als fehlend gewertet. Die Imputation fehlender Werte erfolgte mittels LOCF-Methode (last observation carried forward). Fehlende Werte wurden durch den letzten verfügbaren Wert (Post-Baseline) ersetzt.</p>

Endpunktkategorie	
	<p>Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis der ITT-Population. Sowohl der Gesamtscore als auch die einzelnen Subscores werden als absoluter Wert und als Veränderung zu Baseline angegeben.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für den Datenschnitt nach 24 Wochen (27. Juli 2015) und 52 Wochen (29. Februar 2016).</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung für den a priori definierten Endpunkt ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz:</p> <p>Der Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) ist das krankheitsspezifische Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und ist bisher in mehrere Sprachen übersetzt worden [8]. Der IBDQ wurde als Fragebogen konzipiert, der unter Mithilfe einer Krankenschwester oder eines Arztes auszufüllen ist. Es hat sich jedoch in mehreren Studien gezeigt, dass es auch ohne Hilfe Dritter nicht zu relevanten Abweichungen der Ergebnisse kommt [9,13].</p> <p>Für die Entwicklung des IBDQ wurde zunächst durch Befragung von 77 CED-Patienten, CED-spezialisierten Gastroenterologen und Literatur-Recherche eine Liste von 150 Problemen erstellt, die für CED-Patienten wichtig sind. Aus dieser 150 Stichpunkte umfassenden Liste entstand anhand Befragung von 97 CED-Patienten (54 mit Morbus Crohn, 43 mit Colitis ulcerosa) ein 32 Parameter umfassender Fragebogen, der anschließend an einem Kollektiv von 61 CED-Patienten und danach in einer Multicenter-Studie an 305 CED-Patienten auf Validität und Reliabilität überprüft wurde [7,12].</p> <p>Die Reliabilität des IBDQ wurde bei seiner Entwicklung mittels des Variationskoeffizienten bestimmt. Von diesen 61 Patienten berichteten nach einem Monat 19 Patienten keine Veränderung ihrer Krankheitsaktivität, 33 verbesserten sich und 9 verschlechterten sich. Die Reliabilität für die einzelnen Skalen des IBDQ lag zwischen 0,06 und 0,15 [7]. Die Validität wurde anhand von 42 Patienten überprüft: So wurde u. a. beobachtet, dass die globale Bewertung des Patienten hinsichtlich der Veränderung der Krankheitsaktivität eng mit der Veränderung der Skala Darmsymptome (0,42; $p = 0,003$), systemische Symptome (0,36; $p = 0,009$) und emotionale Funktion (0,52, $p < 0,001$) korreliert [7]. Seine Änderungssensitivität konnte in mehreren Therapiestudien (u. a. Budesonid, Infliximab, Probiotika) nachgewiesen werden [7,14].</p> <p>Schwellenwert/MID</p> <p>Sowohl für den Gesamtscore als auch für die einzelnen Subscores machte der pU keine Angaben zu möglichen Relevanzschwellen bzw. minimal relevanten, klinischen Differenzen für Gruppenunterschiede.</p> <p>Bei dem IBDQ handelt es sich um einen Lebensqualitätsfragebogen, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erfasst. Dieser ist jedoch nicht für das vorliegende AWG der komplexen perianalen Fisteln bei Morbus Crohn konzipiert und validiert worden. Dennoch wird die Erfassung der Lebensqualität der Betroffenen trotz genannter Limitationen als patienten- und bewertungsrelevant eingestuft.</p> <p>Gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>.“</p>

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	(Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung	<p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als ein unerwünschtes Anzeichen, Symptom, unbeabsichtigtes Syndrom oder eine Krankheit, die bei Patienten, die die Studienmedikation erhielten, welche(s) während des Beobachtungszeitraums auftrat oder sich verschlimmerte. Abnormale, klinisch relevante Ergebnisse von diagnostischen Verfahren, einschließlich abnormaler Laborbefunde, werden als unerwünschte Ereignisse angesehen.</p> <p>Die Verschlechterung der untersuchten Krankheit wird anhand der Wirksamkeitsparameter bewertet und sollte nur dann als unerwünschtes Ereignis erfasst werden, wenn ihr Verlauf abnorm schwer oder signifikant und unerwartet ist. Darüber hinaus werden alle unerwünschten medizinischen Erfahrungen, die vor, während oder nach der Behandlung als Ergebnis von im Protokoll festgelegten Verfahren auftreten (z. B. invasive Tests, Änderungen bei der vorherigen Behandlung des Patienten) als UE betrachtet.</p> <p>Bedingungen, für die vor dem Eintritt in die Studie ein chirurgischer Eingriff geplant wurde, werden nicht als unerwünschte Ereignisse definiert.</p> <p>Folgende Ereignisse werden <u>nicht</u> als UE betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medizinische oder chirurgische Verfahren (z. B. Endoskopie, Appendektomie); jedoch die Bedingungen, die diese Verfahren verursachen, sollen als UE betrachtet werden • Situationen, in denen eine unerwünschte medizinische Erfahrung nicht vorkommt (Krankenhausaufnahmen aus sozialen Gründen oder aus Bequemlichkeitsgründen) • Die erwarteten Fluktuationen jeglicher Erkrankungen, die bereits vorhanden sind, fortauern oder zu Studienbeginn festgestellt werden und sich nicht verschlechtern <p>Die Schwere der UE werden mittels folgender Einstufung bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leicht: spürbare Beschwerden, aber keine Behinderung der normalen täglichen Aktivität • Moderat: Beschwerden, so dass die tägliche Aktivität reduziert oder nicht signifikant beeinflusst wird • Schwer: Unfähigkeit, tägliche Aktivitäten auszuüben • Lebensbedrohlich: unmittelbar lebensbedrohlich. <p>UE, die im Zeitraum zwischen der vorbereitenden Operation und der Applikation der Studienmedikation auftraten, wurden als prozedurbezogene, jedoch nicht behandlungsbezogene UE (procedure-emergent non-treatment-emergent adverse events) erfasst.</p> <p>UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.0, kodiert. Gemäß SAP wird die Version 17.0 angegeben.</p> <p>Schwerwiegende UE (SUE)</p> <p>Ein SUE ist ein unerwünschtes Ereignis, das dosisunabhängig zum Tod führte, lebensbedrohlich war, zu dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Arbeitsunfähigkeit führte, einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erforderte oder eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler bei Nachkommen der Studienpatientin zur Folge hatte oder ein medizinisches Ereignis, das als wichtig erachtet wurde oder einen Verdacht auf Übertragbarkeit eines Infektionserregers.</p>

Sicherheit	
	<p>Erhebungszeitpunkte für UE und SUE</p> <p>Alle UE und SUE werden bis Woche 52 erfasst. Von Woche 52 bis Woche 104 werden ausschließlich die SUE erfasst. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung:</p> <p>Die Operationalisierung ist bedingt nachvollziehbar. Unklar bleibt, warum ausschließlich SUE ab Woche 52 erfasst wurden.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz:</p> <p>Die Sicherheitsendpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Darvadstrocel herangezogen. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

2.5.4 Statistische Methoden

Alle Auswertungen erfolgten auf Basis der finalen SAP-Version 3.0 (22. Juli 2015). Es ist nicht ersichtlich, welche Änderungen zwischen den SAP-Versionen vorgenommen wurden. Der Einschluss des ersten Patienten in die Studie erfolgte am 06. Juli 2012.

Statistische Hypothese und Fallzahlplanung

Der primäre Endpunkt der Studie ADMIRE-CD ist die kombinierte Remission nach 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, bestätigt durch eine zentrale, verblindete MRT-Auswertung. Die Nullhypothese und alternative Hypothese für die kombinierte Remission lauten:

- H_0 : Anteil kombinierter Remission nach Woche 24 im Darvadstrocel-Arm = Anteil kombinierter Remission nach Woche 24 im Kontroll-Arm
- H_1 : Anteil kombinierter Remission nach Woche 24 im Darvadstrocel-Arm \neq Anteil kombinierter Remission nach Woche 24 im Kontroll-Arm

Stratifizierungsfaktoren umfassten: begleitende Anti-TNF- α -Behandlung (ja/nein) und begleitende Behandlung mit Immunsuppressiva (ja/nein).

Gemäß SAP basiert die Berechnung der Stichprobengröße auf früheren Phase-II-Studien mit expandierten, humanen, allogenen, mesenchymalen Stammzellen (eASC) und veröffentlichten Wirksamkeitsraten für Placebo in klinischen Studien mit TNF- α -Antikörpern zur Behandlung von Fisteln bei Patienten mit Morbus Crohn. Die Wirksamkeitsraten im Placebo-Arm reichten von 23 % bis 26 % (Ansprechen) und von 13 % bis 19 % (Remission der perianalen Fistelerkrankung). Vorläufige Ergebnisse einer früheren Phase-II-Studie mit eASC zeigten eine Fistelverschlussrate zwischen 53,3 % und 56,3 %. Basierend auf diesen Informationen wurde die anfängliche Stichprobengröße mit einer Wirksamkeit von mindestens 25 % für Placebo angenommen und mindestens 50 % für eASC. Der Placebo-Effekt in dieser Phase-III-Studie sei jedoch schwierig zu schätzen, da das Standard-Kürettage-Verfahren für alle Patienten wahrscheinlich die Remission der perianalen Fistelerkrankungsrate in der Placebo-Gruppe erhöht. Daher wurde für den Ansatz

der Stichprobengröße ein Szenario gewählt, was einen potentiell höheren Placebo-Effekt abdeckte. Unter Annahme eines Unterschiedes von 25 % zwischen den Studienarmen und einer Wirksamkeit von 50 % hieße das 62,5 % im Darvadstrocel-Arm und 37,5 % im Kontroll-Arm. Zur Berechnung der Stichprobengröße wurden Ansprechraten verwendet, da aus früheren Studien mit eASC keine Daten zur Remission der perianalen Fistelerkrankungsraten vorliegen. Es sei allerdings davon auszugehen, dass auch der Interventions-Arm von dem Standard-Kürettage-Verfahren profitiere und der Unterschied zwischen Placebo und eASC erhalten bliebe.

Daraus resultierte eine geplante Stichprobengröße von 278 Patienten zur Screening-Visite, unter Berücksichtigung einer Ausschlussrate von 25 %, insgesamt etwa 208 Studieneinschlüsse mit 104 Patienten pro Behandlungsarm. 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.

Statistische Analysen

Primärer Endpunkt – Kombinierte Remission

Der Vergleich der Behandlungsgruppen für den primären Endpunkt erfolgte auf Basis eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung, mit statistischer Signifikanz bei einem zweiseitigen Alpha-Level von $\alpha = 0,025$.

Die primäre Wirksamkeitsanalyse erfolgte auf Basis der ITT-Population und für unterstützende Analysen auf Basis der mITT- und PP-Population. Sofern eine MRT-Bewertung, unabhängig davon, ob geplant zu Woche 24 oder als vorzeitige Studienbeendigung erfolgt, und eine klinische Untersuchung nach Studienbeginn verfügbar waren, konnte der primäre Endpunkt ausgewertet werden. Wenn eine der beiden Untersuchungen zum Datenschnitt nicht vorlag, war eine Auswertung nicht möglich und der Patient wurde als Non-Responder imputiert. Im Falle fehlender Werte zum Erhebungszeitpunkt wurde der letzte verfügbare Post-Baseline-Wert (last observation carried forward, LOCF-Ansatz) herangezogen (s. u. Umgang mit fehlenden Werten).

Wichtige sekundäre Endpunkte:

Die Analyse der wichtigen sekundären Endpunkte klinische Remission und Ansprechen erfolgte auf Basis der ITT-Population und für unterstützende Analysen auf Basis der mITT- und PP-Population.

- H_0 : klinische Remission nach Woche 24 im Darvadstrocel-Arm = klinische Remission nach Woche 24 im Kontroll-Arm
- H_1 : klinische Remission nach Woche 24 im Darvadstrocel-Arm \neq klinische Remission nach Woche 24 im Kontroll-Arm
- H_0 : Ansprechen nach Woche 24 im Darvadstrocel-Arm = Ansprechen nach Woche 24 im Kontroll-Arm
- H_1 : Ansprechen nach Woche 24 im Darvadstrocel-Arm \neq Ansprechen nach Woche 24 im Kontroll-Arm

Statistische Tests wurden zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ durchgeführt.

Zur Beurteilung der statistischen Signifikanz erfolgte multiples Testen unter Einsatz des Hochberg-Verfahrens (Hochberg 1988) und unter Voraussetzung statistischer Signifikanz des primären

Endpunktes. Es wurde wie folgt vorgegangen: Die sich ergebenden p-Werte werden vom größten zum kleinsten geordnet. Sofern der größte p-Wert kleiner oder gleich $\alpha = 0,05$ ist, werden beide p-Werte für signifikant erachtet, die Prüfung wird beendet. Sofern der größte p-Wert größer ist als $\alpha = 0,05$, wird der kleinste p-Wert bei $\alpha/2 = 0,025$ angesetzt. Ist dieser p-Wert kleiner oder gleich 0,025, so wird dieser p-Wert als signifikant deklariert (hier endet die Prüfung).

Bei den p-Werten handelt es sich um unadjustierte Werte für jeden Endpunkt.

Weitere Endpunkte

Die Zeit bis zur klinischen Remission wird mittels Kaplan-Meier (KM) analysiert. Das Hazard Ratio von Darvadstrocel relativ zu Placebo mit stratifizierter Cox-Regression, bereinigt um die Randomisierungsfaktoren, wird zusammen mit einem 95 %-Konfidenzintervall präsentiert. Bei Patienten ohne entsprechendes Ereignis wird die Zeit zum Zeitpunkt des letzten klinischen Ereignisses zensiert, sofern der Patient weder die Kriterien für eine klinische Remission, ein Ansprechen oder ein Rezidiv erfüllte. Beim Endpunkt Zeit bis zur kombinierten Remission galt, der letzte Termin ist die letzte klinische Bewertung und der Tag der MRT-Untersuchung.

Die Ergebnisdarstellung der sekundären Endpunkte PDAI und IBDQ erfolgte für die Behandlungsgruppen in Form des Gesamtscores als auch für die einzelnen Subskalen. Das 95 %-Konfidenzintervall für die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen wird aus einem ANCOVA-Modell mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsfaktoren und Baseline-Wert als Kovariate abgeleitet. Werte, die nicht als mögliche Antwortoption angegeben wurden, wurden als fehlend bewertet. Fehlende Werte wurden durch den letzten verfügbaren Wert (Post-Baseline) ersetzt. Die Imputation fehlender Werte erfolgte mittels LOCF-Methode (last observation carried forward).

Interimsanalysen

Es waren keine Interimsanalysen geplant. Bei der Analyse nach 24 Wochen handelt es sich um die primäre Analyse. Die Analysen nach den Wochen 52 und 104 sind Follow-up-Analysen.

Datenschnitte

Für die primäre Datenanalyse erfolgte der Datenschnitt zum 27. Juli 2015. In der Nachbeobachtung nach 52 Wochen wurde der Datenschnitt zum 29. Februar 2016, nach 104 Wochen zum 10. Februar 2017 gesetzt.

Umgang mit fehlenden Werten

Die Analyse des primären Endpunktes basierte auf einem ITT-Ansatz. Bei fehlender klinischer Beurteilung bis zur 24. Woche galt jedoch der letzte verfügbare Wert (last observation carried forward, LOCF) der letzten Post-Baseline-Studienvisite (ggf. einschließlich einer Studienvisite bei vorzeitigem Studienabbruch). Im Falle von fehlenden MRT-Daten bis Woche 24, wenn es ein MRT bei einer Studienvisite bei vorzeitigem Studienabbruch vor Woche 24 gab, wurde LOCF auf dieses MRT angewendet.

Für alle weiteren wichtigen sekundären und sekundären Endpunkte erfolgte die Anwendung eines LOCF-Ansatzes.

Für teilweise fehlende Datumsangaben werden die folgenden Kriterien verwendet, sofern nicht anders angegeben:

- Wenn der Tag des Monats nicht dokumentiert ist, aber Monat und Jahr bekannt sind (??-MM-JJJJ), wird der 1. des Monats (01-MM-JJJJ) herangezogen.
- Wenn der Tag und der Monat nicht dokumentiert sind, aber das Jahr bekannt ist (??-??-JJJJ), wird zum 1. Januar (01-01-JJJJ) imputiert.
- Wenn diese Implementierungsregel ein Datum vor Behandlungsbeginn ergibt, wird das Datum des Behandlungsbeginns verwendet.

Alle anderen fehlenden, ungenutzten oder falschen Daten wurden als solche behandelt.

War während der Studie eine Notfallmedikation erforderlich, dann hatte dies ebenfalls Auswirkungen auf die primären und wichtigen sekundären Endpunkte. So wurden die Patienten als Non-Responder in die Auswertung der Endpunkte einbezogen. Dabei wurden andere a priori definierten Imputationsmethoden außer Kraft gesetzt. Die Auswirkung von Notfallmedikationen auf die Behandlungsergebnisse wurden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen für die primären und wichtigsten sekundären Endpunkte überprüft.

Notfallereignisse bis Woche 24 waren definiert als:

- Kortikoide zu 40 mg Prednison-Äquivalent für mindestens 12 Wochen (nach 12 Wochen Begleittherapie wurde der Patient als Non-Responder gewertet)
- TNF- α -Antikörper (neu im Vergleich zur Baseline-Add-On-Therapie der Studie) für mindestens 8 Wochen (nach 8 Wochen Begleittherapie wurde der Patient als Non-Responder gewertet)
- Immunsuppressivum (neu im Vergleich zur Baseline-Add-On-Therapie der Studie) für mindestens 12 Wochen (nach 12 Wochen Begleittherapie wurde der Patient als Non-Responder gewertet)
- Operativer Eingriff der behandelten Fistel während des Behandlungszeitraums (nach dem chirurgischen Eingriff wurde der Patient als Non-Responder gewertet).

Die Notfallmedikation kann während der verlängerten Nachbeobachtungszeit zwischen Woche 52 und Woche 104 ohne Berücksichtigung der zuvor genannten Einschränkungen angewendet werden.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen werden auf Basis der ITT- und mITT-Population für den primären und die sekundären Wirksamkeitsparameter durchgeführt: kombinierte Remission zu Woche 24, klinische Remission zu Woche 24, Ansprechen zu Woche 24.

Subgruppen werden für folgende Faktoren untersucht:

- Während der Randomisierung verwendete Stratifizierungsfaktoren: 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: \leq 65 Jahre, $>$ 65 Jahre, 66–75 Jahre, 76–85 Jahre, \geq 85 Jahre,
- Geschlecht: weiblich/männlich
- Ethnische Herkunft: kaukasisch, dunkelhäutig, asiatisch, sonstige
- Raucher-Status: Raucher, ehemaliger Raucher, hat nie geraucht, unbekannt

- Verwendung von Antibiotika im Zeitraum zwischen der Vorbereitungsvisite und der Administrations-/Behandlungsvisite: Anwendung für ≥ 7 Tage, Anwendung für 0 bis < 7 Tage
- Topographie externer Öffnungen (eÖ) (Fisteltrakte) und interner Öffnungen (iÖ): maximal 1 iÖ und 1 eÖ, 1 iÖ und ≥ 2 eÖ, 2 iÖ, ungeachtet der Anzahl eÖ
- Topographie der iÖ: maximal 1 iÖ, ≥ 2 iÖ
- Topographie der eÖ (Fisteltrakte): 1 eÖ, 2 eÖ, > 2 eÖ
- Dosis pro behandelter eÖ / Dosis pro iÖ: 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: Frankreich, Spanien, Italien, alle weiteren.

Analysepopulationen

Alle gescreenten Patienten: Umfasst alle Patienten zum Zeitpunkt der Screening-Visite. Die Population wird ausschließlich verwendet, um Fehler beim Screening zusammenzufassen.

Intention-to-Treat (ITT): Alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob diese die Studienmedikation erhalten haben oder eine Post-Baseline-Wirksamkeitsmessung vorliegt. Analysen erfolgen nach zugewiesener Behandlung. Alle Wirksamkeitsanalysen erfolgen auf Basis der ITT-Population.

Modified Intention-to-Treat (mITT): Alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Post-Baseline-Wirksamkeitsmessung vorliegt, unabhängig vom Grad der Einhaltung des Protokolls. Gemäß Dossier Modul 4 verweist der pU darauf, dass im Studienprotokoll die mITT-Population als ITT-Population ausgewiesen ist und der SAP Version 3.0 die korrekte Definition für die ITT und mITT beinhaltet. Die primäre Wirksamkeitsanalyse und die Analysen für die wichtigsten sekundären Endpunkte werden für die mITT-Population wiederholt.

Per-Protokoll (PP): Alle Patienten der ITT-Population, die keine schwerwiegenden Protokollverletzungen aufweisen. Die primäre Wirksamkeitsanalyse und die Analysen für die wichtigsten sekundären Endpunkte werden für die PP-Population supportiv wiederholt.

Sicherheitspopulation: Alle Patienten, die die einmalige Studienmedikation erhielten. Alle Sicherheitsanalysen erfolgen auf Basis der Sicherheitspopulation.

Beurteilung der perianalen Fisteln

Zur Beurteilung des primären, der wichtigen sekundären und weiteren sekundären Endpunkte wurde der Fistelverschluss in den Wochen 6, 12, 18, 24, 36, 52, 78 und 104 nach der einmaligen Verabreichung der Zellen unter Verwendung der im Protokoll dargelegten Prozedur und in den Wochen 24 und 52 mittels radiologischer Untersuchung (MRT) klinisch evaluiert. Die Bewertung der MRT-Bilder wurde von einem dafür vorgesehenen Zentrallabor durchgeführt, das für die Behandlung und Studienvisite des einzelnen Patienten verblindet war. Eine Sekretansammlung von > 2 cm gilt als vorhanden, wenn mindestens zwei der drei Dimensionen im MRT die > 2 cm darstellen.

Eine Fistel, die während der Studie identifiziert wurde, zu Studienbeginn (Studienvisite 0) jedoch nicht behandelt wurde, wird nicht als neue Fistel angesehen. Das ist nur der Fall, wenn der Radiologe sie als Verzweigung aus einem Trakt dokumentiert, der zu Studienbeginn behandelt wurde.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Insgesamt wurden 289 Patienten gescreent, von denen 212 Patienten in 47 Zentren aus acht Ländern (Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Niederlande, Österreich und Spanien) randomisiert wurden: 107 Patienten in die Interventionsgruppe und 105 Patienten in die Kontrollgruppe. Insgesamt waren zu Woche 24 noch 82,2 % im Darvadstrocel-Arm und 79,0 % im Vergleichsarm in der Studie. Zu Woche 52 waren dies noch 65,4 % im Darvadstrocel-Arm und 58,1 % im Vergleichsarm (siehe Tabelle 11).

Auf Basis der ITT-Population war die mittlere Studiendauer (SD) bis Woche 52 zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar: 42,3 (16,4) Wochen im Darvadstrocel-Arm vs. 41,2 (17,4) Wochen im Vergleichsarm. Die mediane Zeit lag bei 51,7 Wochen für beide Behandlungsgruppen.

Tabelle 11: Allgemeine Angaben in der Studie ADMIRE-CD

ADMIRE-CD	Darvadstrocel n (%)	Placebo n (%)
Randomisierte Patienten (entspricht der ITT-Population)	107 (100)	105 (100)
Randomisierte Patienten, die keine Behandlung erhielten	4 (3,7)	3 (2,9)
Patienten mit mindestens einer Dosis (Sicherheitspopulation)	103 (96,3)	102 (97,1)
mITT-Population	103 (96,3)	101 (96,2)
PP-Population	86 (80,4)	84 (80,0)
Patienten nach Stratifizierungsfaktoren auf Basis der ITT-Population (Begleittherapie):		
Begleittherapie nur mit TNF- α -Inhibitor	37 (34,6)	33 (31,4)
Begleittherapie mit TNF- α -Inhibitor und Immunsuppressivum	28 (26,2)	31 (29,5)
Begleittherapie nur mit Immunsuppressivum	16 (15,0)	22 (21,0)
Keine der zuvor benannten Begleittherapien	26 (24,3)	19 (18,1)
Anzahl Patienten, die die Studie vor Woche 24 abgebrochen haben:	19 (17,8)	22 (21,0)
Entscheidung des Patienten	0	4 (18,2)
Einverständniserklärung zurückgezogen	1 (5,3)	1 (4,5)
Einschlusskriterium nicht erfüllt	0	2 (9,1)
Aufgrund von UE/SUE	7 (36,8)	6 (27,3)
Signifikante klinische Verschlechterung ¹⁾	7 (36,8)	4 (18,2)
<i>Fistel heilt nicht ab oder die Fistelsymptome verschlechtern sich²⁾</i>	2 (10,5)	0
<i>Notwendigkeit eines neuen Antibiotikums für Fistel oder Abszess</i>	0	1 (4,5)
<i>Notwendigkeit einer neuen Operation in der Perianalregion³⁾</i>	5 (26,3)	3 (13,6)
Erhebliche Protokollverletzung ⁴⁾	3 (15,8)	1 (4,5)
Andere	1 (5,3)	4 (18,2)
Anzahl Patienten, die Woche 24 beendet haben	88 (82,2)	83 (79,0)
Anzahl Patienten, die nicht in die Nachbeobachtungsphase bis Woche 52 eingingen	4 (3,7)	3 (2,9)

ADMIRE-CD	Darvadstrocel n (%)	Placebo n (%)
Anzahl Patienten, die die Studie nach Woche 24 und vor Woche 52 abgebrochen haben:	14 (13,1)	19 (18,1)
Entscheidung des Patienten	2 (14,3)	2 (10,5)
Aufgrund von UE/SUE	4 (28,6)	3 (15,8)
Signifikante klinische Verschlechterung ¹⁾	7 (50,0)	7 (36,8)
<i>Fistel heilt nicht ab oder die Fistelsymptome verschlechtern sich²⁾</i>	3 (21,4)	6 (31,6)
<i>Notwendigkeit eines neuen Antibiotikums für Fistel oder Abszess</i>	1 (7,1)	0
<i>Notwendigkeit einer neuen Operation in der Perianalregion³⁾</i>	3 (21,4)	1 (5,3)
Erhebliche Protokollverletzung ⁴⁾	1 (7,1)	6 (31,6)
Anzahl Patienten, die Woche 52 beendet haben	70 (65,4)	61 (58,1)

¹⁾ Signifikant klinische Verschlechterung der perianalen Fistel (Misserfolg der Fistelbehandlung)

²⁾ Die Fistel heilt nicht ab (oder Auftreten einer neuen Fistel) oder Verschlechterung (einschließlich Auftreten oder Verschlechterung des Abszesses)

³⁾ Notwendigkeit einer neuen Operation im Perianalbereich (z. B. neue Seton-Einlage)

⁴⁾ Verschlechterung des luminalen Morbus Crohn, die eine Änderung der Therapie erfordert (neue Therapie oder Erhöhung der Dosis)

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; mITT: modified Intention-to-Treat; n: Anzahl; PP: Per-Protokoll; (S)UE: (Schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha

Die soziodemographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Patienten der Studie ADMIRE-CD sind in Tabelle 12 dargestellt. Die Baselinecharakteristika scheinen gleich über beide Studienarme verteilt zu sein. Leichte Imbalancen traten bezogen auf vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva (83,2 % vs. 73,3 %) und vorherige Behandlung mit Antibiotika (76,1 % vs. 70,5 %) für Darvadstrocel im Vergleich zur Vergleichstherapie auf. Die Anzahl sezernierender externer Öffnungen zum Screening war zumindest für die Ausprägung zwei externe Öffnungen im Darvadstrocel-Arm höher als im Vergleichsarm (42,9 % vs. 25,8 %).

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population

ADMIRE-CD	Darvadstrocel N=107	Placebo N=105
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	39 (13,1)	37,6 (13,1)
Median (min; max)	37 (18; 74)	34 (19; 73)
<i>Altersgruppen, n (%)</i>		
≤ 65 Jahre	104 (97,2)	101 (96,2)
66–75 Jahre	3 (2,8)	4 (3,8)
≥ 76 Jahre	0	0
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	60 (56,1)	56 (53,3)
Weiblich	47 (43,9)	49 (46,7)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>		
Kaukasier/weiß	100 (93,5)	96 (91,4)
Schwarz	4 (3,7)	1 (1)
Andere	0	1 (1)
Unbekannt	3 (2,8)	7 (6,7)
<i>CDAI-Score zu Baseline, n (%)</i>		
Mittelwert (SD)	88,74 (48,84)	94,21 (58,70)
Median (min; max)	83 (17; 219)	81 (11; 304)

ADMIRE-CD	Darvadstrocel N=107	Placebo N=105
<i>Zeit seit Diagnose (Jahre), n (%)</i>		
n	106	105
Mittelwert (SD)	12,1 (10)	11,3 (8,9)
Median (min; max)	10 (0,5; 48,8)	9,2 (0,5; 36,4)
<i>Vorherige Behandlung in den letzten 6 Monaten, n (%)</i>		
Ja	98 (91,6)	99 (94,3)
Nein	9 (8,4)	6 (5,7)
<i>Vorherige Behandlung mit Antibiotika, n (%)</i>		
Ja	82 (76,6)	74 (70,5)
Nein	25 (23,4)	31 (29,5)
<i>Vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva, n (%)</i>		
Ja	89 (83,2)	77 (73,3)
Nein	18 (16,8)	28 (26,7)
<i>Vorherige Behandlung mit TNF-α-Antikörpern, n (%)</i>		
Ja	83 (77,6)	84 (80)
Nein	24 (22,4)	21 (20)
<i>Patienten mit internen und externen Öffnungen, n (%)</i>		
0 iÖ	0	1 (1)
1 iÖ	82 (76,6)	90 (85,7)
2 iÖ	21 (19,6)	11 (10,5)
1 eÖ	58 (54,2)	73 (69,5)
2 eÖ	37 (34,6)	25 (23,8)
> 2 eÖ	8 (7,5)	4 (3,8)
0 iÖ & 1 eÖ	0	1 (1)
1 iÖ & 1 eÖ	55 (51,4)	70 (66,7)
1 iÖ & 2 eÖ	23 (21,5)	17 (16,2)
1 iÖ & 3 eÖ	4 (3,7)	3 (2,9)
2 iÖ & 1 eÖ	3 (2,8)	2 (1,9)
2 iÖ & 2 eÖ	14 (13,1)	8 (7,6)
2 iÖ & 3 eÖ	4 (3,7)	1 (1)
<i>Anzahl sezernierender externer Öffnungen zur Screening-Visite, n (%)</i>		
0 eÖ	1 (0,9)	1 (1)
1 eÖ	60 (56,1)	77 (73,3)
2 eÖ	39 (36,4)	24 (22,9)
> 2 eÖ	7 (6,5)	3 (2,9)

Abkürzungen: CDAI: Crohn's Disease Activity Index; eÖ: externe Öffnung; iÖ: interne Öffnung; max: Maximum; min: Minimum; SD: Standardabweichung; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha; ULN: Oberer Normgrenzwert (upper limit of normal)

Begleitmedikationen in der Studie ADMIRE-CD

Tabelle 13 gibt einen Überblick über jene Begleitmedikationen in der Safety-Population (N = 205) der Studie ADMIRE-CD zu Woche 52. Unter dem Begriff Begleitmedikation werden alle Medikamente subsummiert, die während des Studienzeitraums eingenommen wurden, einschließlich derjenigen, die vor Studienbeginn begonnen wurden, jedoch mit Studieneintritt nicht beendet wurden. Sofern der Behandlungsbeginn ganz oder teilweise unbekannt und unklar ist, ob es sich um eine Vor- oder Begleitmedikation handelt, wird davon ausgegangen, dass es sich um eine Begleitmedikation handelt.

Fast alle Studienteilnehmer nahmen mindestens eine Begleitmedikation zu Woche 52 ein (Darvadstrocel-Arm: 98,1 %; Vergleichsarm: 97,1 %). Dabei stellten Paracetamol (49,3 %),

Adalimumab (33,7 %), Ciprofloxacin (29,8 %), Infliximab (27,3 %), Azathioprin (25,4 %), Metronidazol-Benzoat (22 %) und Mesalazin (21,5 %) die Medikamentengruppen dar, die am häufigsten eingenommen wurden. Unterschiede zwischen den Studienarmen von 10 %-Punkten oder mehr in den Begleitmedikationen fanden sich in folgenden ATC-Klassen: „Imidazol-Derivate“ und „Pyrazolone“ (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Begleitmedikationen (≥ 10 %) in der Studie ADMIRE-CD bis Woche 52 – Sicherheitspopulation

ATC-Klasse¹⁾ Preferred Term ¹⁾	Darvadstrocel N=103 <i>n (%)</i>	Placebo N=102 <i>n (%)</i>
Patienten mit mindestens einer Begleitmedikation...	101 (98,1)	99 (97,1)
TNF-α-Antikörper	64 (62,1)	62 (60,8)
Adalimumab	35 (34,0)	34 (33,3)
Infliximab	28 (27,2)	28 (27,5)
Anilide	54 (52,4)	48 (47,1)
Paracetamol	53 (51,5)	48 (47,1)
Imidazol-Derivate	35 (34,0)	16 (15,7)
Metronidazol-Benzoat	32 (31,1)	13 (12,7)
Antiiinfektiva, Antiseptika, oral	14 (13,6)	15 (14,7)
Metronidazol	14 (13,6)	15 (14,7)
Andere Immunsuppressiva	40 (38,8)	47 (46,1)
Azathioprin	25 (24,3)	27 (26,5)
Azathioprin-Natrium	9 (8,7)	15 (14,7)
Fluorchinolone	35 (34,0)	28 (27,5)
Ciprofloxacin	34 (33,0)	27 (26,5)
Protonenpumpeninhibitoren	26 (25,2)	21 (20,6)
Omeprazol-Magnesium	15 (14,6)	16 (15,7)
5-ASA und ähnliche	24 (23,3)	25 (24,5)
Mesalazin	23 (22,3)	21 (20,6)
Benzodiazepin-Derivate	19 (18,4)	21 (20,6)
Midazolam	6 (5,8)	11 (10,8)
Andere Opioide	15 (14,6)	18 (17,6)
Tramadol	10 (9,7)	7 (6,9)
Tramadol-Hydrochlorid	3 (2,9)	9 (8,8)
Glucokortikoide	13 (12,6)	18 (17,6)
Dexamethason	4 (3,9)	8 (7,8)
Andere Narkotika	13 (12,6)	17 (16,7)
Propofol	13 (12,6)	17 (16,7)
Pyrazolone	17 (16,5)	5 (5,9)
Metamizol-Magnesium	14 (13,6)	4 (3,9)
Natürliche Opium-Alkaloide	12 (11,7)	10 (9,8)
Morphin	10 (9,7)	8 (7,8)

¹⁾ Patienten wurden nur einmal in jeder ATC-Klasse und Preferred Term gezählt.

Abkürzungen: ATC: anatomisch-therapeutisch-chemisch; n/N: Anzahl

2.6.2 Mortalität

Mortalität war gemäß Studienunterlagen kein geplanter Wirksamkeitsparameter der ADMIRE-CD-Studie, sondern wurde unter den Sicherheitsendpunkten erfasst. Bis Woche 52 wurden keine Todesfälle berichtet.

2.6.3 Morbidität

Kombinierte Remission

Die kombinierte Remission war der primäre Endpunkt der Studie ADMIRE-CD, definiert als Verschluss aller behandelten externen Fistelöffnungen nach klinischer Untersuchung, die zu Studienbeginn bei sanfter Fingerkompression sezernierten, und das Fehlen von Flüssigkeitsansammlungen > 2 cm in den behandelten Fisteln, bestätigt mittels MRT.

Nach 24 Wochen erreichten signifikant mehr Patienten unter Darvadstrocel (49,5 %) eine kombinierte Remission als im Vergleichsarm (34,3 %), RR = 1,44, 95%-KI [1,04; 2,00]. Der Unterschied zwischen den Vergleichsarmen liegt bei 15 % zugunsten der Intervention. Die Ergebnisse wurden zum Datenschnitt in Woche 52 bestätigt, RR = 1,46, 95%-KI [1,08; 1,98].

Tabelle 14: Kombinierte Remission in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population (mit Imputation fehlender Werte)

Studie Endpunkt	Darvadstrocel N ¹⁾ =107	Placebo N ¹⁾ =105	Darvadstrocel vs. Placebo ²⁾	
			RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert ³⁾
ADMIRE-CD	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten mit Ereignis, n (%)		
Kombinierte Remission in Woche 24	53 (49,5)	36 (34,3)	1,44 [1,04; 2,00] k.A.	0,15 [0,02; 0,28] p = 0,02
Kombinierte Remission in Woche 52	58 (54,2)	39 (37,1)	1,46 [1,08; 1,98] k.A.	0,17 [0,04; 0,30] p = 0,01

¹⁾ Anzahl Patienten in der Auswertung

²⁾ Imputation nach LOCF. Nach Notfalltherapie wurde ein Therapieversagen (Non-Responder) unterstellt.

³⁾ p-Wert unter Verwendung von Cochran-Mantel-Haenszel, stratifiziert nach Begleitbehandlung: Verwendung von TNF- α -Antikörper (ja/nein) oder Immunsuppressiva (ja/nein) bei Randomisierung

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko;

Klinische Remission

Zu Woche 24 erreichten mehr Patienten im Darvadstrocel-Arm (53,3 %) eine klinische Remission der perianalen Fisteln als im Placebo-Arm (41,0 %), RR = 1,30, 95%-KI [0,97; 1,74]. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Die Beurteilung erfolgte per Definition für den Verschluss aller behandelten externen Fistelöffnungen mittels klinischer Untersuchung.

Zum Datenschnitt in Woche 52 zeigten 57,0 % im Darvadstrocel-Arm im Vergleich zu 40,0 % im Placebo-Arm eine klinische Remission der perianalen Fisteln. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war mit einem RR von 1,43 (95%-KI [1,07; 1,90]) statistisch signifikant zugunsten der Intervention mit Darvadstrocel.

Tabelle 15: Klinische Remission in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population (mit Imputation fehlender Werte)

Studie Endpunkt	Darvadstrocel N ¹ =107	Placebo N ¹ =105	Darvadstrocel vs. Placebo ²⁾	
			RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert ³⁾
ADMIRE-CD	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten mit Ereignis, n (%)		
Klinische Remission in Woche 24	57 (53,3)	43 (41,0)	1,30 [0,97; 1,74] k.A.	0,12 [-0,01; 0,26] p = 0,06
Klinische Remission in Woche 52	61 (57,0)	42 (40,0)	1,43 [1,07; 1,90] k.A.	0,17 [0,04; 0,30] k.A.

¹⁾ Anzahl Patienten in der Auswertung

²⁾ Imputation nach LOCF. Nach Notfalltherapie wurde ein Therapieversagen (Non-Responder) unterstellt.

³⁾ p-Wert unter Verwendung von Cochran-Mantel-Haenszel, stratifiziert nach Begleitbehandlung: Verwendung von TNF- α -Antikörper (ja/nein) oder Immunsuppressiva (ja/nein) bei Randomisierung

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k.A. keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Zeit bis zur klinischen Remission

Bis zum Datenschnitt in Woche 24 erreichten insgesamt 76,6 % der Patienten im Darvadstrocel-Arm mindestens einmal eine klinische Remission, im Placebo-Arm waren es 59,0 % der Patienten. Die Chance für das (erstmalige) Erreichen einer klinischen Remission war in der Interventionsgruppe um 43 % höher als in der Kontrollgruppe (HR = 0,57, 95%-KI [0,41; 0,79]) und dauerte im Median 6,7 Wochen im Vergleich zu 14,6 Wochen.

Das Ergebnis wurde zum Datenschnitt in Woche 52 bestätigt, HR = 0,58, 95%-KI [0,42; 0,80]. Im Darvadstrocel-Arm erreichten 80,4 % der Patienten, im Placebo-Arm 65,7 % der Patienten mindestens einmal eine klinische Remission. Die mediane Zeit bis zur klinischen Remission blieb mit 6,7 vs. 14,6 Wochen unverändert.

Tabelle 16: Zeit bis zur klinischen Remission in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population

Studie Endpunkt	Darvadstrocel			Placebo			Darvadstrocel vs. Placebo
	N ¹⁾	Patienten mit Ereignis ²⁾ n (%)	Median [95%-KI] (Wochen)	N ¹⁾	Patienten mit Ereignis ²⁾ n (%)	Median [95%-KI] (Wochen)	
Zeit bis zur klinischen Remission in Woche 24	107	82 (76,6)	6,7 [6,4; 11,9]	105	62 (59,0)	14,6 [11,9; 22,9]	0,57 [0,41; 0,79] k.A.
Zeit bis zur klinischen Remission in Woche 52	107	86 (80,4)	6,7 [6,4; 11,9]	105	69 (65,7)	14,6 [11,9; 22,9]	0,58 [0,42; 0,80] k.A.

¹⁾ Anzahl Patienten in der Auswertung

²⁾ Patienten ohne Ereignis zu Woche 24 und zu Woche 52 wurden zensiert.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl

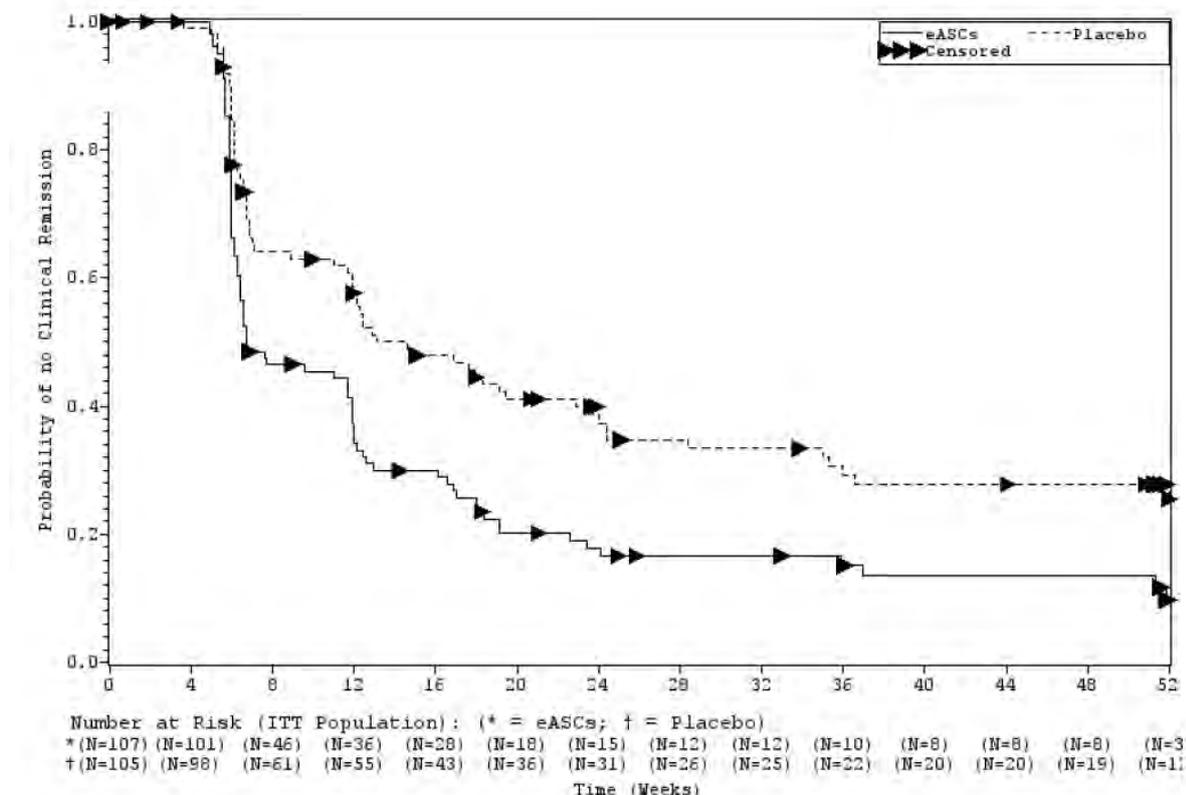


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve Zeit bis zur klinischen Remission bis Woche 52 – ITT-Population

Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission

Zu Woche 24 wiesen 45,8 % der Patienten im Darvadstrocel-Arm und 26,7 % der Patienten im Placebo-Arm eine Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission (vor Woche 24) auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten von Darvadstrocel (RR = 1,72, 95%-KI [1,18; 2,51], p = 0,0043).

Zum Datenschnitt in Woche 52 erfolgte keine Analyse des Endpunktes.

Tabelle 17: Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population

Studie Endpunkt	Darvadstrocel N ¹ =107	Placebo N ¹ =105	Darvadstrocel vs. Placebo ²	
			RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
ADMIRE-CD	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten mit Ereignis, n (%)		
Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission in Woche 24 ²	49 (45,8)	28 (26,7)	1,72 [1,18; 2,51] p = 0,0043	0,19 [0,06; 0,32] p = 0,0043

¹) Anzahl Patienten in der Auswertung

²) Post hoc, im Rahmen des Nutzendossiers definierter Endpunkt. Keine Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten sowie zum angewendeten statistischen Modell.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Perianal Disease Activity Index (PDAI)

Die Symptomatik der komplexen perianalen Fistel wurde mittels PDAI zu Baseline und zur Studienvsitede (in Woche 6, Woche 12, Woche 18, Woche 24, Woche 36, Woche 52, Woche 78 und Woche 104) erhoben. Die Ergebnisse des PDAI sind als Veränderung zu Baseline zu Woche 24 und Woche 52 für den Gesamtscore und für die fünf Subscores in Tabelle 18 dargestellt. Zusätzlich werden die drei Post-hoc-Auswertungen über den Anteil der Patienten, die a) einen PDAI-Gesamtscore = 0 (vollständige Symptombefreiheit) zu Woche 24 und Woche 52, b) einen PDAI-Subscore Sekretbildung = 0 zu Woche 24 bzw. Woche 52 und c) eine Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von Baseline ≥ 1 auf 0 zu Woche 24 bzw. Woche 52 aufwiesen.

Insgesamt waren zu Woche 24 noch 82,2 % der Patienten im Darvadstrocel-Arm und 79,0 % der Patienten im Vergleichsarm in der Studie. Zu Woche 52 waren dies noch 65,4 % im Darvadstrocel-Arm und 58,1 % im Vergleichsarm. Insofern würde die Rücklaufquote bezogen auf die tatsächlich erhobenen Daten ohne Imputation in beiden Studienarmen zu Woche 52 bei unter 70 % liegen. Von Seiten des pU wurden allerdings nur die Rücklaufquoten und Auswertungen in den Tabellen 18 bis 21 auf Basis der imputierten Daten mittels LOCF-Ansatz für die ITT-Population dargestellt.

Insgesamt verbesserte sich der durchschnittliche Gesamtscore im Vergleich zu Baseline zu Woche 24 um -2,32 (SD: 3,85) Punkte im Darvadstrocel-Arm und um -1,34 (SD: 3,52) Punkte im Placebo-Arm. Dieser Trend bestätigt sich ebenfalls zu Woche 52 (siehe Tabelle 18). Bis auf den Subscore Sekretbildung zu Woche 52 sind die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant (beurteilt anhand der Konfidenzintervallgrenzen, da der pU keine p-Werte vorlegte). Sowohl für den Gesamtscore als auch für die einzelnen Subscores machte der pU keine Angaben zu möglichen Relevanzschwellen bzw. minimal relevanten, klinischen Differenzen für Gruppenunterschiede. Somit ist unklar, ob die Höhe der Veränderung der Gruppendifferenz des Subscores Sekretbildung zu Woche 52 als klinisch relevant anzusehen ist.

Tabelle 18: Ergebnisse für PDAI in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population (mit Imputation fehlender Werte)

Studie ADMIRE-CD	Darvadstrocel N=107		Placebo N=105		Darvadstrocel vs. Placebo ¹⁾ MWD [95%-KI]
	n ^{3)/N⁴⁾ (%)}	MW (SD)	n ^{3)/N⁴⁾ (%)}	MW (SD)	
PDAI²⁾					
Gesamtscore (0–20 Punkte)					
Baseline ⁵⁾	107 (100)	6,77 (2,48)	105 (100)	6,55 (2,92)	-
Veränderung zu Woche 24	103/107 (94)	-2,32 (3,85)	99/105 (94)	-1,34 (3,52)	-0,840 [-1,844; 0,164]
Veränderung zu Woche 52	103/107 (94)	-2,25 (4,14)	99/105 (94)	-1,43 (3,74)	-0,699 [-1,738; 0,339]
Sekretbildung (0–4 Punkte [vom Patienten berichtet])					
Baseline ⁵⁾	107 (100)	1,64 (0,95)	105 (100)	1,45 (0,86)	-
Veränderung zu Woche 24	103/107 (94)	-0,62 (1,31)	99/105 (94)	-0,18 (1,30)	-0,288 [-0,606; 0,030]
Veränderung zu Woche 52	103/107 (94)	-0,71 (1,45)	99/105 (94)	-0,22 (1,22)	-0,321 [-0,635; -0,007]

Studie ADMIRE-CD	Darvadstrocel N=107		Placebo N=105		Darvadstrocel vs. Placebo ¹⁾ MWD [95%-KI]
	n ^{3)/N⁴⁾ (%)}	MW (SD)	n ^{3)/N⁴⁾ (%)}	MW (SD)	
Schmerzen/Aktivitätsbeeinträchtigung (0–4 Punkte [vom Patienten berichtet])					
Baseline ⁵⁾	107 (100)	1,22 (0,91)	105 (100)	1,20 (1,01)	-
Veränderung zu Woche 24	103/107 (94)	-0,55 (1,15)	99/105 (94)	-0,43 (1,05)	-0,098 [-0,369; 0,173]
Veränderung zu Woche 52	103/107 (94)	-0,43 (1,27)	99/105 (94)	-0,44 (1,07)	0,041 [-0,243; 0,324]
Einschränkung der sexuellen Aktivität (0–4 Punkte [vom Arzt beurteilt])					
Baseline ⁵⁾	107 (100)	0,95 (1,14)	105 (100)	1,02 (1,34)	-
Veränderung zu Woche 24	103/107 (94)	-0,50 (1,23)	99/105 (94)	-0,40 (1,21)	-0,129 [-0,404; 0,146]
Veränderung zu Woche 52	103/107 (94)	-0,36 (1,25)	99/105 (94)	-0,29 (1,33)	-0,125 [-0,417; 0,167]
Art der perianalen Erkrankung (0–4 Punkte [vom Arzt beurteilt])					
Baseline ⁵⁾	107 (100)	2,04 (0,33)	105 (100)	2,02 (0,28)	-
Veränderung zu Woche 24	103/107 (94)	-0,57 (0,94)	99/105 (94)	-0,33 (0,94)	-0,220 [-0,478; 0,038]
Veränderung zu Woche 52	103/107 (94)	-0,66 (0,98)	99/105 (94)	-0,47 (1,00)	-0,179 [-0,450; 0,092]
Grad der Induration (0–4 Punkte)					
Baseline ⁵⁾	107 (100)	0,97 (0,76)	105 (100)	0,87 (0,95)	-
Veränderung zu Woche 24	103/107 (94)	-0,12 (0,91)	99/105 (94)	0,07 (1,07)	-0,104 [-0,350; 0,143]
Veränderung zu Woche 52	103/107 (94)	-0,16 (0,10)	99/105 (94)	0,06 (1,14)	-0,119 [-0,374; 0,136]

¹⁾ Veränderung zu Baseline mittels ANCOVA mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsfaktoren und Baseline-Wert als Kovariate. Imputation fehlender Werte mittels LOCF-Methode (last observation carried forward). Fehlende Werte wurden durch den letzten verfügbaren Wert (Post-Baseline) ersetzt.

²⁾ Der PDAI besteht aus insgesamt 5 Fragen (Subscores). Alle Subscores werden anhand einer 5-Punkt-Likert-Skala quantifiziert, wobei eine Punktzahl von 0 „keine Symptome“ und 4 Punkte „schwere Symptome“ bezeichnet. Der Gesamtscore umfasst die Summe der fünf Subscores (0–20 Punkte). Die fünf Subscores des PDAI werden teilweise vom Patienten berichtet und teilweise vom behandelnden Arzt beurteilt: So bewerten die Patienten die Subscores Sekretbildung, Schmerzen/Aktivitätsbeeinträchtigungen und Einschränkung sexueller Aktivität, während der Grad der Induration und die Art der perianalen Erkrankung vom behandelnden Arzt quantifiziert werden. Eine höhere Punktzahl weist auf eine schwerere Erkrankung hin.

³⁾ Anzahl Patienten in der Auswertung.

⁴⁾ Anzahl randomisierter Patienten in der Studie ADMIRE-CD.

⁵⁾ Baseline ist der letzte Wert vor Verabreichung der Intervention und Kontrolle.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n/N: Anzahl; SD: Standardabweichung

Vollständige Symptombefreiheit (Patienten mit PDAI-Gesamtscore = 0)

Die Ergebnisse der post hoc durchgeführten Responderanalyse für Patienten mit vollständiger Symptombefreiheit (PDAI-Gesamtscore = 0) zu Woche 24 und Woche 52 ist in Tabelle 19 dargestellt.

Zu Woche 24 hatten mehr Patienten unter Darvadstrocel (15,9 %) einen Gesamtscore von 0 als im Vergleichsarm (8,6 %), RR = 1,86 [95%-KI 0,87; 4,02]. Die Ergebnisse wurden zum Datenschnitt in

Woche 52 signifikant (beurteilt anhand der Konfidenzintervallgrenzen, da der pU keine p-Werte vorlegte) zugunsten von Darvadstrocel, RR = 2,09 [95%-KI 1,00; 4,38].

Tabelle 19: Ergebnisse für PDAI-Gesamtscore = 0 in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population

Studie ADMIRE-CD	Darvadstrocel N ¹⁾ =107	Placebo N ¹⁾ =105	Darvadstrocel vs. Placebo	
			RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert ³⁾
PDAI- Gesamtscore ²⁾	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten mit Ereignis, n (%)		
Baseline	1 (0,9)	0	n.a.	2,7 [-2,87; 8,27] 0,341
Woche 24	17 (15,9)	9 (8,6)	1,86 [0,87; 4,02] k. A.	7,4 [-1,48; 16,28] 0,102
Woche 52	20 (18,7)	10 (9,5)	2,09 [1,00; 4,02] k. A.	9,8 [0,39; 19,21] 0,041

¹⁾ Anzahl randomisierter Patienten in der Studie ADMIRE

²⁾ Post hoc, im Rahmen des Nutzendossiers definierte Auswertung für den PDAI. Keine Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten.

³⁾ P-Werte für den Behandlungsunterschied basieren auf dem Cochran-Mantel-Haenszel, stratifiziert nach Begleittherapie (TNF- α -Antikörper und/oder immunsuppressive Therapie)

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; k.A.: keine Angaben; n/N: Anzahl; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

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

Die Ergebnisse der post hoc durchgeführten Responderanalyse für den Subscore Sekretbildung (Patienten mit PDAI-Subscore Sekretbildung = 0 [keine Sekretbildung]) zu Woche 24 und Woche 52 sind in Tabelle 20 dargestellt.

Zu Woche 24 hatten signifikant (beurteilt anhand der Konfidenzintervallgrenzen, da der pU keine p-Werte vorlegte) mehr Patienten unter Darvadstrocel (44,9 %) einen Subscore von 0 (keine Sekretbildung) als im Vergleichsarm (31,4 %), RR = 1,44 [95%-KI 1,01; 2,06]. Die Ergebnisse wurden zum Datenschnitt in Woche 52 bestätigt.

Tabelle 20: Ergebnisse für PDAI-Subscore Sekretbildung = 0 in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population

Studie ADMIRE-CD	Darvadstrocel N ¹⁾ =107	Placebo N ¹⁾ =105	Darvadstrocel vs. Placebo	
			RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert ³⁾
PDAI-Subscore Sekretbildung ²⁾	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten mit Ereignis, n (%)		
Baseline	10 (9,3)	11 (10,5)	0,90 [0,39; 2,06] k. A.	-1,0 [-9,10; 7,02] 0,801
Woche 24	48 (44,9)	33 (31,4)	1,44 [1,01; 2,06] k. A.	13,7 [0,71; 26,72] 0,039
Woche 52	47 (43,9)	29 (27,6)	1,61 [1,10; 2,37] k. A.	16,7 [3,71; 29,63] 0,012

¹⁾ Anzahl randomisierter Patienten in der Studie ADMIRE

²⁾ Post hoc, im Rahmen des Nutzendossiers definierte Auswertung für den PDAI. Keine Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten.

³⁾ P-Werte für den Behandlungsunterschied basieren auf dem Cochran-Mantel-Haenszel, stratifiziert nach Begleittherapie (TNF- α -Antikörper und/oder immunsuppressive Therapie)

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; k.A.: keine Angaben; n/N: Anzahl; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Anteil Patienten mit Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von ≥ 1 zu Baseline auf 0 zu Woche 24 bzw. Woche 52

Die Ergebnisse der post hoc durchgeführten Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von ≥ 1 zu Baseline auf 0 zu Woche 24 bzw. Woche 52 sind in Tabelle 21 dargestellt.

Zu Woche 24 zeigte sich bei mehr Patienten unter Darvadstrocel (36,4 %) eine Verbesserung des Subscores von ≥ 1 auf 0 als im Vergleichsarm (24,8 %), RR = 1,49 [95%-KI 0,98; 2,27]. Die Ergebnisse wurden zum Datenschnitt in Woche 52 signifikant (beurteilt anhand der Konfidenzintervallgrenzen, da der pU keine p-Werte vorlegte) zugunsten von Darvadstrocel bestätigt.

Tabelle 21: Ergebnisse für PDAI-Subscore Sekretbildung von ≥ 1 zu Baseline auf 0 in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population

Studie ADMIRE-CD	Darvadstrocel N ¹ =107	Placebo N ¹ =105	Darvadstrocel vs. Placebo	
			RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert ³
PDAI-Subscore Sekretbildung ²	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten mit Ereignis, n (%)		
Woche 24	39 (36,4)	26 (24,8)	1,49 [0,98; 2,27] k.A.	11,9 [-0,40; 24,26] 0,058
Woche 52	39 (36,4)	23 (21,9)	1,70 [1,08; 2,67] k.A.	15,0 [2,70; 27,27] 0,017

¹) Anzahl randomisierter Patienten in der Studie ADMIRE

²) Post hoc, im Rahmen des Nutzendossiers definierte Auswertung für den PDAI. Keine Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten.

³) P-Werte für den Behandlungsunterschied basieren auf dem Cochran-Mantel-Haenszel, stratifiziert nach Begleittherapie (TNF- α -Antikörper und/oder immunsuppressive Therapie)

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; k.A.: keine Angaben; n/N: Anzahl; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

2.6.4 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mittels Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) zu Baseline und zur Studienvsitede (Woche 24, Woche 52, Woche 78 und Woche 104) und bei vorzeitigem Studienabbruch erhoben. Die Ergebnisse des IBDQ sind als Veränderung zu Baseline zu Woche 24 und Woche 52 für den Gesamtscore und für die vier Dimensionen in Tabelle 22 dargestellt.

Analog zum PDAI zeigt sich auch beim IBDQ die Problematik der Rücklaufquoten und Auswertungen. So waren zu Woche 24 noch 82,2 % der Patienten im Darvadstrocel-Arm und 79,0 % der Patienten im Vergleichsarm in der Studie. Zu Woche 52 waren dies noch 65,4 % im Darvadstrocel-Arm und 58,1 % im Vergleichsarm. Danach würde die Rücklaufquote bezogen auf die tatsächlich erhobenen Daten ohne Imputation in beiden Studienarmen zu Woche 52 bei unter 70 % liegen. Von Seiten des pU wurden allerdings nur die Rücklaufquoten und Auswertungen in Tabelle 22 auf Basis der imputierten Daten mittels LOCF-Ansatz für die ITT-Population dargestellt.

Insgesamt verbesserte sich der durchschnittliche Gesamtscore im Vergleich zu Baseline zu Woche 24 um 3,81 (SD: 25,53) Punkte im Darvadstrocel-Arm und um 4,01 (SD: 25,56) Punkte im Placebo-Arm (siehe Tabelle 22). Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind dabei sowohl für den Gesamtscore als auch für die vier Dimensionen nicht signifikant (beurteilt anhand der Konfidenzintervallgrenzen, da der pU keine p-Werte vorlegte). Sowohl für den Gesamtscore als

auch für die einzelnen Subscores machte der pU keine Angaben zu möglichen Relevanzschwellen bzw. minimal relevanten, klinischen Differenzen für Gruppenunterschiede.

Tabelle 22: Ergebnisse für IBDQ in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population (mit Imputation fehlender Werte)

Studie ADMIRE-CD	Darvadstrocel N=107		Placebo N=105		Darvadstrocel vs. Placebo ¹⁾
	n ^{3)/N⁴⁾ (%)}	MW (SD)	n ^{3)/N⁴⁾ (%)}	MW (SD)	MWD [95%-KI]
Gesamtscore (32–224 Punkte)					
Baseline ⁵⁾	107 (100)	174,06 (31,15)	105 (100)	169,05 (36,69)	-
Veränderung zu Woche 24	99/107 (93)	3,81 (25,53)	94/105 (90)	4,01 (25,56)	0,340 [-6,587; 7,268]
Veränderung zu Woche 52	100/107 (93)	2,14 (27,42)	95/105 (90)	1,69 (25,01)	0,721 [-6,717; 8,158]
Darmsymptome (70 Punkte)					
Baseline ⁵⁾	107 (100)	57,27 (9,08)	105 (100)	56,75 (9,78)	-
Veränderung zu Woche 24	100/107 (93)	-0,03 (7,62)	95/105 (90)	-0,78 (7,92)	0,630 [-1,457; 2,718]
Veränderung zu Woche 52	101/107 (94)	-0,96 (9,31)	96/105 (91)	-1,55 (7,53)	0,518 [-1,850; 2,886]
Emotionale Funktion (84 Punkte)					
Baseline ⁵⁾	107 (100)	63,44 (14,43)	105 (100)	61,25 (15,49)	-
Veränderung zu Woche 24	100/107 (93)	1,36 (11,33)	95/105 (90)	2,03 (11,12)	-0,528 [-3,534; 2,477]
Veränderung zu Woche 52	101/107 (94)	0,99 (11,30)	96/105 (91)	1,06 (11,50)	0,136 [-3,014; 3,286]
Systemische Funktion (35 Punkte)					
Baseline ⁵⁾	107 (100)	25,88 (5,12)	105 (100)	24,89 (6,48)	-
Veränderung zu Woche 24	100/107 (93)	0,23 (4,68)	95/105 (90)	0,44 (4,87)	-0,033 [-1,310; 1,243]
Veränderung zu Woche 52	101/107 (94)	-0,01 (5,39)	96/105 (91)	0,14 (4,92)	0,065 [-1,343; 1,473]
Sozialfunktion (35 Punkte)					
Baseline ⁵⁾	107 (100)	27,85 (6,88)	105 (100)	26,45 (8,47)	-
Veränderung zu Woche 24	100/107 (93)	1,63 (6,37)	95/105 (90)	1,65 (6,02)	0,347 [-1,272; 1,966]
Veränderung zu Woche 52	101/107 (94)	1,33 (7,05)	96/105 (91)	1,53 (5,77)	0,072 [-1,645; 1,790]

¹⁾ Veränderung zu Baseline mittels ANCOVA mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsfaktoren und Baseline-Wert als Kovariate. Imputation fehlender Werte mittels LOCF-Methode (last observation carried forward). Fehlende Werte wurden durch den letzten verfügbaren Wert (Post-Baseline) ersetzt.

²⁾ Der IBDQ besteht aus insgesamt 32 Fragen unterteilt in vier Dimensionen. Dabei kann die Antwort der Items zwischen 1 (schlechteste Situation) und 7 (beste Situation) variieren. Daraus ergibt sich ein Gesamtscore zwischen 32 und 224, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen.

³⁾ Anzahl Patienten in der Auswertung

⁴⁾ Anzahl randomisierter Patienten in der Studie ADMIRE-CD.

⁵⁾ Baseline ist der letzte Wert vor Verabreichung der Intervention und Kontrolle.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n/N: Anzahl; SD: Standardabweichung

2.6.5 Sicherheit

Die Sicherheitspopulation der Studie ADMIRE-CD bestand aus 205 Patienten (96,7 %), die die einmalige Studienmedikation (Darvadstrocel oder Placebo) erhalten haben. Sieben randomisierte Patienten der ITT-Population erhielten kein Studienmedikament und wurden daher in den Analysen zur Sicherheit nicht berücksichtigt. 103 Patienten (96,3 %) der Interventionsgruppe und 102 Patienten (97,1 %) der Kontrollgruppe gingen folglich in die Analysen zur Sicherheit ein.

Bezogen auf die Sicherheitspopulation war die mittlere Studiendauer [SD] bis Woche 52 zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (44,0 [14,4] Wochen im Darvadstrocel-Arm vs. 42,4 [16,2] Wochen im Vergleichsarm). Die mediane Zeit lag bei 51,9 Wochen für beide Behandlungsgruppen. Es ereigneten sich keine Todesfälle in der ADMIRE-CD-Studie bis Woche 52.

Unerwünschte Ereignisse

Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse begann mit der Verabreichung der Studienmedikation, in diesem Falle mit dem vorbereitenden chirurgischen Eingriff bis zur Woche 52. Nach Woche 52 wurden keine UE, sondern ausschließlich SUE erhoben.

Unter Darvadstrocel entwickelten 66,0 % der Patienten bis Woche 24 ein unerwünschtes Ereignis, verglichen mit 64,7 % im Vergleichsarm. Davon hatten jeweils 10 Patienten in beiden Studienarmen ein schweres UE. Ein schwerwiegendes UE trat bis Woche 24 bei 17,5 % der mit Darvadstrocel behandelten Patienten im Vergleich zu 13,7 % im Vergleichsarm auf. Insgesamt brachen 4,9 % der Patienten unter Darvadstrocel die Studienteilnahme aufgrund eines UE ab, im Placeboarm waren dies 5,9 % der Patienten. Die dargestellten Auswertungen ergaben keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Insgesamt traten bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer in beiden Studienarmen unerwünschte Ereignisse bis Woche 52 auf (Darvadstrocel 79/103 [76,7 %]; Vergleichsarm: 74/102 [72,5 %]). Davon hatten 10 Patienten im Darvadstrocel-Arm und 12 Patienten im Kontrollarm ein schweres unerwünschtes Ereignis. So wurden bei mehr Patienten im Darvadstrocel-Arm als im Kontrollarm schwerwiegende UE (24,3 % vs. 20,6 %) bis Woche 52 berichtet (siehe Tabelle 23).

UE, die im Zeitraum zwischen der vorbereitenden Operation und der Applikation der Studienmedikation auftraten, wurden als prozedurbezogene UE betrachtet. Zwischen der Vorbereitungsprozedur und der Verabreichung der Behandlung lagen mindestens 14 Tage, Angaben zur mittleren Dauer zwischen diesen beiden Visiten werden im Studienbericht nicht gemacht. Im Darvadstrocel-Arm wurden bei 15 von 103 Patienten (14,6 %) und im Vergleichsarm bei 16 von 102 Patienten (15,7 %) prozedurbezogene UE berichtet. Die am häufigsten aufgetretenen prozedurbezogenen UE nach PT traten am häufigsten im Darvadstrocel-Arm auf: Übelkeit (4 Patienten [3,9 %]) und Erbrechen (3 Patienten [2,9 %]).

Tabelle 23: Zusammenfassung der Sicherheit in der Studie ADMIRE-CD – Sicherheitspopulation

Studie ADMIRE-CD	Darvadstrocel N=103 n (%)	Placebo N=102 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit mindestens einem ... bis Woche 24			
UE	68 (66,0)	66 (64,7)	-
Mild	47 (45,6)	52 (51,0)	-
Moderat	31 (30,1)	38 (37,3)	-
Schwer ¹⁾	10 (9,7)	10 (9,8)	1,10 [0,47; 2,59]; 0,83
Fehlend	1 (< 1,0)	6 (5,9)	-
Prozedurbezogene UE ²⁾	15 (14,6)	16 (15,7)	0,93 [0,49; 1,78]; 0,848
SUE	18 (17,5)	14 (13,7)	1,27 [0,67; 2,42]; 0,564
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	5 (4,9)	6 (5,9)	0,83 [0,26; 2,62]; 0,768
Patienten mit mindestens einem ... bis Woche 52			
UE	79 (76,7)	74 (72,5)	-
Mild	57 (55,3)	59 (57,8)	-
Moderat	54 (52,4)	52 (51,0)	-
Schwer ¹⁾	10 (9,7)	12 (11,8)	0,83 [0,37; 1,82]; 0,64
Fehlend	2 (1,9)	5 (4,9)	-
SUE	25 (24,3)	21 (20,6)	1,18 [0,71; 1,97]; 0,616
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	9 (8,7)	9 (8,8)	0,99 [0,41; 2,39]; 1,00

¹⁾ Eigene Berechnungen (Review Manager)

²⁾ Prozedurbezogene UE sind definiert als UE, die im Zeitraum zwischen der vorbereitenden Operation und der Applikation der Studienmedikation auftraten. Ein MRT wurde innerhalb des 5-wöchigen Screening-Zeitraums erstellt, um die chirurgische Kürettage vor der Applikation des Studienpräparates durchzuführen. Zwischen der Vorbereitungsprozedur und der Verabreichung der Behandlung lagen mindestens 14 Tage, Angaben zur mittleren Dauer zwischen diesen beiden Visiten werden im Studienbericht nicht gemacht.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Terms (≥ 5 %)

Unerwünschte Ereignisse sind nach Systemorganklasse und Preferred Terms gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) mit einer Inzidenz von 5 % oder höher in Tabelle 24 dargestellt.

In beiden Studienarmen wurden insbesondere UE in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ berichtet. Die am häufigsten aufgetretenen UE nach PT traten im Darvadstrocel-Arm auf: Analabszess (19,4 % vs. 13,7 %), Proktalgie (14,6 % vs. 11,8 %), Analfistel (10,7 % vs. 7,8 %), Nasopharyngitis (10,7 % vs. 4,9 %).

Tabelle 24: UE mit Inzidenz ≥ 5 % bis Woche 52 in der Studie ADMIRE-CD – Sicherheitspopulation

MedDRA-SOC ¹⁾ Preferred Term	Darvadstrocel N=103 n (%)	Placebo N=102 n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	44 (42,7)	46 (45,1)	0,95 [0,70; 1,29] 0,779
Proktalgie	15 (14,6)	12 (11,8)	k.A.
Morbus Crohn ²⁾	4 (3,9)	8 (7,8)	k.A.
Diarrhoe	9 (8,7)	3 (2,9)	k.A.
Bauchschmerzen	5 (4,9)	7 (6,9)	k.A.
Analfistel	11 (10,7)	8 (7,8)	k.A.
Allg. Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (19,4)	19 (18,6)	1,04 [0,59; 1,83] 1,00
Pyrexie	6 (5,8)	5 (4,9)	k.A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	46 (44,7)	45 (44,1)	1,01 [0,75; 1,38] 1,00
Analabszess	20 (19,4)	14 (13,7)	k.A.
Nasopharyngitis	11 (10,7)	5 (4,9)	k.A.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (5,8)	9 (8,8)	0,66 [0,24; 1,79] 0,436
Untersuchungen	8 (7,8)	7 (6,9)	1,13 [0,43; 3,01] 1,00
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	16 (15,5)	18 (17,6)	0,88 [0,48; 1,63] 0,711
Arthralgie	6 (5,8)	4 (3,9)	k.A.
Erkrankungen der Haut und Unterhaut	10 (9,7)	7 (6,9)	1,41 [0,56; 3,57] 0,614

¹⁾ Bei mehreren Ereignissen eines Studienteilnehmers in einer bestimmten SOC oder einem Preferred Term wurde dies als einmaliges Ereignis in der SOC oder im Preferred Term gezählt.

²⁾ Es bleibt unklar, was der Preferred Term Morbus Crohn umfasst.

Abkürzungen: k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n/N: Anzahl; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse/n

Schwere unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Terms (≥ 5 %)

Schwere unerwünschte Ereignisse, definiert als Unfähigkeit täglicher Aktivitäten, sind nach Systemorganklasse und Preferred Terms gemäß MedDRA mit einer Inzidenz von 5 % oder höher in Tabelle 25 dargestellt.

Unter Darvadstrocel entwickelten 9,7 % der Patienten bis Woche 52 ein schweres unerwünschtes Ereignis, verglichen mit 11,8 % im Vergleichsarm. In beiden Studienarmen traten bis Woche 52 schwere UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ am häufigsten auf, wobei „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ numerisch häufiger im Vergleichsarm auftraten (5,9 % vs. 3,9 %).

Tabelle 25: Schwere UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ bis Woche 52 in der Studie ADMIRE-CD – Sicherheitspopulation

MedDRA-SOC ¹⁾ Preferred Term	Darvadstrocel N=103 n (%)	Placebo N=102 n (%)	RR [95%-KI] ²⁾ p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	4 (3,9)	6 (5,9)	0,66 [0,19; 2,27] 0,51
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (5,8)	6 (5,9)	0,99 [0,33; 2,97] 0,99

¹⁾ Bei mehreren Ereignissen eines Studienteilnehmers in einer bestimmten SOC oder einem Preferred Term wurde dies als einmaliges Ereignis in der SOC oder im Preferred Term gezählt.

²⁾ Eigene Berechnungen (Review Manager).

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n/N: Anzahl; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse/n

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Terms ($\geq 5\%$)

Schwerwiegende UE sind nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Terms (PT) gemäß MedDRA mit einer Inzidenz von 5 % oder höher in Tabelle 26 dargestellt.

In beiden Studienarmen traten SUE in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ am häufigsten auf, wobei die Mehrheit der Patienten im Darvadstrocel-Arm betroffen war (15,5 % vs. 9,8 %). Das am häufigsten berichtete SUE nach PT (Analabszess) trat im Darvadstrocel-Arm auf (13,6 % vs. 7,8 %).

Tabelle 26: SUE mit Inzidenz $\geq 2\%$ bis Woche 52 in der Studie ADMIRE-CD – Sicherheitspopulation

MedDRA-SOC ¹⁾ Preferred Term	Darvadstrocel N=103 n (%)	Placebo N=102 n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	5 (4,9)	8 (7,8)	0,62 [0,21; 1,83] 0,41
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (15,5)	10 (9,8)	1,58 [0,76; 3,32] 0,29
Analabszess	14 (13,6)	8 (7,8)	k.A.

¹⁾ Bei mehreren Ereignissen eines Studienteilnehmers in einer bestimmten SOC oder einem Preferred Term wurde dies als einmaliges Ereignis in der SOC oder im Preferred Term gezählt.

Abkürzungen: k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n/N: Anzahl; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse/n

2.6.6 Subgruppen

Subgruppenanalysen erfolgten für den primären Endpunkt und die wichtigen sekundären Endpunkte für die während der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren (TNF- α -Antikörper (ja/nein); konventionelle immunsuppressive Therapie (ja/nein), Alter, Geschlecht, Abstammung, Raucherstatus, Verwendung von Antibiotika im Zeitraum zwischen der Vorbereitungsvisite und der Administrations-/Behandlungsvisite, Topographie der externen Fisteltrakte und internen Öffnungen, Topographie der externen Fisteltrakte, Topographie der internen Öffnungen, Dosis pro behandelter externer Öffnung / Dosis pro interner Öffnung. Eine Darstellung von Subgruppenanalysen einschließlich der Präsentation von Interaktionstermen ist im Nutzendossier seitens pU und im Studienbericht nicht erfolgt.

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Darvadstrocel (Alofisel®)

Gemäß Zulassung wird Darvadstrocel (Alofisel®) angewendet zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nicht aktivem / gering aktivem luminalen Morbus Crohn nach Vortherapie mit mindestens einer konventionellen oder biologischen Therapie [23]. Darvadstrocel unterhält eine Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Die Zulassung durch die EMA besteht seit dem 23. März 2018.

Das Krankheitsbild komplexe perianale Fistel ist charakterisiert durch Symptome wie Sekretabgang in Form von Blut, Eiter oder Stuhl, Juckreiz und Schmerzen, begleitend kann es zu Abszessen oder septischen Komplikationen kommen. Eine Behandlung erfolgt mittels chirurgischer Verfahren (Abszessdrainage, Setoneinlage usw.) oder medikamentös (Aminosalicylsäure, Antibiotika, Immunsuppressiva, TNF- α -Antikörper). Die chirurgische Behandlung birgt aufgrund der anatomischen Nähe zum Sphinkter das Risiko einer permanenten Inkontinenz. Darüber hinaus bestehen postoperativ und nach Absetzen der medikamentösen Behandlung hohe Rezidivraten (bis zu 70 %) [1,10,15,27].

Die vorliegende Nutzenbewertung zu Darvadstrocel basiert auf der Zulassungsstudie ADMIRE-CD [25]. Von einer Übertragbarkeit der Zulassungspopulation auf den deutschen Versorgungskontext ist auszugehen. In die zulassungsbegründende Studie waren Patienten mit Morbus Crohn mit komplexen perianalen Fisteln (maximal 2 interne und maximal 3 externe Fistelöffnungen) eingeschlossen, die auf mindestens eine der folgenden Behandlungen nicht angesprochen haben: Antibiotika, Immunsuppressiva oder TNF- α -Antikörper. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Darvadstrocel einmalig, 120 Millionen Zellen (24 ml mit 5 Millionen Zellen/ml) als intraläsionale Injektion im Vergleich zu Placebo (Kochsalzlösung als intraläsionale Injektion 24 ml). Aktuell wird eine weitere Studie (ADMIRE-CD-II) zur Bestätigung der Wirksamkeitsergebnisse der Zulassungsstudie ADMIRE-CD durchgeführt. Finale Ergebnisse werden für Oktober 2021 erwartet.

3.2 Design und Methodik der Studie ADMIRE-CD

Die Zulassungsstudie ADMIRE-CD ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Es wurden insgesamt 212 Studienteilnehmer im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Darvadstrocel (N = 107) und Placebo (N = 105) randomisiert. Die Studie ermöglichte die Fortsetzung der bisherigen Behandlung in einem Add-on-Design (z. B. Behandlung mit TNF- α -Antikörpern, Immunsuppressiva (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat) usw.). Die Randomisierung der Patienten wurde entsprechend für die Faktoren begleitende Behandlung mit TNF- α -Antikörpern (ja/nein) und begleitende immunsuppressive Therapie (ja/nein) stratifiziert. Die Studiendauer war über einen Beobachtungszeitraum von 24 Wochen angesetzt, daraufhin folgten, zur Beurteilung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit, zwei erweiterte Nachbeobachtungsphasen, bis Woche 52 und bis Woche 104. Ein MRT wurde innerhalb des 5-wöchigen Screening-Zeitraums erstellt, um die chirurgische Kürettage und Setonplatzierung vor der Applikation des Studienpräparates

durchzuführen und einen Baseline-MRT-Befund der Fisteln zu erheben. Erneute MRT-Untersuchungen waren für die Studienvisiten in Woche 24 und 52 geplant und/oder bei vorzeitiger Beendigung, um das Fehlen von Flüssigkeitsansammlung von > 2 cm in den Fisteln zu beurteilen. Zwischen der chirurgischen Vorbereitung und der Verabreichung der Behandlung lagen mindestens 14 Tage, Angaben zur mittleren Dauer zwischen diesen beiden Visiten werden im Studienbericht nicht gemacht. Diese Vorbereitung wurde durchgeführt, um Homogenität hinsichtlich der Baselinecharakteristika der Studienpopulation zu gewährleisten. Eine Seton-Einlage musste vor der Verabreichung des Prüfpräparates entfernt werden. Darvadstrocel unterhält eine Zulassung als einmalige Gabe. Ob eine wiederholte Behandlung der Fisteln, insbesondere bei Rezidiven oder Teilverschluss der Fisteln, empfehlenswert ist, bleibt unklar. Es wurden keine separaten Dosis-Wirkungs-Studien durchgeführt. Die gewählte Dosis von 120 Millionen Zellen, suspendiert in 24 ml (5 Millionen Zellen pro ml), basiert auf Daten aus einer unterstützenden Phase-I/IIa-Studie (Cx601-0101). Die anfängliche Dosis von 20 Millionen Zellen wurde als suboptimal angesehen, da nur 8 von 21 Patienten auf die Behandlung ansprachen; nach einer weiteren Erhöhung der Dosis auf 40 Millionen Zellen stieg die Ansprechrate an. Da in der Zulassungsstudie ADMIRE-CD bis zu drei Fisteln gleichmäßig mit dem Prüfpräparat behandelt werden sollten, ist eine Verdreifachung der Dosis als relevant erachtet worden. Die gewählte Dosis Darvadstrocel wurde allen Patienten unabhängig von Anzahl und Komplexität der Fisteln verabreicht. Der Fistelverschluss wurde zu jeder Studienvisite in den Wochen 6, 12, 18, 24, 36, 52, 78 und 104 nach Verabreichung der Studienbehandlung und/oder bei vorzeitiger Beendigung mittels klinischer Untersuchung und in den Wochen 24 und 52 ebenfalls mittels MRT evaluiert.

Prüfärzte, Studienpersonal und Patienten blieben bis einschließlich Woche 52 hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet, nach Woche 52 bis Woche 104 lief die Studie offen weiter. Zu diesem Zeitpunkt der Nachbeobachtung befanden sich nur noch 40 von ursprünglich 212 Patienten in der ADMIRE-CD-Studie (Darvadstrocel N = 25, Placebo N = 15). Zudem waren die Bestimmungen zur Begleitbehandlung nicht mehr gültig, so dass auch eine andere Medikation möglich war. Aufgrund dessen werden die Daten für den Studienzeitraum nach Woche 52 bis Woche 104 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Insgesamt verblieben zum Datenschnitt in Woche 24 noch 82,2 % der Patienten im Darvadstrocel-Arm und 79 % der Patienten im Vergleichsarm in der Studie. Zum Datenschnitt in Woche 52 waren es noch 65,4 % vs. 58,1 % (Darvadstrocel vs. Placebo). Da sich die Prüfintervention und die Kontrollsubstanz (Kochsalzlösung) im Aussehen (Farbe, Konsistenz) unterscheiden, war dem verabreichenden Prüfarzt (Chirurg) die Studienbehandlung bekannt. Um die Doppelverblindung zu gewährleisten wurde die Studienbehandlung (operative Maßnahme und Applikation) von einem anderen Studienarzt durchgeführt als die nachfolgenden Untersuchungen der Fisteln. Den Operateuren war es zudem nicht gestattet, nach der Operation Informationen über die Art der Prüfsubstanz weiterzugeben oder klinische Untersuchungen am Patienten durchzuführen. Die Bewertung der Endpunkte erfolgte durch ein verblindetes Studienpersonal. Auf Studienebene ergaben sich zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte, womit das Verzerrungspotential insgesamt mit niedrig bewertet wird.

In die ADMIRE-CD-Studie waren Patienten mit komplexen perianalen Fisteln mit maximal 2 internen und maximal 3 externen Fistelöffnungen, die mindestens 6 Wochen vor Einschluss in die Studie sezernierten, eingeschlossen. Die Komplexität der Fistel ist dabei charakterisiert nach der Anatomie des Fisteltraktes (hohe intersphinktere oder hohe transsphinktere oder extrasphinktere oder suprasphinktere Fistel), der Anzahl externer Öffnungen (zwei oder mehr) und Sekretion. Die

meisten Patienten der Studienpopulation besaßen eine interne und eine externe Öffnung, wobei dieser Anteil im Kontroll-Arm etwas höher war als im Interventionsarm (51,4 % Darvadstrocel vs. 66,7 % Placebo). Dafür wiesen Patienten im Darvadstrocel-Arm etwas mehr interne und externe Öffnungen auf: zwei interne Öffnungen und zwei externe Öffnungen 13,1 % vs. 7,6 %, eine interne Öffnung und zwei externe Öffnungen 21,5 % vs. 16,2 %. Die Studienteilnehmer waren fast ausschließlich kaukasischer Abstammung und im Mittel jünger als 40 Jahre alt (Darvadstrocel 39 Jahre (SD: 13,1) vs. Placebo 37,6 Jahre (SD: 13,1)). Der Anteil Männer (56,1 % vs. 53,3 %) und Frauen (43,9 % vs. 46,7 %) war annähernd ausgeglichen, die Krankheitsaktivität mittels CDAI lag gemäß Einschlusskriterien unter 220 Punkten (MW (SD): 88,7 (48,8) vs. 94,2 (58,7)). Leichte Imbalancen traten bezogen auf vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva (83,2 % vs. 73,3 %) und vorherige Behandlung mit Antibiotika (76,1 % vs. 70,5 %) für Darvadstrocel im Vergleich zur Vergleichstherapie auf. Die mittlere Studiendauer (SD) bezogen auf die ITT-Population in Woche 52 war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar, Darvadstrocel 42,3 (16,4) Wochen vs. Placebo 41,2 (17,4) Wochen.

Die Studie war in einem Add-on-Design geplant und ermöglichte die Fortsetzung der bisherigen Morbus-Crohn-Behandlung (z. B. Behandlung mit TNF- α -Antikörpern, Immunsuppressiva usw.). Die Studienbestimmungen gaben vor, dass der Beginn einer neuen Therapie mit oder eine Dosiserhöhung von Immunsuppressiva oder TNF- α -Antikörpern nach Baseline mit einem Ausschluss aus der Studie verbunden war, so dass eine Beeinflussung durch die verabreichte Begleitmedikation möglichst minimiert wurde. Aus der Studie ausgeschlossene Patienten wurden als Non-Responder gewertet. Kortikosteroide konnten beim Aufflammen der Luminalerkrankung für maximal 12 Wochen verabreicht werden, bei einer Behandlung von mehr als 12 Wochen wurde der Studienteilnehmer aus der Studie ausgeschlossen. Fast alle Studienteilnehmer nahmen mindestens eine Begleitmedikation ein (Darvadstrocel-Arm: 98,1 %; Vergleichsarm: 97,1 %). Dabei stellten Paracetamol (49,3 %), Adalimumab (33,7 %), Ciprofloxacin (29,8 %), Infliximab (27,3 %), Azathioprin (25,4 %), Metronidazol-Benzoat (22 %) und Mesalazin (21,5 %) die Medikamentengruppen dar, die am häufigsten eingenommen wurden, welche abgesehen von Metronidazol-Benzoat und Pyrazolone gleichmäßig zwischen den Behandlungsarmen verteilt waren (siehe Tabelle 13).

3.3 Wirksamkeit

Für den Nachweis der Wirksamkeit von Darvadstrocel bei Patienten mit nicht aktivem / gering aktivem luminalen Morbus Crohn nach Vortherapie mit mindestens einer konventionellen oder biologischen Therapie reichte der pU Daten zur Morbidität (klinische Remission, Zeit bis zur klinischen Remission, Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission, PDAI) ein. Der primäre Endpunkt der Studie ADMIRE-CD kombinierte Remission wurde im Rahmen der Nutzenbewertung als nicht bewertungsrelevant erachtet. Die Begründung beruht insbesondere darauf, dass eine Flüssigkeitsansammlung von ≤ 2 cm im MRT für die Bestätigung des Fistelverschlusses berücksichtigt wurde und in die Bewertung des Endpunktes einging. Eine Validierung dieser Grenze sowie der Nachweis, dass das Fehlen von > 2 cm Flüssigkeit mit einem kompletten Verschluss der Fistelöffnung gleichzusetzen ist, ist nicht erfolgt (siehe 2.5).

Datenauswertungen erfolgten zur primären Analyse nach 24 Wochen sowie in der Nachbeobachtungszeit nach 52 und 104 Wochen. Studienergebnisse nach Woche 52 werden als nicht aussagekräftig angesehen (nur 21,5 % Patienten im Darvadstrocel-Arm vs. 13,3 % Patienten im Placebo-Arm beendeten die Nachbeobachtung bis Woche 104, Bestimmungen zur

Begleitbehandlung waren nicht mehr gültig, Aufhebung der Verblindung) und wurden daher für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Das Verzerrungspotential für die Morbiditätspunkte, abgesehen vom Endpunkt Zeit bis zur klinischen Remission, wird als unklar (bis Woche 24) bzw. hoch (bis Woche 52) bewertet. Die Einschätzung des Verzerrungspotentials ergibt sich dabei insbesondere durch die mit dem LOCF-Ansatz, der für die Endpunktauswertungen gewählt wurde, einhergehende Problematik. Eine Über- oder Unterschätzung des Wirksamkeitseffektes ist möglich und nicht abzuschätzen. Die Problematik potenziert sich mit zunehmender Studiendauer, da zum Datenschnitt in Woche 52 bereits mehr als 35 % der Studienpopulation aus der Studie ausgeschieden waren. Es bleibt unklar, wie viele Patienten mittels LOCF zu den Datenschnitten (Woche 24 und Woche 52) imputiert wurden, so dass die Realität der Ergebnisse möglicherweise nicht abgebildet ist, da eine frühere oder ausbleibende Remission bei fehlenden Werten zum entsprechenden Datenschnitt (z. B. in Woche 52) fortgeführt wurde.

Mortalität

Mortalität war gemäß Studienunterlagen kein geplanter Wirksamkeitsparameter der ADMIRE-CD-Studie, sondern wurde unter den Sicherheitsendpunkten erfasst. Bis Woche 52 wurden keine Todesfälle berichtet.

Morbidität

Klinische Remission

Zur Beurteilung des Endpunktes wurde mittels klinischer Untersuchung mit sanfter Fingerkompression der Verschluss aller behandelten externen Fistelöffnungen, die zu Studienbeginn sezernierten, untersucht. Bei einem klinisch identifizierten Fistelverschluss ist von einer Verbesserung der Gesamtsymptomatik für den Patienten auszugehen, daher wurde der Endpunkt als patienten- und bewertungsrelevant eingestuft. Dennoch ergeben sich einige Unsicherheiten für die Beurteilung des Endpunktes. Ein Nachteil der klinischen Untersuchung ist, dass eine Fistel klinisch zwar als geschlossen bewertet, ein noch aktiver Fisteltrakt in weiter proximalen Abschnitten aber bestehen bleiben kann, und innere Fistelöffnungen anhand dieser externen Fingerkompression gar nicht beurteilt werden können. Für die langfristige Heilung ist der Verschluss der inneren Fisteln und der proximalen Abschnitte von großer Bedeutung. Zudem ist die Kompression der Fistel abhängig von der Erfahrung des Prüfarztes, da individuell unterschiedlich, und Angaben über die klinische Untersuchung, deren Standardisierung und über die Fingerkompression hinausgehend, werden nicht beschrieben. Unklar bleibt auch, welche Kriterien für einen Verschluss der Fistel erfüllt sein mussten (z. B. keine Drainage trotz sanfter Fingerkompression usw.).

In der ADMIRE-CD-Studie erreichten zu Woche 24 mehr Patienten im Darvadstrocel-Arm (53,3 %) eine klinische Remission als im Placebo-Arm (41,0 %). Zum Datenschnitt in Woche 52 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Intervention mit Darvadstrocel mit einem RR von 1,43 (95%-KI [1,07; 1,90], $p = 0,02$) statistisch signifikant. Es zeigte sich bei 57,0 % der Patienten im Darvadstrocel-Arm im Vergleich zu 40,0 % im Placebo-Arm eine klinische Remission der behandelten perianalen Fisteln. Aufgrund der zuvor beschriebenen Limitationen der klinischen Untersuchung, der fehlenden Kriterien für den Fistelverschluss und der Endpunktauswertung mittels LOCF-Methode sind die Ergebnisse mit hoher Unsicherheit behaftet. Es fehlen Angaben dazu, wie viele Patienten aufgrund fehlender Werte imputiert wurden, mit

Berücksichtigung der Studienabbrecher sind ca. 20 % zu Woche 24 und ca. 40 % zu Woche 52 oder mehr vorstellbar.

Zeit bis zur klinischen Remission

Die mediane Zeit bis zum (erstmaligen) Erreichen einer klinischen Remission war mit 6,7 Wochen im Vergleich zu 14,6 Wochen sowohl zum Datenschnitt in Woche 24 als auch zu Woche 52 im Darvadstrocel-Arm deutlich kürzer als im Vergleichsarm. Bis zur Analyse in Woche 24 erreichten insgesamt 76,6 % Patienten der Interventionsgruppe und 59,0 % Patienten der Placebogruppe mindestens einmal eine klinische Remission (HR = 0,57, 95%-KI [0,41; 0,79]). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen blieb zu Woche 52 bestehen und erhöhte sich leicht, im Darvadstrocel-Arm 80,4 % vs. im Placebo-Arm 65,7 % der Patienten bei einer HR von 0,58 (95%-KI [0,42; 0,80]). Die Ergebnisse sind, wie oben beschrieben, aufgrund der Limitationen zur Beurteilung der klinischen Remission (klinische Untersuchung) eingeschränkt zu interpretieren.

Im Vergleich zum Endpunkt klinische Remission haben scheinbar mehr Patienten mindestens einmal eine klinische Remission bis zu Woche 24 bzw. Woche 52 erfahren. Daten zum Verlauf der Remission, d. h. zur Dauer der klinischen Remission, liegen, abgesehen von der Rezidivfreiheit in Woche 24 nach vorheriger klinischer Remission, nicht vor.

Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission

Die Rezidivfreiheit in Woche 24 nach vorheriger klinischer Remission ist ein post hoc definierter und ausgewerteter Endpunkt. Warum zum Datenschnitt in Woche 52 keine Analyse des Endpunktes bzw. Bestätigung der Rezidivfreiheit erfolgte, wurde nicht beschrieben.

Es wurde untersucht, ob Patienten, die vor Woche 24, zu den Studienvisiten in Woche 6, 12, 18, per Definition eine klinische Remission aufwiesen und zur Studienvisite bzw. Datenschnitt in Woche 24 ohne Rezidiv blieben. Zum Datenschnitt in Woche 24 wiesen mit 45,8 % im Darvadstrocel-Arm im Vergleich zu 26,7 % im Placebo-Arm statistisch signifikant mehr Patienten zugunsten der Prüfintervention eine Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission auf (RR = 1,72, 95%-KI [1,18; 2,51], p = 0,005). Aufgrund der post hoc durchgeführten Auswertung ist eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht auszuschließen und auch hier kommen die Limitationen in der Beurteilung der klinischen Remission zum Tragen. Zudem wird davon ausgegangen, dass auch hier die LOCF-Problematik besteht, da unklar ist, wie viele fehlende Werte imputiert und Untersuchungsbefunde unter Umständen fortgeführt wurden.

Perianal Disease Activity Index (PDAI)

Die Symptomatik der komplexen perianalen Fistel wurde mittels PDAI als Veränderung zu Baseline zu Woche 24 und Woche 52 für den Gesamtscore und für die fünf Subscores ausgewertet. Zusätzlich wurden die drei Post-hoc-Auswertungen über den Anteil der Patienten, die a) einen PDAI-Gesamtscore = 0 (vollständige Symptombefreiheit) zu Woche 24 und Woche 52, b) einen PDAI-Subscore Sekretbildung = 0 zu Woche 24 bzw. Woche 52 und c) eine Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von ≥ 1 zu Baseline auf 0 zu Woche 24 bzw. Woche 52 aufwiesen, dargestellt.

Die Auswertung des PDAI als Veränderung zu Baseline zu Woche 24 und Woche 52 zeigte außer für den Subscore Sekretbildung zu Woche 52 keine signifikanten Unterschiede zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten zwischen den Gruppen (beurteilt anhand der Konfidenzintervallgrenzen, da

der pU keine p-Werte vorlegte). Zu Woche 24 hatten mehr Patienten unter Darvadstrocel (15,9 %) einen PDAI-Gesamtscore von 0 als im Vergleichsarm (8,6 %). Die Ergebnisse zwischen den Gruppen sind zum Datenschnitt in Woche 52 signifikant (beurteilt anhand der Konfidenzintervallgrenzen, da der pU keine p-Werte vorlegte, RR = 2,09 [95%-KI 1,00; 4,38]).

Für die Post-hoc-Auswertungen des PDAI-Subscores Sekretbildung zeigte sich zu Woche 24 (beurteilt anhand der Konfidenzintervallgrenzen, da der pU keine p-Werte vorlegte), dass signifikant mehr Patienten unter Darvadstrocel (44,9 %) einen Subscore von 0 (keine Sekretbildung) als im Vergleichsarm (31,4 %), RR = 1,44 [95%-KI 1,01; 2,06] aufwiesen. Die Ergebnisse wurden zum Datenschnitt in Woche 52 bestätigt. Darüber hinaus zeigte sich ausschließlich zu Woche 52 (beurteilt anhand der Konfidenzintervallgrenzen, da der pU keine p-Werte vorlegte) eine signifikante Verbesserung des PDAI-Subscores Sekretbildung von ≥ 1 zu Baseline auf 0 im Darvadstrocel-Arm (36,4 %) als im Vergleichsarm (21,9 %), RR = 1,70 [95%-KI 1,08; 2,67]. Dieses Ergebnis lässt unter Umständen Rückschlüsse auf das Ergebnis der klinischen Remission zu, da der Verschluss der äußeren Fistelöffnungen mit einem Ausbleiben des Sekrets aus der Öffnung einhergeht, selbst wenn mittels klinischer Untersuchung die inneren Fistelöffnungen und proximalen Fisteltrakte nicht beurteilt werden können. Unabhängig davon ist auch hier die Limitation der Auswertung mittels LOCF zu berücksichtigen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Die Einschätzung der Wirksamkeit von Darvadstrocel basiert auf der klinischen Remission, dargestellt durch die Endpunkte klinische Remission, Zeit bis zur klinischen Remission sowie Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission und dem PDAI. Der primäre Endpunkt kombinierte Remission in Woche 24 und Woche 52 ist nicht in die Beurteilung der Wirksamkeit eingegangen. Das Verzerrungspotential für die Morbiditätspunkte, abgesehen vom Endpunkt Zeit bis zur klinischen Remission, wird als unklar (bis Woche 24) bzw. hoch (bis Woche 52) bewertet.

Unter Darvadstrocel zeigte sich in Woche 52 bei signifikant mehr Studienteilnehmern eine klinische Remission als unter Placebo. Zu Woche 24 lag dieser Unterschied jedoch noch nicht vor. Im Median dauerte es unter der Intervention 6,7 Wochen bis zum Erreichen der klinischen Remission, während es bei Patienten im Vergleichsarm mit 14,6 Wochen deutlich länger dauerte. Sowohl zum Datenschnitt in Woche 24 als auch in Woche 52 erreichten in der Auswertung des Endpunktes Zeit bis zur klinischen Remission statistisch signifikant mehr Patienten im Darvadstrocel-Arm mindestens einmal eine klinische Remission. Die Ergebnisse sind jedoch eingeschränkt zu interpretieren. So bleibt unklar, wie ein Fistelverschluss bei einer klinischen Remission definiert ist. Zudem kann durch die klinische Untersuchung eine Fistel zwar klinisch als geschlossen bewertet werden, ein aktiver, weiter proximal gelegener Fisteltrakt könnte allerdings weiter bestehen bleiben und interne Fisteln können gar nicht beurteilt werden. Die Beurteilung und der Verschluss der inneren Fisteltrakte ist für die langfristige Heilung von großer Bedeutung. Außerdem ist die Fingerkompression abhängig von der Erfahrung des Prüfarztes, individuell unterschiedlich und Angaben über die klinische Untersuchung, deren Standardisierung und über die Fingerkompression hinausgehend, wurden nicht beschrieben. Zusätzlich ist der LOCF-Ansatz in der Endpunktauswertung kritisch zu sehen. Es bleibt unklar, wie viele fehlende Werte imputiert und Untersuchungsbefunde im Sinne einer Remission oder ausbleibenden Remission unter Umständen fortgeführt wurden. Unter Berücksichtigung der Studienabbrecher zu Woche 24 und Woche 52 (siehe Tabelle 11) sind Imputationen von ca. 20 % bzw. 40 % oder mehr vorstellbar.

Somit ist sowohl eine Überschätzung als auch eine Unterschätzung des Wirksamkeitseffektes von Darvadstrocel vs. Placebo möglich.

Es finden sich keine Angaben zu den Verläufen der klinischen Remission, d. h. wie viele Remissionen schwanken und nicht dauerhaft waren bzw. wie lange die klinische Remission anhielt. Da die Erkrankung mit hohen Rezidivraten einhergeht sowie eine Bestätigung der vollständigen Gewebeheilung bzw. Auflösung der Fisteltrakte im MRT 12 Monate andauern kann [20], sind auch Daten für die Dauer der klinischen Remission von Interesse. Dieser Aspekt ist im Rahmen der ADMIRE-CD-Studie nicht untersucht worden. Auch die Rezidivraten und die Zeit bis zum Rezidiv nach klinischer Remission wären hilfreich, um den Wirksamkeitseffekt einordnen zu können, jedoch sind die Endpunkte aufgrund von Limitationen in der Operationalisierung nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt worden. Der pU hat post hoc den Endpunkt Rezidivfreiheit zu Woche 24 nach vorheriger klinischer Remission definiert und analysiert. Es zeigte sich, dass unter Darvadstrocel statistisch signifikant mehr Patienten, die zu den Studienvisiten in Woche 6, Woche 12 und Woche 18 eine klinische Remission erreichten, bis zum Datenschnitt in Woche 24 kein Rezidiv erlitten. Im Median trat die erstmalige klinische Remission unter Darvadstrocel nach 6,7 Wochen, also vergleichsweise früh nach Verabreichung der intraläsionalen Injektion ein. Die ADMIRE-CD-Studie war so angelegt, dass eine therapeutische Wirkung bereits 24 Wochen nach einmaliger Verabreichung von Darvadstrocel erwartet wurde. Dennoch wären Ergebnisse für den Datenschnitt in Woche 52 und die Zeit bis zum Rezidiv nach klinischer Remission wünschenswert, insbesondere vor dem Hintergrund der langfristigen Gewebeheilung und Auflösung der perianalen Fisteln im MRT. Der pU beschreibt im Nutzendossier zu Darvadstrocel, dass bei Wiederauftreten von Fisteln neben fistelassoziierten Symptomen das Risiko einer Abszessbildung bestünde und häufig stationär chirurgische Behandlungen erforderlich sind. Auf eine Darstellung dieses Aspekts beispielsweise anhand der Hospitalisierungsrate hat der pU in diesem Zusammenhang jedoch verzichtet.

Der eingesetzte PDAI ist ein Symptomfragebogen, der für die Erfassung der Schwere der perianalen Erkrankung bei Morbus Crohn entwickelt und validiert wurde. Die fünf Subscores des PDAI werden teilweise vom Patienten berichtet und teilweise vom behandelnden Arzt erfasst. Die Beurteilung erfolgt auf einer 5-Punkt-Likert-Skala. Unklar ist, inwieweit bspw. beim Subscore Sekretbildung eine trennscharfe Skalierung durch den Patienten und damit eine Differenzierung zwischen bspw. mukösem oder eitrigem Sekret objektiv erfasst und eingeschätzt werden kann. Der Gesamtscore umfasst die Summe der fünf Subscores, wobei eine höhere Punktzahl auf eine schwerere Erkrankung hinweist. Eine Einschätzung der Punktwertangaben hinsichtlich der Symptome kann nicht getroffen werden, weil Angaben zur Einstufung (leicht, mittel, schwer) nicht vorliegen. Gemäß Baselinewert erscheinen die Patienten nur leicht eingeschränkt bzw. symptomatisch. Sowohl für den Gesamtscore als auch für die einzelnen Subscores machte der pU keine Angaben zu möglichen Relevanzschwellen bzw. minimal relevanten, klinischen Differenzen für Gruppenunterschiede.

Einzig für den PDAI-Subscore Sekretbildung zeigte sich zu Woche 52, beurteilt anhand der Konfidenzintervallgrenzen (p-Werte wurden vom pU nicht vorgelegt), ein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen. Es bleibt unklar, ob die Höhe der Veränderung der Gruppendifferenz des PDAI-Subscores Sekretbildung zu diesem Zeitpunkt als klinisch relevant anzusehen ist. Der pU legt für diesen Subscore weitere Auswertungen vor, die der pU post hoc für das Ausmaß des Zusatznutzens der Nutzendimension Morbidität im Nutzendossier zugeordnet und ausgewertet hat. Trotz der relevanten Symptomatik im vorliegenden Anwendungsgebiet kann

eine ergebnisgesteuerte Darstellung nicht gänzlich ausgeschlossen werden, da eine Begründung für den Subscore von Seiten des pU fehlt und Auswertungen für andere Subscores mit unmittelbarem Patientenbezug ebenfalls möglich gewesen wären (z. B. Schmerzen).

Insgesamt waren zu Woche 24 noch 82,2 % der Patienten im Darvadstrocel-Arm und 79,0 % der Patienten im Vergleichsarm in der Studie. Zu Woche 52 waren dies noch 65,4 % im Darvadstrocel-Arm und 58,1 % im Vergleichsarm. Danach würde die Rücklaufquote bezogen auf die tatsächlich erhobenen Daten ohne Imputation in beiden Studienarmen zu Woche 52 bei unter 70 % liegen. Von Seiten des pU wurden allerdings nur die Rücklaufquoten und Auswertungen auf Basis der imputierten Daten mittels LOCF-Ansatz für die ITT-Population dargestellt. Es bleibt unklar, wie viele Patienten mittels LOCF zu den Datenschnitten (Woche 24 und Woche 52) imputiert wurden, so dass die Realität der Ergebnisse möglicherweise nicht abgebildet ist. So fehlen Angaben dazu, wie viele Patienten imputiert wurden, ca. 20 % zu Woche 24 und ca. 40 % zu Woche 52 oder mehr sind vorstellbar. Es bleibt unklar, wie viele fehlende Werte ersetzt und fortgeführt wurden.

3.4 Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ADMIRE-CD als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt mittels IBDQ erhoben. Dargestellt wurden die Veränderungen zu Baseline zu Woche 24 und Woche 52. Der Gesamtscore umfasst die Summe der vier Dimensionen (maximal 224 Punkte), wobei eine höhere Punktzahl eine bessere Lebensqualität anzeigt.

Insgesamt verbesserte sich der durchschnittliche Gesamtscore im Vergleich zu Baseline zu Woche 24 um 3,81 Punkte (SD: 25,53) im Darvadstrocel-Arm und um 4,01 Punkte (SD: 25,56) im Placebo-Arm. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind dabei sowohl für den Gesamtscore als auch für die vier Dimensionen nicht signifikant (beurteilt anhand der Konfidenzintervallgrenzen, da der pU keine p-Werte vorlegte).

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Der eingesetzte IBDQ ist ein krankheitsspezifischer Lebensqualitätsfragebogen, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erfasst. Dieser ist jedoch nicht für das vorliegende AWG der komplexen perianalen Fisteln bei Morbus Crohn konzipiert und validiert worden. Da keine Informationen zur klinischen Relevanz einer intraindividuellen Veränderung und nicht zu relevanten Unterschieden für Gruppenvergleiche vorliegen, können für die Bewertung des Zusatznutzens keine validen und abschließenden Aussagen getroffen werden.

Insgesamt waren zu Woche 24 noch 82,2 % der Patienten im Darvadstrocel-Arm und 79,0 % der Patienten im Vergleichsarm in der Studie. Zu Woche 52 waren dies noch 65,4 % der Patienten im Darvadstrocel-Arm und 58,1 % der Patienten im Vergleichsarm. Danach würde die Rücklaufquote bezogen auf die tatsächlich erhobenen Daten ohne Imputation in beiden Studienarmen zu Woche 52 bei unter 70 % liegen. Von Seiten des pU wurden allerdings nur die Rücklaufquoten und Auswertungen auf Basis der imputierten Daten mittels LOCF-Ansatz für die ITT-Population dargestellt. Es bleibt unklar, wie viele Patienten mittels LOCF zu den Datenschnitten (Woche 24 und Woche 52) imputiert wurden, so dass die Realität der Ergebnisse möglicherweise nicht abgebildet ist. So fehlen Angaben dazu, wie viele Patienten imputiert wurden, ca. 20 % zu Woche 24 und ca. 40 % zu Woche 52 oder mehr wären vorstellbar. Auch hier ist unklar, wie viele fehlende Werte ersetzt und fortgeführt wurden.

Aufgrund dieser genannten Limitationen wird von einem unklaren (Woche 24) bzw. hohen Verzerrungspotential (Woche 52) der Ergebnisse ausgegangen.

3.5 Sicherheit

Zur Beurteilung von sicherheitsrelevanten Endpunkten diente die Sicherheitspopulation, die alle Patienten umfasste, die die einmalige Studienmedikation (Darvadstrocel oder Placebo) erhalten hatten (N = 205). Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE) erfolgte gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) und den Preferred Terms (PT). UE wurden von der erstmaligen Verabreichung der Studienmedikation bis zu Woche 52, während der verblindeten Studienphase, erfasst. Mit der Entblindung der Studie ab Woche 52 wurden ausschließlich nur noch SUE erfasst. Die mittlere Behandlungsdauer in der Sicherheitspopulation bis Woche 52 lag bei 44,0 Wochen im Darvadstrocel-Arm und 42,4 Wochen im Vergleichsarm und war somit zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt traten bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer in beiden Studienarmen unerwünschte Ereignisse bis Woche 52 auf (Darvadstrocel 79/103 [76,7 %]; Vergleichsarm: 74/102 [72,5 %]). Davon hatten 10 Patienten im Darvadstrocel-Arm und 12 Patienten im Kontrollarm ein schweres unerwünschtes Ereignis. Die am häufigsten aufgetretenen UE nach PT traten am häufigsten im Darvadstrocel-Arm auf: Analabszess (19,4 % vs. 13,7 %), Proktalgie (14,6 % vs. 11,8 %), Analfistel (10,7 % vs. 7,8 %), Nasopharyngitis (10,7 % vs. 4,9 %).

Schwere unerwünschte Ereignisse

Schwere unerwünschte Ereignisse waren definiert als Unfähigkeit, tägliche Aktivitäten auszuüben. Unter Darvadstrocel entwickelten 9,7 % der Patienten bis Woche 52 ein schweres unerwünschtes Ereignis, verglichen mit 11,8 % im Vergleichsarm. In beiden Studienarmen traten bis Woche 52 am häufigsten schwere UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf, wobei „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ numerisch häufiger im Vergleichsarm auftraten (5,9 % vs. 3,9 %).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In beiden Studienarmen traten bis Woche 52 SUE in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ am häufigsten auf, wobei die Mehrheit der Patienten im Darvadstrocel-Arm betroffen war (15,5 % vs. 9,8 %). Das am häufigsten berichtete SUE nach PT (Analabszess) trat im Darvadstrocel-Arm auf (13,6 % vs. 7,8 %).

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Die Therapieabbrüche aufgrund von UE waren zu Woche 52 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar: 8,7 % im Darvadstrocel-Arm und 8,8 % im Placeboarm.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Bei niedrigem Verzerrungspotential unterscheidet sich die Anzahl der Patienten mit UE, schweren UE, SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen den Therapiearmen bis zu Woche 52 statistisch nicht signifikant. Weitere Sicherheitsdaten werden im Rahmen einer weiteren Studie ADMIRE-CD II (Studiendauer: September 2017 bis Oktober 2021) erhoben, um Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu generieren.

In der Studie wurden UE erhoben, die auch typische Symptome bzw. Komplikationen der Grunderkrankung der perianalen Fistel bei Morbus Crohn wie Analabszesse umfassen. Folglich ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten, dass einige Endpunkte der Kategorie Sicherheit die Grundsymptomatik von Patienten mit perianalen Fisteln bei Morbus Crohn abbilden und daher zu Überschneidungen mit der Kategorie Morbidität führen. Auswertungen ohne Erfassung solcher Symptome wurden durch den pU nicht vorgelegt.

Ob eine wiederholte Behandlung der Fisteln, insbesondere bei Rezidiven oder Teilverschluss der Fisteln, empfehlenswert ist, bleibt unklar, da hierfür derzeit keine Daten vorliegen.

Insgesamt wird das Sicherheitsprofil von Darvadstrocel durch die EMA als akzeptabel für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit komplexen perianalen Fisteln bei Morbus Crohn eingeschätzt, dennoch sind weitere Daten nachzureichen *„Unfavourable effects and uncertainties are appropriately described in SmPC and RMP and post authorisation follow up will be carried out in particular on important potential risks (such as tumourigenicity and/or ectopic tissue formation, immunogenicity/allοimmunoreactions and the risk of transmission of infectious agents), repeated administration and long term safety by means of a post authorisation safety study”* [4].

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Darvadstrocel darf nur durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung in der Behandlung von komplexen perianalen Fisteln sowie in der intraläsionalen Verabreichung von Arzneimitteln in einem Operationsumfeld unter Anästhesie haben.

5 Zusammenfassung der Bewertung

Darvadstrocel (Alofisel®) ist zugelassen für die Behandlung der komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nicht aktivem / gering aktivem luminalen Morbus Crohn nach Vortherapie mit mindestens einer konventionellen oder biologischen Therapie [23]. Die Nutzenbewertung von Darvadstrocel basiert auf der pivotalen Studie ADMIRE-CD. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Darvadstrocel im Vergleich zu Placebo.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Darvadstrocel ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 27: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ADMIRE-CD

Endpunkt	Darvadstrocel vs. Placebo Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Effekt
Morbidität¹⁾		
<i>Klinische Remission</i>		
Woche 24	RR ²⁾ : 1,30 [0,97; 1,74], k.A.	↔
Woche 52	RR ²⁾ : 1,43 [1,07; 1,90], k.A.	↑
<i>Zeit bis zur klinischen Remission³⁾</i>		
Woche 24	HR: 0,57 [0,41; 0,79], k.A.	↑↑
Woche 52	HR: 0,58 [0,42; 0,80], k.A.	↑↑
<i>Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission</i>		
Woche 24	RR ⁴⁾ : 1,72 [1,18; 2,51]; 0,0043	↑
Woche 52	nicht erhoben	-
<i>PDAI⁵⁾</i>		
<i>Gesamtscore</i>		
Woche 24	MWD ⁶⁾ : -0,840 [-1,844; 0,164]	↔
Woche 52	MWD ⁶⁾ : -0,699 [-1,738; 0,339]	↔
<i>Sekretbildung</i>		
Woche 24	MWD ⁶⁾ : -0,288 [-0,606; 0,030]	↔
Woche 52	MWD ⁶⁾ : -0,321 [-0,635; -0,007] ⁷⁾	↑
<i>Schmerzen/Aktivitätsbeeinträchtigung</i>		
Woche 24	MWD ⁶⁾ : -0,098 [-0,369; 0,173]	↔
Woche 52	MWD ⁶⁾ : 0,041 [-0,243; 0,324]	↔
<i>Einschränkung der sexuellen Aktivität</i>		
Woche 24	MWD ⁶⁾ : -0,129 [-0,404; 0,146]	↔
Woche 52	MWD ⁶⁾ : -0,125 [-0,417; 0,167]	↔
<i>Art der perianalen Erkrankung</i>		
Woche 24	MWD ⁶⁾ : -0,220 [-0,478; 0,038]	↔
Woche 52	MWD ⁶⁾ : -0,179 [-0,450; 0,092]	↔
<i>Art der Induration</i>		
Woche 24	MWD ⁶⁾ : -0,104 [-0,350; 0,143]	↔

Endpunkt	Darvadstrocel vs. Placebo Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Effekt
Woche 52	MWD ⁶⁾ : -0,119 [-0,374; 0,136]	↔
<i>PDAI-Gesamtscore = 0 (Responder)</i>		
Woche 24	RR ⁸⁾ : 1,86 [0,87; 4,02]; k.A.	↔
Woche 52	RR ⁸⁾ : 2,09 [1,00; 4,02]; k.A. ⁹⁾	↑
<i>PDAI-Subscore Sekretbildung = 0 (Responder)</i>		
Woche 24	RR ⁸⁾ : 1,44 [1,01; 2,06]; k.A.	↑
Woche 52	RR ⁸⁾ : 1,61 [1,10; 2,37]; k.A.	↑
<i>PDAI-Subscore Sekretbildung von Baseline ≥ 1 auf 0 (Responder)</i>		
Woche 24	RR ⁸⁾ : 1,49 [0,98; 2,27]; k.A.	↔
Woche 52	RR ⁸⁾ : 1,70 [1,08; 2,67]; k.A.	↑
Lebensqualität¹⁰⁾		
<i>IBDQ</i>		
<i>Gesamtscore</i>		
Woche 24	MWD ⁶⁾ : 0,340 [-6,587; 7,268]	↔
Woche 52	MWD ⁶⁾ : 0,721 [-6,717; 8,158]	↔
<i>Darmsymptome</i>		
Woche 24	MWD ⁶⁾ : 0,630 [-1,457; 2,718]	↔
Woche 52	MWD ⁶⁾ : 0,518 [-1,850; 2,886]	↔
<i>Emotionale Funktion</i>		
Woche 24	MWD ⁶⁾ : -0,528 [-3,534; 2,477]	↔
Woche 52	MWD ⁶⁾ : 0,136 [-3,014; 3,286]	↔
<i>Systemische Funktion</i>		
Woche 24	MWD ⁶⁾ : -0,033 [-1,310; 1,243]	↔
Woche 52	MWD ⁶⁾ : 0,065 [-1,343; 1,473]	↔
<i>Sozialfunktion</i>		
Woche 24	MWD ⁶⁾ : 0,347 [-1,272; 1,966]	↔
Woche 52	MWD ⁶⁾ : 0,072 [-1,645; 1,790]	↔
Sicherheit¹¹⁾		
Unerwünschte Ereignisse	-	-
Schwere unerwünschte Ereignisse		
Woche 24	RR ¹²⁾ : 1,10 [0,47; 2,59]; 0,83	↔
Woche 52	RR ¹²⁾ : 0,83 [0,37; 1,82]; 0,64	↔
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Woche 24	RR: 1,27 [0,67; 2,42]; 0,56	↔
Woche 52	RR: 1,18 [0,71; 1,97]; 0,62	↔
Therapieabbruch wegen UE		
Woche 24	RR: 0,83 [0,26; 2,62]; 0,77	↔
Woche 52	RR: 0,99 [0,41; 2,39]; 1,00	↔

¹⁾ Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich jeweils auf die ITT-Population.

²⁾ Imputation nach LOCF. Nach Notfalltherapie wurde ein Therapieversagen unterstellt.

³⁾ Patienten ohne Ereignis zu Woche 24 und zu Woche 52 wurden zensiert.

⁴⁾ Post hoc, im Rahmen des Nutzendossiers definierter Endpunkt. Keine Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten sowie zum angewendeten statistischen Modell.

- ⁵⁾ Der PDAI besteht aus insgesamt 5 Fragen (Subscores). Alle Subscores werden anhand einer 5-Punkt-Likert-Skala quantifiziert, wobei eine Punktzahl von 0 „keine Symptome“ und 4 Punkte „schwere Symptome“ bezeichnet. Der Gesamtscore umfasst die Summe der fünf Subscores (0–20 Punkte). Die fünf Subscores des PDAI werden teilweise vom Patienten berichtet und teilweise vom behandelnden Arzt beurteilt: So bewerten die Patienten den Subscore Sekretbildung, Schmerzen/Aktivitätsbeeinträchtigungen und Einschränkung sexueller Aktivität, während der Grad der Induration und die Art der perianalen Erkrankung vom behandelnden Arzt quantifiziert werden. Eine höhere Punktzahl weist auf eine schwerere Erkrankung hin.
- ⁶⁾ Veränderung zu Baseline mittels ANCOVA mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsfaktoren und Baseline-Wert als Kovariate. Imputation fehlender Werte mittels LOCF-Methode (last observation carried forward). Fehlende Werte wurden durch den letzten verfügbaren Wert (Post-Baseline) ersetzt.
- ⁷⁾ Aufgrund der vorliegenden Grenzen des Konfidenzintervalls wird ein signifikantes Ergebnis angenommen. Ein entsprechender p-Wert liegt nicht vor.
- ⁸⁾ Aufgrund der vorliegenden Grenzen des Konfidenzintervalls wird ein signifikantes Ergebnis angenommen. Ein p-Wert liegt nur für die Risikodifferenz (RD) vor.
- ⁹⁾ Post hoc, im Rahmen des Nutzendossiers definierte Auswertung für den PDAI. Keine Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten.
- ¹⁰⁾ Der IBDQ besteht aus insgesamt 32 Fragen unterteilt in vier Dimensionen. Dabei kann die Antwort der Items zwischen 1 (schlechteste Situation) und 7 (beste Situation) variieren. Daraus ergibt sich ein Gesamtscore zwischen 32 und 224, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen.
- ¹¹⁾ Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich jeweils auf die Sicherheitspopulation.
- ¹²⁾ Eigene Berechnung (Review Manager).

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; PDAI: Perianal Disease Activity Index; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis

Referenzen

1. Alos R, Hinojosa J. Timing of surgery in Crohn's disease: a key issue in the management. *World J Gastroenterol* 2008;14(36):5532-5539.
2. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des M. Crohn“ 2014 [online]. AWMF-Registriernummer: 021-004. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2014. [Zugriff: 04.07.2018]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-004I_S3_Morbus_Crohn_Diagnostik_Therapie_2014-09.pdf.
3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM). Kapitel XI: Krankheiten des Verdauungssystems (K00-K93); Sonstige Krankheiten des Darmes (K55-K64); K60.- Fissur und Fistel in der Anal- und Rektalregion [online]. Stand: 22.09.2017. Köln (GER): DIMDI; 2018. [Zugriff: 15.08.2018]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgcm2018/block-k55-k64.htm>.
4. European Medicines Agency (EMA). Alofisel: European public assessment report EMEA/H/C/004258/0000 [online]. 14.12.2017. London (GBR): EMA. [Zugriff: 28.06.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004258/WC500246476.pdf.
5. Farrag K. Die chronisch entzündliche Darmerkrankung: ein Überblick. *Heilberufe* 2018;70(4):30-33.
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):320-330.
7. 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(3):804-810.
8. Guyatt GH, Irvine J. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) [online]. In: Proqolid. [Zugriff: 14.08.2018]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/inflammatory-bowel-disease-questionnaire>.
9. Han SW, McColl E, Steen N, Barton JR, Welfare MR. The inflammatory bowel disease questionnaire: a valid and reliable measure in ulcerative colitis patients in the North East of England. *Scand J Gastroenterol* 1998;33(9):961-966.
10. Herold A. Analfisteln: Neue Therapiekonzepte. *Gastroenterologe* 2015;10(3):191–196.
11. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol* 1995;20(1):27-32.

12. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, Archambault A, Fedorak RN, Groll A, et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology* 1994;106(2):287-296.
13. Irvine EJ, Feagan BG, Wong CJ. Does self-administration of a quality of life index for inflammatory bowel disease change the results? *Journal of clinical epidemiology* 1996;49:1177-1185.
14. 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. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie (PPmP)* 2006;56(7):291-298.
15. 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 J Gastroenterol* 2015;21(5):1394-1403.
16. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). MedDRA Version 21.0 Deutsch März 2018 [online]. McLean (USA): MedDRA. [Zugriff: 20.08.2018]. URL: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/german>.
17. MSD Sharp & Dohme. Remicade 100 mg: Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 04.2018. [Zugriff: 14.08.2018]. URL: www.fachinfo.de.
18. 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;388:1281-1290.
19. 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* 2018;154(5):1334–1342.
20. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14(11):652-664.
21. Schäfer AO. Perianale entzündliche Erkrankungen: Klassifikation und Bildgebung. *Radiologe* 2018;58(4):344-354.
22. Scharl M, Rogler G, Biedermann L. Fistulizing Crohn's Disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2017;8(7):e106.
23. Takeda. Alofisel 5 Millionen Zellen/ml Injektionssuspension [online]. 05.2018. [Zugriff: 28.06.2018]. URL: www.fachinfo.de.
24. Takeda. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Darvadstrocel (Alofisel); Modul 4 A; Komplexe perianale Fisteln bei Morbus Crohn; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 31.05.2018.

25. Tigenix. 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: clinical study report - week 104 [unveröffentlicht]. 2017.
26. Vavricka SR, Biedermann L, Rogler G. Differenzialdiagnose der entzündlichen Enddarmkrankungen. *Gastroenterologe* 2015;10(3):174-184.
27. Wolf S, Stanak M. Allogeneic mesenchymal stem cells for Crohn's Disease-associated complex perianal fistulas [online]. Wien (AUT): Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment; 2018. [Zugriff: 14.08.2018]. (Band DSD No. 111). URL: http://eprints.hta.lbg.ac.at/1171/1/DSD_111.pdf.