Amendment

Gemeinsamer Bundesausschuss

zur Nutzenbewertung 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

Dossierbewertung vom 3. September 2018

Datum des Amendments: 15. Oktober 2018

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis 3
Abkürzungsverzeichnis 4
1 Hintergrund 5
2 Fragestellung 5
3 Liste der verwendeten Quellen 6
4 Ergebnisse 6
4.1 Morbidität 6
4.2 Sicherheit 9
5 Zusammenfassung 10
Referenzen 12

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kombinierte Remission in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population 6
Tabelle 2: Klinische Remission in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population 6
Tabelle 3: Ergebnisse für PDAI-Subscore Sekretbildung = 0 in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population 7
Tabelle 4: Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population 7
Tabelle 5: Zeit bis zum vollständigen Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI-Subscore Sekretbildung = 0) in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population (Patienten mit PDAI-Subscore Sekretbildung zu Baseline > 0) 8
Tabelle 6: Dauer des vollständigen Ausbleibens von Sekretbildung (PDAI-Subscore Sekretbildung = 0) in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population, Patienten mit PDAI-Subscore Sekretbildung zu Baseline > 0, die vor Woche 52 einen PDAI-Subscore Sekretbildung von 0 erreichten 9
Tabelle 7: UE mit Inzidenz ≥ 5 % bis Woche 52 in der Studie ADMIRE-CD – Sicherheitspopulation 9
Tabelle 8: SUE mit Inzidenz ≥ 2 % bis Woche 52 in der Studie ADMIRE-CD – Sicherheitspopulation 10

Abkürzungsverzeichnis

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
MID	Minimal Important Difference
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl
PDAI	Perianal Disease Activity Index
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s)
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 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.

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.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 31. Mai 2018 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie ADMIRE-CD für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um 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.

Die Nutzenbewertung wurde 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. Eine mündliche Anhörung fand am 09. Oktober 2018 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Der pU reichte mit seiner Stellungnahme ergänzende Endpunktanalysen aus der Zulassungsstudie ADMIRE-CD ein. Vor diesem Hintergrund hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Darstellung und Bewertung nachgereichter Daten beauftragt.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden folgende, am 24. September 2018 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten, Daten dargestellt und bewertet:

- p-Werte für die Endpunkte: kombinierte Remission Woche 24 und Woche 52, klinische Remission Woche 24 und Woche 52, PDAI-Subscore Sekretbildung = 0 Woche 24 und Woche 52
- Auswertung für den Endpunkt: Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission Woche 52

- post-hoc definierte Endpunkte: Zeit bis zum vollständigen Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI-Subscore = 0) Woche 52 und Dauer des vollständigen Ausbleibens von Sekretbildung (PDAI Subscore = 0) Woche 52.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Darvadstrocel wurden für dieses Amendment folgende Quellen herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 24. September 2018. [1]

4 Ergebnisse

4.1 Morbidität

Mit der Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer p-Werte für die Morbiditätsendpunkte kombinierte Remission Woche 24 und Woche 52, klinische Remission Woche 24 und Woche 52 sowie PDAI-Subscore Sekretbildung = 0 (Vollständiges Ausbleiben von Sekretbildung) Woche 24 und Woche 52 ein, die in den nachfolgenden Tabellen 1-3 ergänzend dargestellt werden.

Auf Grundlage der nachgereichten p-Werte ergeben sich keine Änderungen der Ergebnisbewertung im Vergleich zur Nutzenbewertung von Darvadstrocel.

Remission

Tabelle 1: Kombinierte Remission in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population

Studie Endpunkt	**Darvadstrocel N[1)]=107**	**Placebo N[1)]=105**	**Darvadstrocel vs. Placebo[2)]**
ADMIRE-CD	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert**
Kombinierte Remission Woche 24	53 (49,5)	36 (34,3)	1,44 [1,04; 2,00]; 0,024
Kombinierte Remission Woche 52	58 (54,2)	39 (37,1)	1,46 [1,08; 1,98]; 0,012

[1)] Anzahl Patienten in der Auswertung.
[2)] P-Werte basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel, stratifiziert nach Begleittherapie (TNF-α-Antikörper und/oder immunsuppressive Therapie).

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

Tabelle 2: Klinische Remission in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population

Studie Endpunkt	**Darvadstrocel N[1)]=107**	**Placebo N[1)]=105**	**Darvadstrocel vs. Placebo[2)]**
ADMIRE-CD	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert**
Klinische Remission Woche 24	57 (53,3)	43 (41,0)	1,30 [0,97; 1,74]; 0,064
Klinische Remission Woche 52	61 (57,0)	42 (40,0)	1,43 [1,07; 1,90]; 0,014

[1] Anzahl Patienten in der Auswertung.
[2] P-Werte basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel, stratifiziert nach Begleittherapie (TNF-α-Antikörper und/oder immunsuppressive Therapie).

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

Perianal Disease Activity Index (PDAI)

Tabelle 3: Ergebnisse für PDAI-Subscore Sekretbildung = 0 in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population

Studie Endpunkt	**Darvadstrocel N[1]=107**	**Placebo N[1]=105**	**Darvadstrocel vs. Placebo[2]**
ADMIRE-CD	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert**
PDAI-Subscore Sekretbildung Woche 24	48 (44,9)	33 (31,4)	1,44 [1,01; 2,06]; 0,039
PDAI-Subscore Sekretbildung Woche 52	47 (43,9)	29 (27,6)	1,61 [1,10; 2,37]; 0,012

[1] Anzahl Patienten in der Auswertung.
[2] Post hoc, im Rahmen des Nutzendossiers definierte Auswertung für den PDAI. P-Werte basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel, stratifiziert nach Begleittherapie (TNF-α-Antikörper und/oder immunsuppressive Therapie).

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

Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission

Darüber hinaus legt der pU mit seiner Stellungnahme neue Daten zum Endpunkt Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission bis zu Woche 52 vor. Der Vollständigkeit halber werden ebenfalls die Ergebnisse bis zu Woche 24 aufgeführt. Der Endpunkt entspricht dabei einer anhaltenden klinischen Remission bis zu Woche 24 bzw. bis zu Woche 52 nach Auftreten der klinischen Remission bis Woche 24.

Das Ergebnis bis Woche 24 ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Darvadstrocel (RR = 1,72, 95%-KI [1,18; 2,51], p = 0,0043). Der Behandlungsunterschied wird zu Woche 52 bestätigt, was die nachgereichte Auswertung in Tabelle 4 zeigt.

Tabelle 4: 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**
ADMIRE-CD	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert**
Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission Woche 24[2]	49 (45,8)	28 (26,7)	1,72 [1,18; 2,51]; p = 0,0043
Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission Woche 52[2]	46 (43,0)	30 (28,6)	1,50 [1,04; 2,18]; p = 0,032[3]

[1] Anzahl Patienten in der Auswertung
[2] Der Endpunkt Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission bis Woche 24 entsprecht einer anhaltenden klinischen Remission zu Woche 24 / Woche 52 nach Auftreten der klinischen Remission bis zu Woche 24.
[3] Post-hoc Analyse: eigene Berechnungen des pU. RR, 95 %-KI und p-Werte (Fishers exakter Test, unstratifiziert, asymptotische Konfidenzintervalle).

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

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

Zusätzlich zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnissen liefert der pharmazeutische Unternehmer post hoc ausgewertete Responderanalysen zum vollständigen Ausbleiben von Sekretbildung:

a) Zeit bis zum vollständigen Ausbleiben von Sekretbildung (PDAI-Subscore Sekretbildung = 0)
b) Dauer des vollständigen Ausbleibens von Sekretbildung (PDAI-Subscore = 0)

a) In die Auswertung des Endpunktes gingen Patienten ein, die zu Baseline einen PDAI-Subscore Sekretbildung von > 0 aufwiesen (Darvadstrocel 97/107 Patienten, Placebo 94/105 Patienten). Bis zum Datenschnitt in Woche 52 erreichten 47,4 % der eingeschlossenen Patienten im Darvadstrocel-Arm sowie 28,7 % im Placebo-Arm einen PDAI-Subscore Sekretbildung von 0 und somit ein vollständiges Ausbleiben von Sekret. Mit einer HR von 1,69 (95 %-KI [1,15; 2,49]) ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Intervention. Bis zum vollständigen Ausbleiben der Sekretbildung dauerte es im Median 16,1 Wochen unter Darvadstrocel und 36,6 Wochen unter Placebo.

   Ergebnisse zu Woche 24 wurden nicht eingereicht.

Tabelle 5: Zeit bis zum vollständigen Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI-Subscore Sekretbildung = 0) in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population (Patienten mit PDAI-Subscore Sekretbildung zu Baseline > 0)

Studie Endpunkt	**Darvadstrocel**			**Placebo**			**Darvadstrocel vs. Placebo**
ADMIRE-CD	**N[1)]**	**Patienten mit Ereignis** *n (%)*	**Median [95%-KI]** *(Wochen)*	**N[1)]**	**Patienten mit Ereignis** *n (%)*	**Median [95%-KI]** *(Wochen)*	**HR [95%-KI] p-Wert[2)]**
Zeit bis zum vollständigen Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI-Subscore Sekretbildung = 0) in Woche 52	97	46 (47,4)	16,1 [11,9; 24,1]	94	27 (28,7)	36,6 [18,3; 53,0]	1,69 [1,15; 2,49] 0,0079

[1)] Anzahl Patienten in der Auswertung, hier: Patienten mit PDAI-Subscore Sekretbildung zu Baseline von > 0.
[2)] HR für Darvadstrocel vs. Placebo und p-Wert (Wald ChiSquare) adjustiert für kombinierte Stratifikationsfaktoren.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl

b) In die Auswertung des Endpunktes gingen Patienten ein, die zu Baseline einen PDAI-Subscore Sekretbildung von > 0 aufwiesen und die vor oder zu Woche 52 einen PDAI-Subscore Sekretbildung von 0 erreichten (Darvadstrocel 62/107 Patienten, Placebo 45/105 Patienten). Die Dauer des vollständigen Ausbleibens von Sekretbildung in Woche 52 betrug unter Darvadstrocel im Mittel 221,2 Tage vs. 133,8 Tage unter Placebo (Median: 140 Tage Intervention vs. 85 Tage Kontrolle). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beträgt MWD = 99,6 Tage (95 %-KI [28,1; 171,2]).

Tabelle 6: Dauer des vollständigen Ausbleibens von Sekretbildung (PDAI-Subscore Sekretbildung = 0) in der Studie ADMIRE-CD – ITT-Population, Patienten mit PDAI-Subscore Sekretbildung zu Baseline > 0, die vor oder zu Woche 52 einen PDAI-Subscore Sekretbildung von 0 erreichten

Studie ADMIRE-CD	**Darvadstrocel N=62[1)]**		**Placebo N=45[1)]**		**Darvadstrocel vs. Placebo**
PDAI	**n**	**MW (SD)**	**n**	**MW (SD)**	**MWD [95%-KI]**
Subscore Sekretbildung (0–4 Punkte, vom Patienten berichtet)					
Dauer des vollständigen Ausbleibens von Sekretbildung (PDAI-Subscore Sekretbildung = 0) in Tagen zu Woche 52	62	221,2 (204,4)	45	133,8 (140,3)	99,6 [28,1; 171,2]

[1)] Anzahl Patienten in der Auswertung, hier: Patienten mit PDAI-Subscore Sekretbildung zu Baseline von > 0, die vor oder zu Woche 52 einen PDAI-Subscore Sekretbildung von 0 erreichten.

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

4.2 Sicherheit

In der mündlichen Anhörung reichte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für ausgewählte unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und Preferred Term nach, die in Tabelle 7 und Tabelle 8 dargestellt sind.

Auf Grundlage der nachgereichten Ergebnisse ergeben sich keine Änderungen für die Nutzenbewertung von Darvadstrocel.

Tabelle 7: UE mit Inzidenz ≥ 5 % bis Woche 52 in der Studie ADMIRE-CD – Sicherheitspopulation

MedDRA-SOC Preferred Term	**Darvadstrocel N=103** n (%)	**Placebo N=102** n (%)	**RR [95%-KI] p-Wert[1)]**
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes			
Proktalgie	15 (14,6)	12 (11,8)	1,24 [0,61; 2,51] 0,68
Analfistel	11 (10,7)	8 (7,8)	1,36 [0,57; 3,25] 0,63
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Analabszess	20 (19,4)	14 (13,7)	1,41 [0,76; 2,64] 0,35
Nasopharyngitis	11 (10,7)	5 (4,9)	2,18 [0,78; 6,05] 0,19

[1)] Fisher`s exakter Test.

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

Tabelle 8: SUE mit Inzidenz ≥ 2 % bis Woche 52 in der Studie ADMIRE-CD – Sicherheitspopulation

MedDRA-SOC Preferred Term	**Darvadstrocel N=103** n (%)	**Placebo N=102** n (%)	**RR [95%-KI]** **p-Wert[1)]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Analabszess	14 (13,6)	8 (7,8)	1,73 [0,76; 3,95] 0,26

[1)] Fisher`s exakter Test.

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

5 Zusammenfassung

In Ergänzung zu den in der Nutzenbewertung von Darvadstrocel (Alofisel®) dargestellten Ergebnisse beauftragte der Unterausschuss Arzneimittel eine Darstellung und Bewertung neuer Daten, die mit der Stellungnahme des pU eingereicht wurden:

- p-Werte für die Endpunkte: kombinierte Remission Woche 24 und Woche 52, klinische Remission Woche 24 und Woche 52, PDAI-Subscore Sekretbildung = 0 Woche 24 und Woche 52
- Auswertung für den Endpunkt: Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission Woche 52
- Post hoc definierte Endpunkte: Zeit bis zum vollständigen Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI-Subscore = 0) Woche 52 und Dauer des vollständigen Ausbleibens von Sekretbildung (PDAI Subscore = 0) Woche 52.

Darüber hinaus reichte der pU mit der mündlichen Anhörung ergänzende Auswertungen für ausgewählte unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und Preferred Term ein.

Auf Grundlage der nachgereichten p-Werte für die dargestellten Morbiditätsendpunkte kombinierte Remission, klinische Remission und PDAI-Subscore Sekretbildung = 0 ergeben sich keine Änderungen der Ergebnisbewertung für die Nutzenbewertung von Darvadstrocel.

Die durch den pU nachträglich zur Verfügung gestellten Daten zum Endpunkt Rezidivfreiheit nach vorheriger klinischer Remission Woche 52 bestätigen die Ergebnisse der Auswertung in Woche 24, d. h. der Unterschied zugunsten der Intervention geht im Verlauf etwas zurück bleibt jedoch statistisch signifikant bis zum Datenschnitt in Woche 52. Insgesamt ergeben sich auf Basis der neuen Daten keine Änderungen für die Ergebnisbewertung in der Nutzenbewertung, da die Limitationen in der Beurteilung der klinischen Remission (klinische Untersuchung mittels sanfter Fingerkompression: subjektives Untersuchungsverfahren, Über- und Unterbewertung des Fistelverschlusses möglich, interne Verzweigungen der Fistel nicht beurteilbar) hier weiterhin zum Tragen kommen.

Zum Nachweis der Dauer eines positiven Effektes von Darvadstrocel reichte der pU mit seiner Stellungnahme zur Nutzenbewertung zwei post hoc definierte Responderanalysen zum vollständigen Ausbleiben der Sekretbildung (PDAI-Subscore Sekretbildung = 0) ein. Dementsprechend gingen in beide Auswertungen jeweils nur Patienten ein, die zu Baseline einen

PDAI-Subscore Sekretbildung von > 0 aufwiesen (siehe Tabelle 5 und Tabelle 6). Die Randomisierung der Studienpopulation war damit nicht weiter gültig. Für die Zeit bis zum vollständigen Ausbleiben der Sekretbildung ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention, unter der es 16,1 Wochen im Vergleich zu 36,6 Wochen unter Placebo bis zum vollständigen Ausbleiben der Sekretbildung dauerte. Für Patienten mit Eintreten des vollständigen Ausbleibens der Sekretbildung vor Woche 52, hielt der Zustand im Mittel 221,2 Tage im Darvadstrocel-Arm und 133,8 Tage im Placebo-Arm an.

In Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse mit den Ergebnissen der Zeit bis zur klinischen Remission (siehe Nutzenbewertung Darvadstrocel) ergibt sich eine Diskrepanz bezüglich des Eintretens der Wirksamkeit im Sinne eines Verschlusses der äußeren Fistelöffnung bzw. Ausbleibens der Sekretbildung zwischen der patientenberichteten Perspektive und der klinischen Beurteilung durch einen verblindeten Prüfarzt. Das vollständige Ausbleiben von Sekretbildung aus den äußeren Fistelöffnungen trat im Interventions-Arm nach klinischer Untersuchung bereits nach 6,7 Wochen ein, durch den Patienten berichtet jedoch erst nach 16,1 Wochen, d. h. 9,4 Wochen später (Placebo: klinisch beurteilt 14,6 Wochen vs. vom Patienten berichtet 36,6 Wochen). Ein Behandlungseffekt zugunsten von Darvadstrocel in Woche 52 zeichnete sich sowohl in der klinischen Beurteilung als auch für die vom Patienten wahrgenommenen Symptomatik ab. Eine Abschätzung des zeitlichen Eintretens des Behandlungseffektes erscheint aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse schwierig. Aufgrund der Limitationen, die die klinische Beurteilung mittels sanfter Fingerkompression (siehe oben) und auch die patientenberichtete Symptomatik (Einschätzung, das Sekret ausschließlich aus den externen Fistelöffnungen stammt) sind die Ergebnisse beider Endpunkte mit Unsicherheit behaftet. Eine Einbettung und Beurteilung des Wirksamkeitseffektes ist schwer abzuschätzen, da eine Zusammenschau mit Rezidivraten nach klinischer Remission sowie dem zeitlichen Eintreten von Rezidiven abschließend entfällt.

Die nachgereichten Auswertungen zu ausgewählten unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und Preferred Terms (Proktalgie, Analfistel, Analabszess, Nasopharyngitis) führen zu keiner Änderung der Nutzenbewertung von Darvadstrocel.

Referenzen

1. **Takeda.** Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V [unveröffentlicht]. 2018.