

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Darvadstrocel (Alofisel[®])

Takeda GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.05.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Vereinfachte schematische Darstellung des IFN- γ -abhängigen und des IFN- γ -unabhängigen Signalwegs der Immunmodulation durch eASC	8
--	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
APC	Antigen-präsentierende Zelle (antigen presenting cell)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATMP	Arzneimittel für neuartige Therapien (advanced therapeutic medicinal product)
COMP	Ausschuss für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (committee of orphan medicinal products)
eASC	Expandierte adipöse Stammzellen (expanded adipose stem cells)
EU	Europäische Union
HGF	Hepatozyten-Wachstumsfaktor (hepatocyte growth factor)
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
IFN- γ	Interferon gamma
IL	Interleukin
INN	Internationaler Freiname (international non-proprietary name)
MSC	Mesenchymale Stammzelle (mesenchymal stem cell)
PGE2	Prostaglandin E2
PZN	Pharmazentralnummer
TGF- β	Transformierender Wachstumsfaktor beta (transforming growth factor β)
Treg	Regulatorische T-Zelle

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Darvadstrocel Bei Darvadstrocel handelt es sich um expandierte, humane, allogene, mesenchymale, adulte Stammzellen, die aus Fettgewebe (expanded adipose stem cells, eASC) gewonnen wurden.
Handelsname:	Alofisel®
ATC-Code:	Noch nicht zugeordnet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14017010	EU/1/17/1261/001	5 Millionen Zellen/ml Injektionssuspension	4 Durchstechflaschen á 30 Mio Zellen

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Darvadstrocel ist die erste zugelassene allogene Stammzelltherapie, die spezifisch für die Behandlung von komplexen perianalen Fisteln zugelassen ist, bei erwachsenen Patienten mit inaktivem/ gering aktivem luminalen Morbus Crohn. Darvadstrocel enthält expandierte, humane, allogene, mesenchymale, adulte Stammzellen, die aus Fettgewebe gewonnen wurden (eASC). Die Suspension aus lebenden Stammzellen wird präzise durch einen vorab qualifizierten Chirurgen in das Gewebe der komplexen perianalen Fistel intraläsional injiziert, nachdem die Fisteln mittels einer Kürettage der Fistelgänge und dem Verschluss der inneren Fistelöffnung(en) vorbereitet wurden. Die singuläre Anwendung von Darvadstrocel im chirurgischen Umfeld verfolgt einen kurativen Ansatz zur Fistelheilung, unter Schonung der Schließmuskelfunktion.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Darvadstrocel umfasst die Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem luminalem Morbus Crohn, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben. Es sollte nach der Vorbereitung der Fistel angewandt werden, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation (1).

Eine perianale Fistel ist eine röhrenförmige Verbindung zwischen dem Analkanal oder dem Rektum und der perianalen Hautoberfläche. Komplexe perianale Fisteln haben einen hohen Verlauf oder durchdringen relevante Teile des Schließmuskels, sie können multiple innere und äußere Öffnungen haben oder sogar verzweigte Gangsysteme bilden. Perianale Fisteln sind durch lokale Entzündungen charakterisiert, die durch bakterielle Infektionen und Stuhlkontamination verschlimmert werden. Im entzündeten Bereich kommt es zum Eindringen von aktivierten Lymphozyten und einer lokalen Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen, siehe Modul 3 (1).

Für die in Darvadstrocel enthaltenen eASC wird angenommen, dass sie an den Stellen der Entzündung immunmodulatorische und antiinflammatorische Wirkungen entfalten.

Adipöse Stammzellen, die zur Herstellung von Darvadstrocel verwendet werden, gehören zur Gruppe der mesenchymalen Stammzellen (MSC). MSC besitzen neben ihrer Funktion als Vorläuferzellen verschiedene immunregulatorische Eigenschaften. Im Zuge der mehrfachen Expansionsschritte nimmt das Potenzial zur Ausdifferenzierung der mesenchymalen

Stammzellen ab, während die immunregulatorische und antientzündliche Aktivität erhalten bleibt. Untersuchungen zum Wirkmechanismus von expandierten aus Fettgewebe gewonnenen MSC fanden keine Anhaltspunkte für eine postinjektionale Proliferation, Differenzierung oder Migration der expandierten Stammzellen (2-4). Der Wirkmechanismus von Darvadstrocel wird demnach auf lokale immunregulatorische und antientzündliche Effekte zurückgeführt.

Man geht davon aus, dass die im lokalen Entzündungsherd freigesetzten inflammatorischen Zytokine, insbesondere Interferon-gamma (IFN- γ), die expandierten Stammzellen aktivieren (5-7). Nach ihrer Aktivierung beeinträchtigen die eASC die Proliferation von aktivierten Lymphozyten und reduzieren die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen. Diese immunregulierende Aktivität reduziert die Entzündung, wodurch eine Heilung des Gewebes rund um den Fistelgang ermöglicht werden kann (1).

Die immunmodulatorischen Effekte von eASC sind in Abbildung 1 vereinfacht schematisch dargestellt und umfassen unter anderem (7):

- die Inhibition der Proliferation von CD8+ und CD4+ T-Lymphozyten und von Natürlichen Killerzellen (5-10),
- die Hemmung der B-Zell-Proliferation und somit Unterdrückung der Antikörper-Produktion durch Plasmazellen (7),
- die Hemmung der Ausreifung von Dendritischen Zellen (9, 10), sowie
- die Stimulation der Proliferation von regulatorischen T-Zellen (Treg) (7, 10).

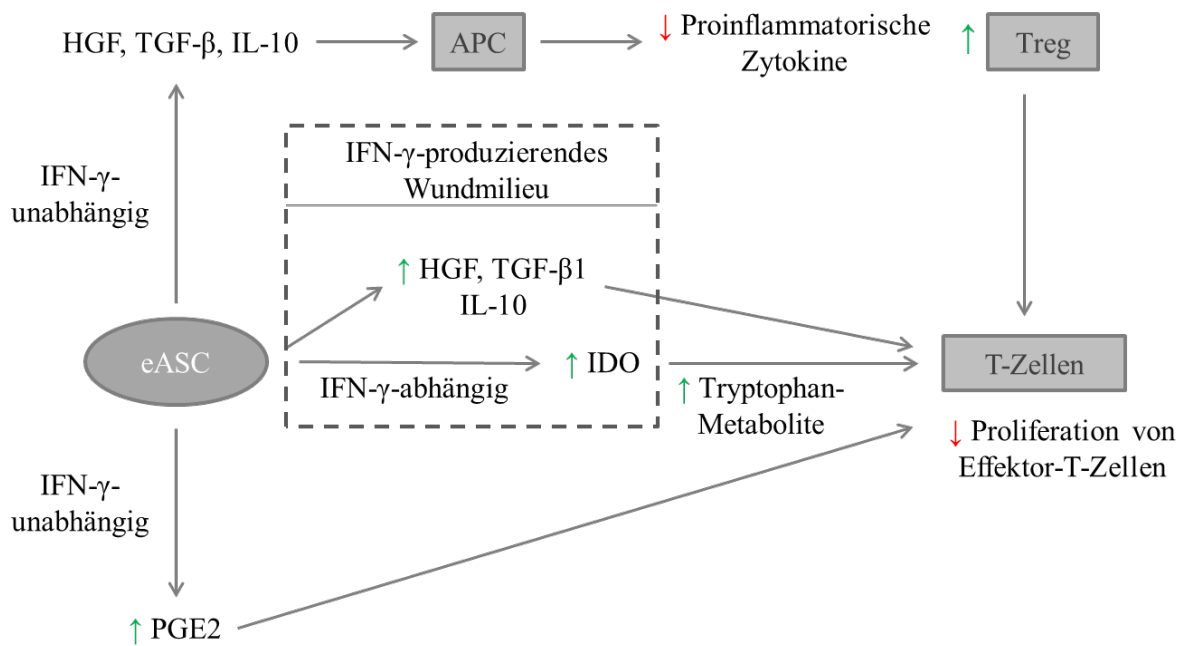


Abbildung 1: Vereinfachte schematische Darstellung des IFN- γ -abhängigen und des IFN- γ -unabhängigen Signalwegs der Immunmodulation durch eASC

Referenz: Eigene Abbildung basierend auf (7)

Abkürzungen: APC: Antigen-präsentierende Zelle (antigen presenting cell), eASC: Expandierte adipöse Stammzellen (expanded adipose stem cells), HGF: Hepatozyten-Wachstumsfaktor (hepatocyte growth factor), IDO: Indolamin-2,3-Dioxygenase, IFN- γ : Interferon-gamma, IL-10: Interleukin-10, PGE-2: Prostaglandin E2, TGF- β : Transformierender Wachstumsfaktor beta (transforming growth factor β), Treg: Regulatorische T-Zelle

In ihrer Gesamtheit begünstigen die immunmodulatorischen und entzündungshemmenden Effekte von Darvadstrocel die Heilung des Gewebes rund um den Fistelgang. Darvadstrocel ist die erste medikamentöse Therapieoption komplexer perianaler Fisteln mit kurativem Ansatz, die einmalig und lokal angewendet wird und für die auch bei 2-jähriger Nachbeobachtung nach Applikation weder ein Risiko für die Schließmuskelfunktion noch sonstige Sicherheitssignale beobachtet wurden.

Anwendung von Darvadstrocel

Das Fertigarzneimittel Alofisel[®] wird in Form einer anwendungsfertigen Suspension lebender Stammzellen geliefert (4 Durchstechflaschen á 30 Mio. Zellen). Außer der vorsichtigen Re-Suspendierung ist eine aufwändige Aufbereitung des gelieferten Produktes nicht erforderlich (1).

Vor dem Hintergrund, dass die Stammzell-Suspension lebende Zellen enthält, ist das Fertigarzneimittel innerhalb von 48 Stunden ab Herstellung zu applizieren. Das

Fertigarzneimittel unterliegt dabei nicht der Kühlkettenpflicht, jedoch darf während des Transports und der Lagerung der Temperaturbereich von 15-25°C nicht unter- oder überschritten werden (1).

Darvadstrocel wird als einmalige Anwendung intraläsional in das die perianalen Fisteln umgebende Gewebe injiziert, nach eingehender Fistelcharakterisierung, Bestätigung der nichtaktiven/ gering aktiven luminalen Entzündungsaktivität des Morbus Crohn und bestätigtem Ausschluss eines Abszesses. Der Vorbereitung der Alofisel-Therapie, auf die in der Indikationsbezeichnung Bezug genommen wird und die in Abschnitt 4.2 der Fachinformation ausführlich beschrieben ist, erfolgt im Rahmen einer minimalinvasiven Prozedur unter OP-Bedingungen und unter Narkotisierung des Patienten. Die Vorbereitung umfasst neben der Entfernung einer etwaigen Setoneinlage die Bestimmung der Lage der internen Fistelöffnungen mit Kochsalzlösung, eine Kürettage der Fistelgänge und des Gewebes rund um die internen Öffnungen sowie der Verschluss der internen Fistelöffnung(en). Die Sphinkter-schonende Anwendung der Stammzell-Therapie birgt ein geringes Risiko für Komplikationen und Schädigungen der Perianalregion (1).

Die Behandlung mit Darvadstrocel wird von Fachärzten der Chirurgie/Koloproktologie vorgenommen, die in der Diagnose und Behandlung von komplexen perianalen Fisteln erfahren sind. Darüber hinaus ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit einem in der Behandlung von Morbus Crohn erfahrenen Gastroenterologen zur Bestätigung der nichtaktiven/ gering aktiven luminalen Entzündungsaktivität der Grunderkrankung erforderlich. Sind diese Faktoren an einem Behandlungszentrum gegeben, können Vertreter dieses Zentrums sich für die Bestellung und Anwendung von Alofisel[®] qualifizieren, indem sie an Schulungen a) zur Bestellung und Logistik des Arzneimittels und b) hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung teilnehmen. Alofisel[®] kann ausschließlich auf dem Weg der Direktbestellung bei Takeda und nur von prä-qualifizierten Anwenderzentren bezogen werden. Da erst eine seitens Takeda durchgeführte, verpflichtende Schulung zur Anwendung der Darvadstrocel-Behandlung qualifiziert, erfolgt der Vertrieb von Alofisel[®] zielgerichtet und exklusiv an namentlich bekannte Empfänger und Anwender in den qualifizierten Anwenderzentren (siehe auch Modul 3 Abschnitt 3.4 zur qualitätsgesicherten Anwendung) (1). Darvadstrocel ist als Gewebezubereitung gemäß § 47 AMG von der Apothekenvertriebskette ausgenommen; ein Vertrieb über Arzneimittel-Großhandel oder öffentliche Apotheken findet nicht statt.

Die chirurgische Applikation von Darvadstrocel erlaubt eine präzise Konzentration der immunmodulatorischen und entzündungshemmenden Wirkung auf das von der perianalen Fistel betroffene Gewebe, bewirkt eine lokalisierte Beruhigung der entzündeten perianalen Region und begünstigt die Abheilung der Fistel. Die Anwendung von Darvadstrocel kombiniert somit die Stärken einer medikamentösen Therapie mit denen einer präzisen chirurgischen Applikation in die perianale Fistel.

Regulatorischer Status von Darvadstrocel

Darvadstrocel wurde 2009 der Orphan Drug Status zur Behandlung von Analfisteln (EU/3/09/667) erteilt, da für diese seltene Erkrankung keine zufriedenstellende Methode zur Behandlung in der Europäischen Union (EU) zugelassen ist (11). Der Orphan Drug-Status wurde im Rahmen des zentralen Zulassungsprozesses 2018 durch den Ausschuss für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (COMP, Committee of Orphan Medicinal Products) bestätigt (12).

Das Arzneimittel gehört als somatisches Zelltherapeutikum zu den neuartigen Therapieformen (ATMP, advanced therapeutic medicinal product).

Darvadstrocel wurde als Fertigarzneimittel zentral zugelassen und nach patientenindividueller Bestellung als anwendungsfertige Stammzell-Suspension mit reproduzierbarer Qualität, Wirksamkeit und Verträglichkeit verfügbar.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Darvadstrocel ist die erste zugelassene allogene Stammzelltherapie zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem lumenalem Morbus Crohn. Die gezielte, lokale und einmalige Anwendung bietet den betroffenen Patienten erstmals eine schonende medikamentöse Therapieoption mit kurativem Ansatz, die kein Risiko einer Schließmuskelbeeinträchtigung birgt und eine sehr gute Verträglichkeit aufweist.

Die arzneimittelrechtliche Zulassung von Darvadstrocel bezieht sich ausschließlich auf die Behandlung der perianalen Fistel als persistierende Komplikation des zugrundeliegenden Morbus Crohn, jedoch nicht auf die Behandlung des zugrundeliegenden Morbus Crohn selbst.

Darvadstrocel wird im Rahmen eines singulären minimalinvasiven Eingriffs durch einen vorab für die Durchführung dieses Eingriffs geschulten Chirurgen präzise in die Fistel intraläsional injiziert, und nicht im Rahmen einer dauerhaften systemischen Arzneitherapie angewendet.

Zur gezielten Behandlung nur der komplexen perianalen Fistel bei erwachsenen Morbus Crohn-Patienten, deren lumenale Entzündung nicht aktiv oder nur gering aktiv ist, sind keine weiteren Wirkstoffe zugelassen.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Alofisel ist zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem luminalen Morbus Crohn indiziert, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben. Alofisel sollte nach der Vorbereitung der Fistel angewandt werden, siehe Abschnitt 4.2.	ja	23. März 2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Der Verweis im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation auf Abschnitt 4.2 bezieht sich auf folgende Erläuterungen zur Art der Anwendung:

Art der Anwendung

Zur intraläsionalen Anwendung in einem Operationsumfeld unter Anästhesie (Allgemein- oder Regionalanästhesie).

Gemäß den Behandlungsstandards für das Management von komplexen perianalen Fisteln ist vor der Behandlung eine Charakterisierung der Fisteln des Patienten erforderlich. Diese umfasst die genaue Kenntnis der Anatomie (Anzahl der vorhandenen Fisteln und Fistelöffnungen), Topographie (Ausmaß und Verhältnis zum Sphinkter und anderen Beckenmuskeln) sowie die potenziell damit verbundenen Komplikationen (z. B. Abszesse). Vor der Terminierung der Anwendung von Alofisel muss der Chirurg sicherstellen, dass keine Abszesse vorliegen und dass die lokale mukosale Erkrankung leicht oder inaktiv ist. Im Falle eines Abszesses sind eine Inzision und eine Drainage notwendig; ggf. sollte gemäß den routinemäßigen chirurgischen Verfahren eine Seton-Einlage vorgenommen werden.

Vor der Anwendung von Alofisel sollten die Fistelgänge wie folgt vorbereitet werden:

Zuerst müssen etwaige Seton-Einlagen entfernt werden. Die Vorbereitung der Fistelgänge beinhaltet folgende Schritte:

- a) Bestimmen Sie die Lage der internen Fistelöffnungen. Hierzu wird empfohlen, eine 9 mg/ml (0,9 %ige) Kochsalzlösung durch die externen Fistelöffnungen zu injizieren, bis diese aus den internen Fistelöffnungen austritt. Die Injektion einer anderen Substanz durch die Fistelgänge, wie Wasserstoffperoxid, Methylenblau, Jodlösungen oder hypertone Glucoselösungen, ist nicht erlaubt, da diese Substanzen die Lebensfähigkeit der zu injizierenden Zellen beeinträchtigen.
- b) Nehmen Sie mit Hilfe einer Metallkürette eine gründliche Ausschabung (Kürettage) aller Fistelgänge vor, insbesondere im Bereich der internen Fistelöffnungen.
- c) Vernähen Sie die internen Fistelöffnungen, um diese zu schließen.

Nach der Vorbereitung der Fistelgänge sollte Alofisel gemäß der folgenden zwei Schritte angewendet werden:

1. Vorbereitung

- a) Resuspendieren Sie die Zellen durch leichtes Klopfen gegen den Boden der Durchstechflaschen, bis eine homogene Suspension vorliegt; vermeiden Sie dabei eine Bläschenbildung. Jede Durchstechflasche sollte sofort nach der Resuspension verwendet werden, um eine erneute Sedimentierung der Zellen zu vermeiden.
- b) Entfernen Sie die Verschlusskappe von der Durchstechflasche. Drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf und ziehen Sie den Inhalt in einer Spritze mit einer herkömmlichen Nadel, die nicht dünner als 22G sein darf, vorsichtig auf.
- c) Ersetzen Sie die Nadel durch eine längere Nadel, die auch nicht dünner als 22G sein darf, um damit die beabsichtigten Injektionsstellen erreichen zu können. Eine Nadel wie zur Spinalanästhesie mit einer Länge von ungefähr 90 mm ist erforderlich.
- d) Wiederholen Sie die Schritte (a), (b) und (c) jeweils nacheinander für jede Durchstechflasche, nachdem die Zellen aus einer Durchstechflasche injiziert worden sind.

2. Injektion

Zwei der Durchstechflaschen sollten für die internen Fistelöffnungen und die anderen zwei für die externen Fistelöffnungen verwendet werden. Wie bei Injektionen in Gewebe üblich, führen Sie nach dem Einstich der Nadelspitze in die beabsichtigte Injektionsstelle eine leichte Aspiration durch, um eine intravaskuläre Verabreichung zu vermeiden.

- a) Injektion rund um die internen Fistelöffnungen der Fistelgänge: Führen Sie die Nadel durch den Anus ein und gehen Sie folgendermaßen vor:
 - Bei einer einzelnen internen Fistelöffnung injizieren Sie den Inhalt jeder der zwei Durchstechflaschen (nacheinander) in kleinen Depotgaben in das Gewebe, das die einzelne interne Fistelöffnung umgibt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Bei zwei internen Fistelöffnungen injizieren Sie den Inhalt der ersten der zwei Durchstechflaschen in kleinen Depotgaben in das umliegende Gewebe einer der internen Fistelöffnungen. Injizieren Sie danach den Inhalt der zweiten Durchstechflasche in das umliegende Gewebe der zweiten internen Fistelöffnung in Form von kleinen Depotgaben der Zellsuspension.
- b) Injektion entlang der Wände der Fistelgänge: Führen Sie die Nadel durch die externen Fistelöffnungen ein und aus dem Fistellumen heraus:
 - Bei einer einzelnen externen Fistelöffnung injizieren Sie den jeweiligen Inhalt der übrigen zwei Durchstechflaschen separat in Form von kleinen Depotgaben der Zellsuspension oberflächlich in die Gewebewände entlang der Länge der Fistelgänge.
 - Bei zwei oder drei externen Fistelöffnungen injizieren Sie den Inhalt der übrigen zwei Durchstechflaschen in gleichen Anteilen zwischen die dazugehörigen Gänge.Die Injektion entlang der Wände der Fistelgänge sollte auf Basis des während der Fistelcharakterisierung erlangten Wissens über die Anatomie und Topologie der Fistelgänge durchgeführt werden. Stellen Sie sicher, dass die Zellen nicht in das Lumen der Fistelgänge injiziert werden, um einen Verlust von Zellen zu vermeiden.

Massieren Sie den Bereich um die externen Fistelöffnungen herum sanft 20–30 Sekunden lang und decken Sie die externen Fistelöffnungen mit einem sterilen Verband ab.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation Alofisel[®], Stand Mai 2018 (1)

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben von Darvadstrocel beruhen auf der Fachinformation zu Alofisel[®], Stand Mai 2018.

Zur Beschreibung des Wirkungsmechanismus von Darvadstrocel wurden neben der Fachinformation und Zulassungsunterlagen medizinische Reviews, Übersichtsarbeiten, sowie Primärliteratur aus Stichwortsuchen in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken verwendet.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Takeda. Fachinformation Alofisel 5 Millionen Zellen/ml Injektionssuspension - Stand: Mai 2018. 2018.
2. Ryska O, Serclova Z, Mestak O, Matouskova E, Vesely P, Mrazova I. Local application of adipose-derived mesenchymal stem cells supports the healing of fistula: prospective randomised study on rat model of fistulising Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2017;52(5):543-50.
3. TIGENIX. Common Technical Document - Alofisel - Expanded Adipose Stem Cells (eASC) - 2.6.6 Toxicology Written Summary. 2016.
4. TIGENIX. Common Technical Document - Alofisel - Expanded Adipose Stem Cells (eASC) - 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies. 2016.
5. DelaRosa O, Lombardo E, Beraza A, Mancheno-Corvo P, Ramirez C, Menta R, et al. Requirement of IFN- γ -Mediated Indoleamine 2, 3-Dioxygenase Expression in the Modulation of Lymphocyte Proliferation by Human Adipose-Derived Stem Cells. *Tissue Engineering Part A*. 2009;15(10):2795-806.
6. Menta R, Mancheño-Corvo P, Del Río B, Ramírez C, DelaRosa O, Dalemans W, et al. Tryptophan concentration is the main mediator of the capacity of adipose mesenchymal stromal cells to inhibit T-lymphocyte proliferation in vitro. *Cytotherapy*. 2014;16(12):1679-91.
7. Singer NG, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: mechanisms of inflammation. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2011;6:457-78.
8. Le Blanc K, Tammik L, Sundberg B, Haynesworth S, Ringden O. Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility complex. *Scandinavian journal of immunology*. 2003;57(1):11-20.
9. Spaggiari GM, Abdelrazik H, Becchetti F, Moretta L. MSCs inhibit monocyte-derived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: central role of MSC-derived prostaglandin E 2. *Blood*. 2009;113(26):6576-83.
10. Voswinkel J, Francois S, Simon J-M, Benderitter M, Gorin N-C, Mohty M, et al. Use of mesenchymal stem cells (MSC) in chronic inflammatory fistulizing and fibrotic diseases: a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2013;45(2):180-92.
11. COMP. Public summary of opinion on orphan designation - Expanded human allogeneic mesenchymal adult stem cells extracted from adipose tissue for the treatment of anal fistula. 2013.
12. COMP. Orphan Maintenance Assessment Report - Alofisel (Expanded human allogeneic mesenchymal adult stem cells extracted from adipose tissue). 2018.