

IQWiG-Berichte – Nr. 659

**Darvadstrocel
(perianale Fisteln bei
Morbus Crohn) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G18-07
Version: 1.0
Stand: 28.08.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Darvadstrocel (perianale Fisteln bei Morbus Crohn) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

31.05.2018

Interne Auftragsnummer:

G18-07

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Jonas Mudter, Helios Kliniken, Schwerin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Stefan Kobza
- Sarah Mostardt
- Sonja Schiller

Schlagwörter: Darvadstrocel, Rektumfistel, Morbus Crohn, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Darvadstrocel, Rectal Fistula, Crohn Disease, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	11
3.2.1 Behandlungsdauer	11
3.2.2 Verbrauch	12
3.2.3 Kosten.....	12
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	12
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	13
3.2.6 Versorgungsanteile	14
3.3 Konsequenzen für die Bewertung.....	14
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	15
4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	15
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	15
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	15
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	16
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	16
5 Literatur	17
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	8
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	15
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMG	Arzneimittelgesetz
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
BKK	Betriebskrankenkasse
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	German Diagnosis-related Group (deutsche diagnosebezogene Fallgruppe)
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
M2Q	mindestens 2 Quartale
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Darvadstrocel ist ein Arzneimittel zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei Erwachsenen mit nicht aktivem / gering aktivem lumenalem Morbus Crohn. Darvadstrocel ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte der Berater im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen eingebunden werden. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

¹ Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Definition, Symptome, den natürlichen Verlauf, die Pathogenese, Risikofaktoren und die Behandlung (komplexer) perianaler Fisteln bei Morbus Crohn stellt der pU plausibel dar.

Die Zielpopulation ist gemäß Anwendungsgebiet der Fachinformation von Darvadstrocel charakterisiert als Erwachsene mit nicht aktivem / gering aktivem lumenalem Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben [2]. Davon abweichend beschränkt der pU die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten, die refraktär auf verfügbare medikamentöse Therapien sind. Diese Beschränkung ist zu eng gefasst, da gemäß G-BA die Vorbehandlung mit mindestens einer konventionellen Therapie auch eine nicht medikamentöse Therapie in Form einer Fadendrainage einschließt.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte:

1) Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn

Der pU zieht eine GKV-Routinedatenanalyse [3,4] heran, die auf Abrechnungsdaten mehrerer Betriebskrankenkassen (BKK) basiert. Die Analyse bezieht sich auf eine Stichprobe von 4 464 537 BKK-Versicherten im Jahr 2015, die gemäß Quelle eine für die GKV-Population insgesamt nach Alters- und Geschlechtszusammensetzung vergleichbare Versichertenkohorte darstellen [3]. Für diese Stichprobe ermittelt der pU die Anzahl der im Jahr 2015 durchgehend versicherten Erwachsenen mit Morbus Crohn (Diagnosecodes K50.- gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation [ICD-10-GM] im ambulanten oder stationären Sektor). Für ambulante Fälle musste der Diagnosestatus „gesichert“ und die Diagnose in mindestens 2 Quartalen (M2Q) im Jahr 2015 vorliegen. Durch dieses Vorgehen identifiziert der pU für das Jahr 2015 in der BKK-Stichprobe 13 346 Erwachsene mit gesicherter Diagnose Morbus Crohn. Hochgerechnet auf die GKV gibt der pU 210 797 Erwachsene mit gesicherter Diagnose Morbus Crohn an.

2) Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn und perianalem Fistelleiden

Da Darvadstrocel ausschließlich bei perianalen Fisteln zugelassen ist [2], ermittelt der pU von den Fällen aus Schritt 1 diejenigen, für die zusätzlich mindestens 1 ICD-10-GM-Code vorliegt, der perianale Fisteln abbildet. Der pU zieht hierzu die ICD-10-GM-Codes K60.3

(Analfistel), K60.4 (Rektalfistel) oder K60.5 (Anorektalfistel) heran, da er Anal-, Rektal- und / oder Anorektalfisteln als perianale Fisteln zusammenfasst. Durch dieses Vorgehen identifiziert der pU für das Jahr 2015 in der BKK-Stichprobe 451 Erwachsene mit gesicherter Diagnose Morbus Crohn und – gemäß Operationalisierung des pU – perianalen Fisteln als mindestens einmalige zusätzliche Diagnose. Auf der Grundlage der Fallzusammensetzung nach Geschlecht und Alter in der BKK-Stichprobe ab dem 18. Lebensjahr nimmt der pU eine Hochrechnung auf die erwachsene GKV-Population vor und schätzt die Zahl der von einer Diagnose Morbus Crohn betroffenen Versicherten mit perianalen Fisteln auf 7103 Erwachsene im Jahr 2015. Auf Basis dieses Ergebnisses liefert der pU eine Prognose für das Jahr 2018. Hierzu ermittelt der pU zunächst eine durchschnittliche jährliche Zunahme der Morbus-Crohn-Patientenzahl vom Jahr 2001 bis zum Jahr 2010 um 4 %, die er aus Angaben in Hein et al. 2014 [5] berechnet, und vom Jahr 2008 bis zum Jahr 2015 eine durchschnittliche jährliche Zunahme um 2,25 %, die er aus Angaben aus Stallmach et al. 2012 [6] und aus der GKV-Routinedatenanalyse [3] berechnet. Anschließend berechnet der pU den Mittelwert der beiden durchschnittlichen jährlichen Zunahmen (4 % und 2,25 %) und wendet das Ergebnis (3,125 %) zur Prognose für das Jahr 2018 an. Als Ergebnis gibt der pU 7790 Erwachsene mit Morbus Crohn und – gemäß Operationalisierung des pU – perianalen Fisteln in der GKV im Jahr 2018 an.

3) Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln

Um diejenigen Patientinnen und Patienten zu ermitteln, bei denen die perianalen Fisteln – entsprechend der Beschränkung der Zulassung [2] – komplex sind, zieht der pU in den Schritten 3a und 3b diejenigen Fälle heran, bei denen eine Fadendrainage durchgeführt wurde. Dies begründet der pU damit, dass die Prozedur einer Fadeneinlage in eine perianale Fistel grundsätzlich geeignet sei, um die Fallzahl der Patientinnen und Patienten mit komplexer perianaler Fistel abzuschätzen. Die Fälle mit Fadendrainage ermittelt der pU in Schritt 3a für den ambulanten und in Schritt 3b für den stationären Sektor:

- a) Ambulanter Sektor: Der pU geht „im Sinne eines umfassenden Berechnungsansatzes“ davon aus, dass in allen Fällen, in denen eine proktologische Prozedur durchgeführt wurde, eine Fadendrainage vorlag. In diesen Fällen war eine proktologische Prozedur durch das Vorliegen von mindestens 1 der folgenden Gebührenordnungspositionen (GOPs) im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) operationalisiert: 36505, 36175, 36173, 36172, 31505, 31174, 31173, 31172, 31171. Durch dieses Vorgehen identifiziert der pU für das Jahr 2015 in der BKK-Stichprobe 20 Erwachsene mit gesicherter Diagnose Morbus Crohn und – gemäß Operationalisierung des pU – komplexen perianalen Fisteln (ambulante Fälle).
- b) Stationärer Sektor: Der pU ermittelt diejenigen Fälle, bei denen der Operationen-und-Prozedurenschlüssel(OPS)-Code 5-491.2 (Fadendrainage) vorlag. Durch dieses Vorgehen identifiziert der pU für das Jahr 2015 in der BKK-Stichprobe 58 Erwachsene mit gesicherter Diagnose Morbus Crohn und – gemäß Operationalisierung des pU – komplexen perianalen Fisteln (stationäre Fälle).

Zur Hochrechnung auf die GKV im Jahr 2018 berechnet der pU zunächst den Anteil der Summe von Fällen mit angenommener ambulant durchgeführter Fadendrainage (Ergebnis aus Schritt 3a: 20 Fälle) und Fällen mit stationär durchgeführter Fadendrainage (Ergebnis aus Schritt 3b: 58 Fälle) an den 451 Erwachsenen mit Morbus Crohn und – gemäß Operationalisierung des pU – perianalen Fisteln in der BKK-Stichprobe. Anschließend multipliziert er das Ergebnis $([20 + 58] / 451 = 17,29 \%)$ mit den 7790 Fällen aus Schritt 2. Als Ergebnis gibt der pU 1347 Erwachsene mit Morbus Crohn und – gemäß Operationalisierung des pU – komplexen perianalen Fisteln in der GKV im Jahr 2018 an.

- 4) Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn, komplexen perianalen Fisteln, unzureichendem medikamentösem Ansprechen sowie nicht aktiver oder leicht aktiver luminaler Erkrankung

Um aus Schritt 3 diejenigen zu ermitteln, bei denen sowohl ein unzureichendes medikamentöses Ansprechen als auch zugleich eine nicht aktive oder leicht aktive luminale Erkrankung – entsprechend der Beschränkung der Zulassung [2] – vorliegt, zieht der pU in Schritt 4 diejenigen Fälle heran, bei denen eine fistelverschließende koloproktologische Prozedur durchgeführt wurde. Dies sei insbesondere deshalb als plausibel anzusehen – laut pU –, da die Durchführung der Fistelverschluss-Operation gemäß deutscher S3-Leitlinie Morbus Crohn aus dem Jahr 2014 [7] nur bei solchen Patientinnen und Patienten indiziert sein könne, bei denen das Ansprechen der Fistel auf die medikamentöse Therapie unzureichend war, aber die Morbus-Crohn-Erkrankung hingegen kontrolliert ist. Die stationären Fälle mit plastischem Fistelverschluss ermittelt der pU in Schritt 4a durch eine enge und in Schritt 4b durch eine breite Operationalisierung:

- a) Die Durchführung eines plastischen Fistelverschlusses gemäß Modul 3 A (Abschnitt 3.2.4) definiert der pU eng über die OPS-Codes 5-486.2 oder 5-486.7 oder 5-491.3 oder 5-491.4 oder 5-491.5 oder (5-491.0 mit 5-496.0) oder (5-491.1 mit 5-496.0); gemäß Quelle der GKV-Routinedatenanalyse [3] wurde zusätzlich der OPS-Code 5-491.x herangezogen. Durch dieses Vorgehen identifiziert der pU für das Jahr 2015 in der BKK-Stichprobe 4 Erwachsene mit Morbus Crohn und – gemäß Operationalisierung des pU – nicht aktiver oder leicht aktiver luminaler Erkrankung, komplexen perianalen Fisteln und unzureichendem medikamentösem Ansprechen (stationäre Fälle, enge Operationalisierung).
- b) Der pU gibt an, dass aus der geringen Anzahl von 4 Fällen aus Schritt 4a eine statistische Unsicherheit folge, die durch Anwendung einer „breiteren Herleitung“ der Fallzahlen plastischer Fistelverschlüsse eingegrenzt werden solle. Daher summiert der pU in Schritt 4b alle OPS-Codierungen auf, die einen fistelverschließenden Eingriff anzeigen, einschließlich der unspezifischen Restklassen. „Im Sinne eines breiter gefassten Berechnungsansatzes“ nimmt der pU an, dass sich die dokumentierten OPS-Codierungen auf unterschiedliche Patientinnen und Patienten bezögen und somit keine „Doppelcodierungen“ erfolgt seien. Hierbei war die Durchführung eines plastischen

Fistelverschlusses breit definiert über die OPS-Codes 5-486.0, 5-486.1, 5-486.2, 5-491.3, 5-491.4, 5-491.x, 5-491.y, 5-496.0 und 5-496.3. Durch dieses Vorgehen nimmt der pU für das Jahr 2015 in der BKK-Stichprobe 10 Erwachsene an mit Morbus Crohn und – gemäß Operationalisierung des pU – nicht aktiver oder leicht aktiver luminaler Erkrankung, komplexen perianalen Fisteln und unzureichendem medikamentösem Ansprechen (stationäre Fälle, breite Operationalisierung).

Bei der Hochrechnung auf die GKV-Zielpopulation berechnet der pU die Untergrenze einer Spanne, indem er den Anteil der 4 stationären Fälle mit enger Operationalisierung eines plastischen Fistelverschlusses aus Schritt 4a an den 58 stationären Fällen mit Fadendrainage aus Schritt 3b (Ergebnis: $4 / 58 = 6,9 \%$) mit der Fallzahl aus Schritt 3 multipliziert (Vorgehen rekonstruiert; Ergebnis aus eigener Berechnung: $1347 * 6,9 \% = 92,9$). Für die Obergrenze zieht der pU die 10 stationären Fälle mit breiter Operationalisierung aus Schritt 4b heran (Anteil an Fällen aus Schritt 3b: $10 / 58 = 17,24 \%$; multipliziert mit der Fallzahl aus Schritt 3 [Vorgehen rekonstruiert; Ergebnis aus eigener Berechnung]: $1347 * 17,24 \% = 232,24$). Als Ergebnis gibt der pU für die GKV-Zielpopulation im Jahr 2018 eine Spanne von gerundet 93 bis 232 (Mittelwert gerundet: 163) Erwachsenen mit Morbus Crohn und – gemäß Operationalisierung des pU – nicht aktiver oder leicht aktiver luminaler Erkrankung, komplexen perianalen Fisteln und unzureichendem medikamentösem Ansprechen an.

Die oben beschriebenen Schritte sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Erwachsene mit Morbus Crohn (ICD-10-GM-Codes K50.-) in der GKV im Jahr 2015: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hochrechnung basierend auf 13 346 Fällen in einer Stichprobe von 4 464 537 BKK-Versicherten 	210 797
2	aus Schritt 1 diejenigen mit mindestens einmalig zusätzlich ICD-10-GM-Code K60.3, K60.4 oder K60.5 als Operationalisierung von perianalen Fisteln, prognostiziert für das Jahr 2018: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hochrechnung für das Jahr 2015 (7103 Fälle^a) basierend auf 451 Fällen in der BKK-Stichprobe ▪ Prognose für das Jahr 2018 (7790 Fälle) basierend auf angenommener durchschnittlicher jährlicher Zunahme um 3,125 % 	7790
3a & 3b	aus Schritt 2 diejenigen mit Fadendrainage ^b als Operationalisierung von komplexen perianalen Fisteln: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schritt 3a (ambulante Fälle): diejenigen mit spezifischen GOPs^c als Operationalisierung einer proktologischen Prozedur, für die der pU vom Vorliegen einer Fadendrainage^b ausgeht (20 von 451 Fällen in der BKK-Stichprobe) ▪ Schritt 3b (stationäre Fälle): diejenigen mit OPS-Code 5-491.2 (Fadendrainage^b) (58 von 451 Fällen in der BKK-Stichprobe) ▪ Hochrechnung für das Jahr 2018 (1347 Fälle): Anteil der Summe von Fällen aus den Schritten 3a und 3b an den 451 Fällen in der BKK-Stichprobe (s. Schritt 2) $([20 + 58] / 451 = 17,29 \%)$ multipliziert mit den 7790 Fällen in der GKV (s. Schritt 2) 	1347
4a & 4b	aus Schritt 3 diejenigen mit plastischem Fistelverschluss ^d : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schritt 4a (stationäre Fälle, enge Operationalisierung): diejenigen mit spezifischen OPS-Codes^e (4 von 58 Fällen in der BKK-Stichprobe) ▪ Schritt 4b (stationäre Fälle, breite Operationalisierung): diejenigen mit teilweise weniger spezifischen OPS-Codierungen^f (10^g von 58 Fällen in der BKK-Stichprobe) ▪ Hochrechnung für das Jahr 2018 (93–232 Fälle, MW: 163): Von den 58 Fällen in der BKK-Stichprobe (s. Schritt 3b) Spanne der Anteile der Fälle aus den Schritten 4a $(4 / 58 = 6,9 \%)$ und 4b $(10 / 58 = 17,24 \%)$ multipliziert mit den 1347 Fällen in der GKV (s. Hochrechnung in Schritt 3) 	93–232, MW: 163
<p>a: alters- und geschlechtsadjustierte Hochrechnung b: Laut pU sei die Prozedur einer Fadeneinlage in eine perianale Fistel grundsätzlich geeignet, um die Fallzahl der Patientinnen und Patienten mit komplexer perianaler Fistel abzuschätzen. c: Für die Patientinnen und Patienten lag jeweils mindestens 1 der folgenden GOPs vor: 36505, 36175, 36173, 36172, 31505, 31174, 31173, 31172, 31171. d: Der pU sieht die Ableitung einer Anzahl von Patientinnen und Patienten mit sowohl unzureichendem medikamentösem Ansprechen als auch zugleich nicht aktiver oder leicht aktiver luminaler Erkrankung über dokumentierte Fallzahlen fistelverschließender koloproktologischer Prozeduren als plausibel an. e: gemäß Modul 3 A 5-486.2 oder 5-486.7 oder 5-491.3 oder 5-491.4 oder 5-491.5 oder (5-491.0 mit 5-496.0) oder (5-491.1 mit 5-496.0); gemäß Quelle [3] wurde zusätzlich 5-491.x herangezogen f: 5-486.0, 5-486.1, 5-486.2, 5-491.3, 5-491.4, 5-491.x, 5-491.y, 5-496.0, 5-496.3 g: Der pU nimmt „im Sinne eines breiter gefassten Berechnungsansatzes“ an, dass jede dokumentierte OPS-Codierung 1 Patientin oder 1 Patient beziffert und keine „Doppelcodierungen“ erfolgt sind. BKK: Betriebskrankenkasse; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; MW: Mittelwert; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar, methodisch jedoch auf Basis der Angaben des pU in Modul 3 A weitgehend nicht nachvollziehbar. Im Folgenden werden die kritischen Aspekte beschrieben, die sich auf die in Tabelle 1 dargestellten Schritte beziehen und durch die die vom pU errechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet ist.

Zu Schritt 1)

Für ambulante Fälle ist der Einsatz des M2Q-Kriteriums grundsätzlich sinnvoll. Jedoch sind durch Anwendung dieses Kriteriums auf das Jahr 2015 diejenigen ambulanten Fälle unberücksichtigt, für die die Diagnose Morbus Crohn 1-mal im Jahr 2015 sowie mindestens 1 weiteres Mal nach dem Jahr 2015 gestellt wurde.

Zu Schritt 2)

Der pU begründet nicht, weshalb er Anal-, Rektal- und / oder Anorektalfisteln als perianale Fisteln zusammenfasst. Zwar können perianale Fisteln über die vom pU herangezogenen ICD-10-GM-Codes K60.3 (Analfistel), K60.4 (Rektalfistel) und K60.5 (Anorektalfistel) codiert werden. Darüber hinaus können jedoch auch weitere Fistelarten über diese ICD-10-GM-Codes codiert werden. Durch den Einschluss von Patientinnen und Patienten, bei denen die oben aufgeführten ICD-10-GM-Codes vorliegen, jedoch keine perianale Fistel, überschätzt der pU potenziell in diesem Schritt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn und perianaler Fistel.

Zur Prognose für das Jahr 2018 erklärt der pU nicht, weshalb er die durchschnittliche jährliche Zunahme der Morbus-Crohn-Patientenzahl sowohl vom Jahr 2001 bis zum Jahr 2010 als auch vom Jahr 2008 bis zum Jahr 2015 heranzieht und einen Mittelwert bei gleicher Gewichtung der beiden Zeiträume berechnet. Darüber hinaus ist zu beachten, dass sich die aus den Quellen [3,5,6] abgeleitete durchschnittliche jährliche Zunahme auf Morbus Crohn als gesamte Erkrankung bezieht, also nicht auf das vorliegende Anwendungsgebiet beschränkt ist. Zusätzlich sind unterschiedliche durchschnittliche jährliche Zunahmen der Patientenzahl zwischen der Patientengruppe mit Morbus Crohn und der Zielpopulation (Erwachsene mit nicht aktivem / gering aktivem lumenalem Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln, die unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben [2]) nicht auszuschließen.

Zu Schritten 3a) bis 4b)

Gemäß Operationalisierung des pU werden in der BKK-Stichprobe diejenigen erwachsenen Patientinnen und Patienten berücksichtigt, für die der pU im Jahr 2015 sowohl die Durchführung einer Fadendrainage (Schritte 3a und 3b) als auch die Durchführung eines plastischen Fistelverschlusses (Schritte 4a und 4b) annimmt. Zwischen beiden Prozeduren kann jedoch eine Beobachtungszeit liegen, durch die nicht beide Prozeduren zwingend im gleichen Jahr erfolgen. So schlagen Schneider et al. 2016 [8] vor, dass nach der Erst-

linientherapie eine Nachkontrolle nach 24 Wochen stattfindet. Durch das Vorgehen des pU werden somit diejenigen Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt, für die mindestens 1 der Prozeduren nicht im Jahr 2015 stattgefunden hat. Unabhängig davon begründet der pU nicht, weshalb das Vorliegen dieser Prozeduren ein geeignetes Kriterium sei, um Patientinnen und Patienten mit komplexen perianalen Fisteln beziehungsweise mit nicht aktiver oder leicht aktiver luminaler Erkrankung und unzureichendem medikamentösem Ansprechen zu identifizieren (siehe nachfolgende Ausführungen).

Zu Schritten 3a) und 3b)

Der pU operationalisiert das Vorliegen komplexer perianaler Fisteln über die Durchführung einer Fadendrainage. Einerseits gibt der pU selbst an, es sei denkbar, dass auch symptomatische einfache Fisteln, die nicht Teil des Anwendungsgebiets sind, initial mittels Fadendrainage behandelt würden. Dies würde zu einer Überschätzung der Patientenzahl in diesem Schritt führen. Andererseits gibt der pU an, Patientinnen und Patienten mit schwer kontrollierbarer Erkrankung würden nicht jedes Jahr eine Fadeneinlage erhalten. Dies führe tendenziell zu einer Unterschätzung der Fallzahl. Der pU identifiziert somit eine mögliche Über- beziehungsweise Unterschätzung, er quantifiziert sie jedoch nicht. Ohne Quantifizierung ist eine Bewertung, ob die Durchführung einer Fadendrainage eine geeignete Operationalisierung zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit komplexer perianaler Fistel ist, nicht möglich. Darüber hinaus adressiert der pU nicht, bei wie vielen Patientinnen und Patienten mit komplexer perianaler Fistel keine Fadendrainage durchgeführt wird und die somit nicht berücksichtigt wurden.

Vor dem oben beschriebenen Hintergrund ist unklar, ob die Prozedur der Fadeneinlage in eine perianale Fistel – wie vom pU behauptet – grundsätzlich geeignet sei, um die Fallzahl der Patientinnen und Patienten mit komplexer perianaler Fistel abzuschätzen. Daher sind die Patientenzahlen in den Schritten 3a, 3b und den nachfolgenden Schritten, die auf dieser Operationalisierung basieren, mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritten 4a) und 4b)

Der pU operationalisiert unzureichendes medikamentöses Ansprechen sowie eine zeitgleiche nicht aktive oder leicht aktive luminaler Erkrankung über dokumentierte Fallzahlen fistelverschließender koloproktologischer Prozeduren. Jedoch deutet das in Schneider et al. 2016 [8] dargestellte Behandlungsschema darauf hin, dass eine komplexe Fistel bei Persistieren auch weiter medikamentös – also nicht zwingend mittels fistelverschließender koloproktologischer Prozedur – behandelt werden kann. Auch waren die Ausschlusskriterien der placebokontrollierten Zulassungsstudie ADMIRE-CD [9] so definiert, dass Patientinnen und Patienten zwar vorab spezifisch behandelt worden sein mussten, davon eine Operation wegen der Fistel (abgesehen von einer Drainage oder Fadeneinlage) jedoch ausgeschlossen war. Insgesamt folgt daraus, dass Patientinnen und Patienten bei unzureichendem Ansprechen auf mindestens 1 medikamentöse Therapie in der nächsten Therapielinie nicht zwingend eine koloproktologische Prozedur erhalten. Diese Patientinnen und Patienten werden vom pU nicht

berücksichtigt. Zu ihrer Anzahl liegen keine Angaben vor. Der Einschätzung des pU, die Ableitung einer Anzahl von Patientinnen und Patienten mit sowohl unzureichendem medikamentösem Ansprechen als auch zugleich nicht aktiver oder leicht aktiver luminaler Erkrankung über dokumentierte Fallzahlen fistelverschließender koloproktologischer Prozeduren sei plausibel, wird daher nicht gefolgt. Somit sind die Patientenzahlen in den Schritten 4a und 4b mit Unsicherheit behaftet.

Weiteres Charakteristikum der GKV-Zielpopulation: Vorbehandlung

Gemäß Fachinformation ist Darvadstrocel indiziert, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben [2]. Die konventionelle Therapie schließt auch eine nicht medikamentöse Therapie in Form einer Fadendrainage ein. Der pU geht jedoch in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.4) nicht darauf ein, inwieweit Patientinnen und Patienten in der von ihm angegebenen Patientenzahl berücksichtigt sind, die ausschließlich mit einer Fadendrainage vorbehandelt waren und deren Fisteln auf diese Vorbehandlung unzureichend angesprochen haben.

Die oben aufgeführten Kritikpunkte führen dazu, dass die vom pU angegebenen Patientenzahlen für die GKV-Zielpopulation als unsicher eingestuft werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht für Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn jährlich von einem Anstieg der Inzidenz um etwa 1,8 % und von einem Anstieg der Prävalenz um 3,125 % aus. Für die Teilpopulation der Erwachsenen sowie für die Teilpopulation der Erwachsenen mit zusätzlich perianalen Fisteln geht der pU ebenfalls jeweils von einem jährlichen Anstieg der Prävalenz um 3,125 % aus.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht pro Patientin beziehungsweise Patient von einer einmaligen Anwendung von Darvadstrocel aus. Zwar gibt es gemäß Fachinformation derzeit nur limitierte Erfahrungen hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von wiederholten Verabreichungen von Darvadstrocel [2]. Jedoch ist der Fachinformation nicht ausdrücklich zu entnehmen, dass Darvadstrocel nicht wiederholt angewendet werden darf. Auf Basis der Fachinformation sind somit mehrere Behandlungstage pro Patientin beziehungsweise Patient pro Jahr nicht auszuschließen.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt als Verbrauch pro Gabe 4 Durchstechflaschen à 30 Mio. Zellen an. Gemäß Fachinformation muss diese Dosis zur Behandlung von bis zu 2 internen und bis zu 3 externen Fistelöffnungen verabreicht werden [2]. Der Fachinformation ist nicht zu entnehmen, ob bei weiteren Fistelöffnungen insgesamt mehr als 4 Durchstechflaschen angewendet werden können, wodurch bei diesen Patientinnen und Patienten ein höherer Verbrauch entstünde.

3.2.3 Kosten

Darvadstrocel ist bisher nicht in der Lauer-Taxe gelistet. Der pU gibt an, dass das Fertigarzneimittel gemäß § 47 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 lit. b Arzneimittelgesetz (AMG) von der Apotheken-Vertriebsbindung ausgenommen sei. Aufgrund des Direktvertriebs entfielen die nach § 1 Abs. 3 Satz 1 Nr. 3 Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) vorgesehenen Zuschläge für die Vertriebsbeteiligungen der Arzneimittel-Großhändler und der Apotheken. Dies ist nachvollziehbar.

Den Abgabepreis des pU (ApU) beziffert der pU für Darvadstrocel mit 60 000 €. Für diesen Betrag gibt der pU keine Quelle an. Die Kosten ermittelt der pU, indem er die Umsatzsteuer in Höhe von 19 % aufschlägt und somit Kosten in Höhe von 71 400 € für Darvadstrocel ausweist. Weitere Aufschläge oder Rabatte gibt der pU nicht an.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind auf Basis der Fachinformation nachvollziehbar [2]. Die Kosten dieser Leistungen gibt der pU getrennt für den stationären und den ambulanten Sektor an.

Stationärer Sektor

Es ist insgesamt unklar, weshalb der pU für die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im stationären Sektor ausschließlich die diagnosebezogene Fallgruppe (DRG) G26B heranzieht. Zwar begründet der pU für einen von ihm identifizierten OPS-Code (5-491.x), dass bei diesem OPS-Code die stationäre Behandlung regelhaft auf Basis der DRG G26B vergütet werde. Dem German-DRG(G-DRG)-Browser 2015_2016 [10] ist jedoch zu entnehmen, dass der OPS-Code 5-491.x auch bei weiteren DRGs codiert wurde. Auf andere DRGs, in denen die weiteren vom pU angeführten OPS-Codes (5-486.2, 8-863.0) codiert wurden, geht der pU nicht ein. Auch erläutert der pU nicht, wie er die OPS-Codes identifiziert, die er einzelnen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zuordnet. Für Leistungen, für die der pU keinen entsprechenden OPS-Code identifiziert, gibt der pU an, die jeweilige Leistung sei in der DRG enthalten.

Ambulanter Sektor

Der pU gibt an, bei ambulanter Durchführung der Behandlung mit Darvadstrocel könne die Vergütung über die Grundpauschale sowie anhand unspezifischer Abrechnungsziffern erfolgen. Hierzu gibt der pU mehrere GOPs des EBM an:

- 07211: Hierbei handelt es sich um die Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr. Der pU gibt an, „zur Vereinfachung der nachfolgenden Kalkulationsschritte“ diese GOPs zugrunde zu legen. Die Vergütung für Versicherte ab dem 60. Lebensjahr liegt etwas höher (GOP 07212).
- 02310: Hierbei handelt es sich um die „Behandlung einer / eines / von sekundär heilenden Wunde(n) und / oder Decubitalulcus (-ulcera)“. Der pU gibt für einige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, sie könnten durch die Leistungsbeschreibung dieser GOP abgedeckt sein. Eine Begründung für diese Einschätzung liefert der pU jedoch nicht.
- 05330: Hierbei handelt es sich um eine Anästhesie und / oder Narkose, bis zu einer Schnitt-Naht-Zeit bzw. Eingriffszeit von 15 Minuten, zuzüglich der prä- und post-anästhesiologischen Rüstzeiten. Der pU gibt zwar an, die Vergütung mittels GOP 31823 (Anästhesie oder Narkose 3) wäre eher geeignet, den zeitlichen Umfang der erforderlichen Anästhesie / Narkose abzubilden (laut pU für die Dauer der Darvadstrocel-Behandlung von 30 bis 45 Minuten), jedoch sei diese GOP nur bei ausgewiesenen Eingriffen der Kategorie 3 des EBM berechnungsfähig und nicht mit Leistungen der unspezifischen GOP 02310. Einerseits ist durch diese Argumentation nachvollziehbar, dass der pU die GOP 31823 nicht ansetzt. Andererseits ist unklar, weshalb der pU stattdessen die GOP 05330 ansetzt: Die Leistungsbeschreibung dieser GOP (Beschränkung auf einen Zeitraum von 15 Minuten) entspricht nicht dem durchschnittlich erwarteten zeitlichen Aufwand des Eingriffs gemäß pU; laut pU müssten ambulant abrechnende Ärzte und Krankenhäuser jedoch die Leistungsbeschreibung einhalten. Dieser Argumentation folgend dürfte die GOP 05330 nicht für die Behandlung mit Darvadstrocel abgerechnet werden.

Der pU erläutert nicht, wie er die GOP identifiziert, die er einzelnen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zuordnet. Dadurch ist insbesondere unklar, ob die Angabe des pU korrekt ist, nicht alle laut Fachinformation notwendigen zusätzlichen Leistungen der Darvadstrocel-Anwendung seien auf Basis des EBM berechnungsfähig.

Die Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin beziehungsweise Patient pro Jahr kann höher ausfallen als vom pU angegeben, wenn für Darvadstrocel mehrere Behandlungstage pro Patientin beziehungsweise Patient pro Jahr anfallen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU führt die Jahrestherapiekosten von Darvadstrocel, die sich sowohl aus Arzneimittelkosten als auch aus Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zusammensetzen, getrennt für den stationären und für den ambulanten Sektor auf.

Der pU ermittelt Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient für den stationären Sektor in Höhe von 73 139 € und für den ambulanten Sektor in Höhe von 71 534,89 €. Die Arzneimittelkosten sind jeweils bei einem ApU von 60 000 € (siehe Abschnitt 3.2.3) plausibel. Die Kostenangaben für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

sind mit Unsicherheit behaftet (siehe Abschnitt 3.2.4). Für den ambulanten Sektor weist der pU darauf hin, dass nicht alle laut Fachinformation notwendigen zusätzlichen Leistungen der Darvadstrocel-Anwendung auf Basis des EBM berechnungsfähig seien und der benannte (Gesamt-)Betrag demzufolge nicht alle zusätzlich notwendigen Leistungen abdecke.

Die Jahrestherapiekosten können höher ausfallen als vom pU angegeben, wenn für Darvadstrocel pro Patientin beziehungsweise Patient pro Jahr mehrere Behandlungstage (siehe Abschnitt 3.2.1) anfallen oder ein höherer Verbrauch anfällt (siehe Abschnitt 3.2.2).

3.2.6 Versorgungsanteile

Laut pU bestünde für einen fistelverschließenden Teilschritt eine medizinisch plausible Notwendigkeit der stationären Durchführung. Da die Anwendung von Darvadstrocel einen fistelverschließenden Teilschritt einschließt, geht der pU somit auch für Darvadstrocel von einer Anwendung im stationären Sektor aus.

Der pU erwartet, dass im Jahr 2018 in Deutschland ≤ 31 GKV-Versicherte mit Darvadstrocel behandelt werden. Dies entspreche einem erwarteten Versorgungsanteil von 22 %, für den der pU keine Reduktion aufgrund von Kontraindikationen erwartet. Auch rechnet der pU nicht mit Therapieabbrüchen oder patientenindividuell verschiedenen Therapiedauern.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU errechnete Anzahl von 93 bis 232 (Mittelwert gerundet: 163) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wird als unsicher eingestuft. Dies hat in erster Linie folgende Gründe:

- Einschluss von Patientinnen und Patienten nicht nur mit perianalen Fisteln, sondern auch mit solchen Anal-, Rektal- und / oder Anorektalfisteln, die nicht perianal sind
- nicht nachvollziehbare Annahme, die Prozedur der Fadeneinlage sei grundsätzlich geeignet, um die Fallzahl der Patientinnen und Patienten mit komplexer perianaler Fistel abzuschätzen
- nicht nachvollziehbare Ableitung einer Anzahl von Patientinnen und Patienten mit sowohl unzureichendem medikamentösem Ansprechen als auch zugleich nicht aktiver oder leicht aktiver luminaler Erkrankung über dokumentierte Fallzahlen fistelverschließender koloproktologischer Prozeduren

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind bei einem ApU von 60 000 € plausibel. Die Kostenangaben für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind mit Unsicherheit behaftet.

Die Jahrestherapiekosten können höher ausfallen als vom pU angegeben, wenn für Darvadstrocel pro Patientin beziehungsweise Patient pro Jahr mehrere Behandlungstage anfallen oder ein höherer Verbrauch anfällt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Darvadstrocel	Erwachsene mit nicht aktivem / gering aktivem lumbalem Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln, die unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben	163 (93–232)	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheit behaftet in erster Linie aus folgenden Gründen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einschluss von Patientinnen und Patienten nicht nur mit perianalen Fisteln, sondern auch mit solchen Anal-, Rektal- und / oder Anorektalfisteln, die nicht perianal sind ▪ nicht nachvollziehbare Annahme, die Prozedur der Fadeneinlage sei grundsätzlich geeignet, um die Fallzahl der Patientinnen und Patienten mit komplexer perianaler Fistel abzuschätzen ▪ nicht nachvollziehbare Ableitung einer Anzahl von Patientinnen und Patienten mit sowohl unzureichendem medikamentösem Ansprechen als auch zugleich nicht aktiver oder leicht aktiver luminaler Erkrankung über dokumentierte Fallzahlen fistelverschließender koloproktologischer Prozeduren
a: Angabe des pU zur GKV-Zielpopulation GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Darvadstrocel	Erwachsene mit nicht aktivem / gering aktivem lumbalem Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln, die unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben	Versorgungssektor: stationär: 73 139 ambulant: 71 534,89	<p>Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind bei einem ApU von 60 000 €plausibel.</p> <p>Die Kostenangaben für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind mit Unsicherheit behaftet.</p> <p>Die Jahrestherapiekosten können höher ausfallen als vom pU angegeben, wenn für Darvadstrocel pro Patientin beziehungsweise Patient pro Jahr mehrere Behandlungstage anfallen oder ein höherer Verbrauch anfällt.</p>
a: Angabe des pU ApU: Abgabepreis des pU; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Takeda. Alofisel 5 Millionen Zellen/ml Injektionssuspension: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 04.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Friedel H, Garal-Pantaler E, Georgiadou E. Claims data analysis fistulizing Crohn's disease: a retrospective observational study using the BKK German Sickness Fund Database. 2017.
4. Georgiadou E, Brandes A, Fanter L, Ratsch B, Garal-Pantaler E, Friedel H. Retrospective observational claims data analysis of German statutory health insurance (SHI) patients with Crohn's disease reveals low prevalence of perianal fistulas (3.4%), but high rates of biologic treatment and inpatient surgical intervention. *J Crohns Colitis* 2018; 12: S518-S519.
5. Hein R, Köster I, Bollschweiler E, Schubert I. Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1325-1335.
6. Stallmach A, Häuser W, L'hoest H, Marschall U. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung. In: Barmer GEK (Ed). *Gesundheitswesen aktuell 2012*. 2012. S. 286-309.
7. Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignaß A, Häuser W, Hartmann F et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ 2014. *Z Gastroenterol* 2014; 52(12): 1431-1484.
8. Schneider M, Rickenbacher A, Turina M, Biedermann L, Rogler G, Misselwitz B. Morbus Crohn: zeitgemäße Therapie von perianalen Fisteln. *Swiss Medical Forum* 2016; 16(42): 887-895.
9. 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 (eASCs) for the treatment of perianal fistulising Crohn's disease over a period of 24 weeks and an extended follow-up period up to 104 weeks: ADMIRE-CD study [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 14.06.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006064-43.
10. INEK Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. *G-DRG-Browser 2015_2016* [Software]. Siegburg: INEK; 2017.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Mudter, Jonas	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?