

---

# Darvadstrocel per al tractament de fístules perianals complexes en pacients amb malaltia de Crohn

**Consell Assessor de la Medicació Hospitalària**  
**Programa d'harmonització farmacoterapèutica**  
**Àrea del Medicament**  
**19 de juliol de 2018**



#### **Autors:**

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Montserrat Gasol, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas, Cristina Ibañez, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro i Marta Trapero.
- Experts clínics externs: Natalia Borrueal (Servei de Patologia Digestiva de l'Hospital Vall d'Hebron), Julià Panés (Servei de Patologia Digestiva de l'Hospital Clínic) i Xavier Calvet (Servei de Patologia Digestiva de l'Hospital Parc Taulí).
- Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut: Mercè Obach, Caridad Pontes i Antoni Vallano.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Laura Villamarín.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Darvadstrocel per al tractament de fistules perianals complexes en pacients amb malaltia de Crohn. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.**

Paraules clau: darvadstrocel, teràpia cel·lular, teràpia avançada, fistules perianals complexes, malaltia de Crohn.

#### **Alguns drets reservats**

© 2018, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

#### **Edita:**

Servei Català de la Salut

#### **Assessorament lingüístic:**

Gerència d'Estratègia i Comunicació

**URL:** <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

## Índex

<b>1. Punts clau</b>	4
<b>2. Àrea descriptiva del problema de salut</b>	5
2.1. Descripció del problema de salut	5
2.2. Tractament de la malaltia	6
<b>3. Àrea descriptiva del medicament</b>	7
3.1. Mecanisme d'acció	7
3.2. Indicacions i data d'autorització	7
3.3. Posologia i forma d'administració	8
3.4. Utilització en poblacions especials	8
3.5. Dades farmacocinètiques	8
<b>4. Evidència disponible</b>	9
<b>5. Avaluació de l'eficàcia</b>	9
5.1. Assaig clínic	9
<b>6. Avaluació de la seguretat</b>	13
6.1. Esdeveniments adversos	13
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	15
6.3. Pla de gestió de riscos	16
<b>7. Validesa interna i aplicabilitat</b>	17
<b>8. Àrea econòmica</b>	20
8.1. Cost del tractament / Cost incremental	20
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	20
<b>Annex 1. Avaluació de fonts secundàries</b>	21
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions	21
Avaluacions d'altres organismes	21
<b>Annex 2. Informació sobre els comparadors</b>	23

## 1. Punts clau

- Les fistules perianals es consideren una malaltia minoritària, no obstant es tracta de la complicació més freqüent de la malaltia de Crohn (MC) fistulitzant. El curs de la MCp fistulitzant és fluctuant i es caracteritza per períodes de recaiguda prolongats amb drenatge actiu de les fistules i recidives freqüents. Actualment, es considera una malaltia amb necessitats mèdiques no cobertes.
- El tractament de les fistules complexes és multidisciplinari i inclou tractament mèdic i quirúrgic. L'objectiu del tractament és el tancament sostingut en el temps de les fistules.
- Darvadstrocel és un medicament basat en cèl·lules mare mesenquimàtiques al·logèniques derivades de teixit adipós expandit (eASC) autoritzat per al tractament de les fistules complexes en adults amb malaltia de Crohn luminal no activa o moderadament activa, quan les fistules presenten una resposta inadequada a com a mínim un tractament convencional o biològic. És el primer fàrmac aprovat per a aquesta indicació.
- Darvadstrocel s'administra a quiròfan, en dosi única de  $120 \times 10^6$  cèl·lules intralesional, repartides entre l'orifici(s) fistulós intern i la trajectòria de la fistula. Prèviament a l'administració del fàrmac és necessari fer un condicionament adequat de la fistula.
- Darvadstrocel ha demostrat incrementar la taxa de remissió combinada davant de placebo de forma modesta. La diferència respecte de placebo en la taxa de remissió combinada és d'un 15%.
- Amb la informació disponible actualment, la millora de la taxa de remissió combinada no impacta en la qualitat de vida dels pacients.
- L'evidència relativa a l'eficàcia i seguretat de l'administració repetida del fàrmac és limitada.
- El perfil de seguretat a curt termini es considera favorable. Els principals efectes adversos són l'abscess anal, la fistula anal i la proctàlgia. Són d'especial rellevància i estan previstos en el Pla de gestió de riscos la transmissió d'agents infecciosos, la tumorigenicitat, la immunogenicitat (anticossos antidonant específics) i el desenvolupament de noves fistules, així com la recaiguda de fistules anteriors o el desenvolupament d'abscess anal.
- Està un marxa un estudi confirmatori amb el mateix disseny que l'estudi ADMIRE-CD, la finalització del qual està prevista per al 2021.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

**ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS**

## 2. Àrea descriptiva del problema de salut

### 2.1. Descripció del problema de salut

La malaltia de Crohn (MC) és una malaltia inflamatòria intestinal (MII) crònica, progressiva, destructiva i recidivant, caracteritzada per una inflamació transmural i per la formació de fistules.<sup>1</sup> Les fistules poden ser perianals o bé aparèixer entre el tracte gastrointestinal i òrgans interns o la regió cutània abdominal.<sup>2</sup>

Les fistules perianals es consideren una malaltia minoritària, no obstant això es tracta de la complicació més freqüent de la MC fistulitzant i es produeixen en el 20-30% dels pacients durant el curs de la malaltia,<sup>3,4</sup> i són més habituals en pacients amb afectació intestinal distal (colònica i rectal).<sup>3</sup>

La prevalença mitjana estimada de la MC és de 7,1/10.000 habitants<sup>5</sup> i l'EMA estima una prevalença de fistules perianals d'1,69-3,47 /10.000 habitants.<sup>6</sup>

L'aproximació diagnòstica és crucial en l'abordatge de la MCp fistulitzant, ja que les troballes influeixen en l'estratègia terapèutica. L'exploració sota anestèsia és el procediment inicial en la valoració de la MCp fistulitzant i combinat amb tècniques d'imatge (ressonància magnètica [RMN] o ecografia endoanal) permet establir la trajectòria de la fistula i la presència d'abscessos.<sup>2</sup>

Existeixen diverses classificacions anatòmiques de les fistules perianals (Parks,<sup>7</sup> St. James<sup>8,9</sup>), no obstant la més utilitzada a la pràctica clínica habitual és la classificació proposada per l'American Gastroenterological Association<sup>10</sup> on es defineixen dues categories: simples o complexes. Aquesta classificació té rellevància pronòstica, ja que s'ha observat que les fistules complexes tenen menys probabilitats d'aconseguir la remissió sostinguda en el temps en comparació a les simples.<sup>11,12</sup> Es calcula que un 70-80% de les fistules perianals són complexes.<sup>13,14</sup>

El monitoratge de la MCp fistulitzant es basa en la valoració clínica del tancament de les fistules. Les proves d'imatge no es fan servir de forma rutinària per establir la resposta clínica al tractament, tot i que permeten avaluar la presència d'abscessos i la millora de la inflamació. Es disposa de diversos índexs per valorar l'activitat de la malaltia fistulitzant i de la qualitat de vida: PDAI (activitat de malaltia perianal), Van Assche (activitat de la fistula en base a les imatges de RMN) i IBDQ (qualitat de vida en MII), però presenten certes limitacions.<sup>15</sup>

---

\*Fistula complexa: localització alta (transesfinteriana alta [per sobre de la línia dentada], supraesfinteriana o extraesfinteriana) i/o presència de múltiples obertures externes, abscess perianal, fistula rectovaginal, estretament anorectal o evidència macroscòpica d'inflamació rectal.

El curs de la MCp fistulitzant és fluctuant i es caracteritza per períodes de recaiguda prolongats amb drenatge actiu de les fístules i recidives freqüents (44% de recurrències als 18 mesos).<sup>16,17</sup> Els principals símptomes són dolor i pruïja, drenatge de pus, femta o sang a través de les fístules. També es pot produir infecció local o sistèmica, inflamació perianal i febre en cas de formació d'abscessos.<sup>18</sup> Les fístules suposen una morbiditat considerable en els pacients amb MC, atès que produeixen una destrucció progressiva del teixit perianal i dels esfínters que condueix a tenesme, urgència i incontinència.<sup>19</sup>

La MCp fistulitzant és una afectació crònica i debilitant. Els símptomes afecten la qualitat de vida en el pla social, sexual i laboral.<sup>20</sup> En un 10-20% dels casos els pacients acaben requerint proctectomia malgrat haver fer tractament mèdic òptim i mínimament invasiu per controlar els símptomes recalitrants.<sup>21</sup>

## 2.2. Tractament de la malaltia

L'abordatge terapèutic de les fístules complexes en pacients amb MC és multidisciplinari i sovint és necessari associar tractament mèdic i quirúrgic.<sup>2,22</sup> L'objectiu del tractament és el tancament sostingut en el temps de les fístules, la prevenció de les recurrències i la millora de la qualitat de vida. Quan s'associa tractament quirúrgic, a més a més de tancar la fístula s'ha d'evitar comprometre la continència anal com a conseqüència del procediment.<sup>23</sup>

En les fístules complexes el tractament mèdic inclou antibiòtics i immunosupressors sistèmics convencionals (ISC), principalment tiopurines, tacrolimús i ciclosporina. En casos més greus o quan hi ha manca de resposta al tractament, està indicat l'ús d'immunosupressors biològics, però l'únic fàrmac amb indicació aprovada per la MCp fistulitzant és infliximab (IFX).<sup>2</sup>

El tractament quirúrgic inicialment recomanat de forma concomitant al tractament mèdic inclou el drenatge de la fístula en cas d'abscessos i la col·locació de sedenys per evitar la nova formació d'abscessos. En cas de manca de resposta, es realitzen altres procediments locals com la fistulotomia, els penjolls mucosos d'avançament i el lligament de la trajectòria interesfinterià. No obstant això, aquests procediments estan freqüentment associats a incontinència anal i recurrències. Altres procediments com l'ús de cola de fibrina i taps biològics per a fístules anals es consideren relativament ineficaços. Quan els pacients desenvolupen fístules perianals complexes greus amb símptomes crònics o quan la qualitat de vida es veu afectada per una estenosi anal i incontinència fecal, els procediments quirúrgics locals són insuficients i s'han de realitzar proctectomies i estomes de drenatge.<sup>2</sup>

La injecció de cèl·lules mare mesenquimàtiques al·logèniques derivades de teixit adipós expandit (eASC), també anomenades darvadstrocel, podria ser una nova opció de tractament mèdic en aquells pacients amb fístules complexes per afavorir el seu tancament i evitar un abordatge quirúrgic. Abans de la comercialització de darvadstrocel, en alguns centres s'havia fet servir la injecció de cèl·lules mare autòlogues derivades de teixit adipós provinents de lipoaspirats dels mateixos pacients.<sup>24,25,26,27</sup>

### 3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de darvadstrocel

Darvadstrocel (Alofisel®)	
Laboratori	Takeda Pharma A/S
Presentacions	5 x 10 <sup>6</sup> cèl·lules al·logèniques mesenquimàtiques derivades de teixit adipós expandit (eASC)/ml - Vial 6 mL
Excipients de declaració obligatòria	---
Codi ATC	L04AX08
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data de comercialització/finançament de la indicació	01.09.2019
Condicions de dispensació	MHDA
Informació de registre	Medicament orfe Medicament de teràpia avançada. Classificació CAT: <sup>†</sup> medicament de teràpia cel·lular somàtica

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

#### 3.1. Mecanisme d'acció

Darvadstrocel és un medicament que consisteix en cèl·lules mare obtingudes del teixit adipós de donants adults sans (cèl·lules mare expandides al·logèniques humanes adultes d'origen mesenquimàtic derivades de teixit adipós [*expanded adipose stem cells*, eASC]).

El mecanisme d'acció proposat de les eASC es basa en propietats immunomoduladores i antiinflamatòries. Les citocines inflamatòries, en particular IFN- $\gamma$  produïdes pels limfòcits, activen les eASC. Un cop activades, les eASC suprimeixen la proliferació de limfòcits i inhibeixen l'alliberament de citocines proinflamatòries. Aquesta activitat immunoreguladora redueix la inflamació, que pot permetre curar els teixits circumdants a la fístula.

#### 3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA/AEMPS (04.04.2018):

- Tractament de les fistules perianals complexes en adults amb malaltia de Crohn luminal no activa o moderadament activa, quan les fistules presenten una resposta inadequada a com a mínim un tractament convencional o biològic.

Actualment, darvadstrocel no està aprovat per la Food and Drug Administration (FDA).

<sup>†</sup>CAT: Committee for Advanced Therapies.

### 3.3. Posologia i forma d'administració<sup>28</sup>

**Posologia:** 120 milions de cèl·lules eASC (4 vials de 6 ml amb  $30 \times 10^6$  cèl·lules/vial) en dosi única.

**Via administració:** injecció local intratissular en un ambient quirúrgic sota anestèsia (general o regional).

**Forma d'administració:** intralesional.

Darvadstrocel només ha de ser administrat per metges o metgesses especialistes amb experiència en el diagnòstic i tractament de les malalties per les quals està aprovat.

Prèviament a l'administració, es recomana preparar la fístula tal com s'indica a fitxa tècnica, incloent-hi el curetatge vigorós de tota la trajectòria de la fístula i la sutura dels orificis interns.

Administració de darvadstrocel:

Injecció de darvadstrocel:\* injecció intralesional (creant petits dipòsits) del contingut de 2 vials en el teixit adjacent en els orificis interns i contingut dels 2 restants en les parets del teixit dels trajectes de la fístula.

A continuació, cal fer un massatge suau de l'àrea al voltant de els orificis externs durant 20-30 segons i cobrir-los amb un embenat estèril.

\*el contingut complet dels 4 vials s'ha d'administrar per al tractament de fístules amb un màxim de 2 orificis interns i 3 d'externs.

### 3.4. Utilització en poblacions especials<sup>28</sup>

Taula 2. Poblacions especials

<b>Pacients d'edat avançada</b>	Dades limitades. No requereix ajust de dosi
<b>Pediatría</b>	No hi ha dades disponibles
<b>Insuficiència renal</b>	No requereix ajust de dosi
<b>Insuficiència hepàtica</b>	No requereix ajust de dosi
<b>Embaràs i lactància</b>	Embaràs: no hi ha dades disponibles Lactància: no recomanat

### 3.5. Dades farmacocinètiques<sup>28</sup>

La naturalesa i l'ús clínic previst de darvadstrocel fan que els estudis farmacocinètics convencionals (absorció, distribució, metabolisme i excreció) no siguin aplicables.

S'han realitzat diversos estudis de biodistribució en models preclínics amb l'objectiu d'avaluar la persistència de les eASC al lloc d'injecció i la seva possible migració a altres teixits o sistemes. Després de la injecció perianal i intrarectal de l'eASC humana en rates atímiques, les cèl·lules van estar presents al recte i al jejú al lloc d'injecció durant almenys 14 dies i no es van detectar després de 3 mesos. Les eASC no estaven presents en cap dels teixits analitzats després de 3 o 6 mesos.



## 4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica sistemàtica fins a finals de maig de 2018.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de darvadstrocel per al tractament de les fistules en la MC prové d'un estudi pivot fase III.

Estudis pivot:

- ADMIRE-CD/Cx601-0302 (NCT01541579):<sup>29,30</sup> respecte de placebo, 104 setmanes de durada.

Adicionalment, s'han identificat 2 estudis que no es tenen en compte en aquest informe d'avaluació atès que:

- ADMIRE-CD II/Cx601 - 0303 (NCT03279081):<sup>31</sup> respecte de placebo, 104 setmanes de durada. Estudi actualment en marxa (data d'inici setembre 2017). Els primers resultats d'aquest estudi s'esperen a finals de 2021.
- Cx601-0101 (NCT01372969): estudi fase I/II, estudi de suport no controlat.

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR<sup>32</sup> en cas de discrepàncies amb la publicació de l'estudi.

## 5. Avaluació de l'eficàcia

### 5.1. Assaig clínic

#### Característiques principals de l'assaig

Taula 3. Característiques de l'estudi ADMIRE-CD (NCT01541579)

ADMIRE-CD (NCT01541579)	
<b>Disseny</b>	Aleatoritzat, cegament doble,* multicèntric, paral·lel davant de placebo
<b>Nombre de pacients</b>	212
<b>Criteris d'estratificació</b>	Tractament concomitant: immunosupressors, anti-TNF, ambdós tractaments o cap
<b>Criteris d'inclusió</b>	<p>Pacients &gt;18 anys amb diagnòstic de malaltia de Crohn</p> <p>Presència de fistules perianals complexes<sup>T</sup> (amb un màxim de 2 obertures internes [OI] i un màxim de 3 obertures externes [OE]). Les fistules havien de ser drenants com a mínim 6 setmanes abans de la inclusió</p> <p>Malaltia de Crohn luminal no activa o lleument activa (CDAI ≤ 220)</p> <p>Fallada en el tractament habitual, com a mínim un dels següents fàrmacs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiòtics (recomanats ciprofloxacina o metronidazole): manca d'efecte terapèutic després d'un mes de tractament</li> <li>• Immunosupressors (azatioprina 2-2.5 mg/kg, 6-mercaptopurina 1-1,5 mg/kg): manca de resposta als 3 mesos</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anti-TNF: manca de resposta després de 12 setmanes després de l'inici de la inducció, o pèrdua de resposta després de 12 setmanes de tractament de manteniment amb una dosi estable</li> </ul> <p>Bon estat general</p>
<b> criteris d'exclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Presència concomitant de fistules rectovaginals</li> <li>Pacients naïf a tractament específic per a les fistules perianals incloent-hi antibiòtics</li> <li>Abscessos o col·leccions &gt; 2 cm, excepte que es resolguin en el procediment de preparació del pacient (setmana -3 a Dia 0)</li> <li>Estenosi anal i/o rectal i/o proctitis activa, si suposava una limitació per a qualsevol procediment quirúrgic</li> <li>Pacients que havien estat sotmesos a cirurgia per a la fistula (excloent-hi drenatge o sedeny) o amb estomes de descàrrega</li> <li>Pacients amb tractament les últimes 4 setmanes o actiu amb corticoides</li> <li>Neoplàsia activa o antecedent de neoplàsia</li> </ul>
<b>Durada</b>	104 setmanes
<b>Grup intervenció</b>	Administració única d'eASC 120 x10 <sup>6</sup> cèl·lules amb injecció intralesional + tractament mèdic estàndard <sup>∞</sup> (N = 107). Prèviament a l'administració del fàrmac s'havia realitzat el condicionament de la fistula <sup>Σ</sup>
<b>Grup control</b>	Administració única de placebo (solució salina) amb injecció intralesional + tractament mèdic estàndard <sup>∞</sup> (N = 105). Prèviament a l'administració del fàrmac s'havia realitzat el condicionament de la fistula <sup>Σ</sup>
<b>Variable principal i tipus d'anàlisi</b>	Remissió combinada: remissió clínica i absència de col·leccions de la fistula a la setmana 24. ITT i ITT modificat
<b>Càlcul de mida mostral</b>	El disseny requeria 208 pacients per detectar una mínima diferència del 25% en el percentatge de pacients amb remissió combinada de la malaltia perianal fistulitzant entre el tractament amb eASC respecte de placebo, tenint en compte un 20% d'abandonaments prematurs

\*No es va poder emmascarar l'administració del tractament ateses les diferències entre les solucions. Malgrat això els avaluadors i els pacients es van mantenir amb cegament.

<sup>†</sup>Fistula perianal complexa: fistula que compleix ≥ 1 dels criteris següents durant la seva evolució: • localització interesfinteriana alta, transesfinteriana, extraesfinteriana o supraesfinteriana; • Presència de ≥ 2 obertures externes (trajectòries); • col·leccions associades.

<sup>∞</sup>Tractament estàndard: es va permetre el manteniment del tractament previ a dosis estables (anti-TNF, immunosupressors [azatioprina, 6-mercaptipurina, metotrexat]), 5-ASA i medicaments per a altres malalties. Era necessari que el tractament amb corticoides orals es reduís i parés 4 setmanes abans de la visita 0. Els pacients amb brotades de MC luminal tenien permès fer servir un corticoide oral, dosis d'inici prednisona/prednisolona a 40 mg o equivalent, i reduint durant 12 setmanes.

<sup>Σ</sup>El condicionament de la fistula consistia en curetatge intens de la trajectòria de la fistula seguit de tancament de l'orifici fistulós intern amb punts de sutura just abans de l'administració del fàrmac. Prèviament, en la visita preparatòria (setmana -6 a -3) es realitzava un drenatge exhaustiu de la fistula que també incloïa curetatge ± col·locació sedeny.

## Variables utilitzades als assaigs

Taula 4. Variables utilitzades a l'assaig

Variable principal	Comentaris
<b>Remissió combinada S24</b>	<b>Remissió clínica:</b> tancament clínic (absència de drenatge exercint compressió suau) de les obertures externes drenants basals a la setmana 24; i <b>Absència d'abscessos &gt; 2 cm</b> de la fistula tractada confirmada per imatge amb RMN. (La presència d'abscessos > 2 cm malgrat fer drenatge basal es consideren predictius de recidives)
<b>Variables secundàries rellevants</b>	<b>Comentaris</b>
<b>Remissió clínica (RC)</b>	Tancament clínic (absència de drenatge exercint compressió suau) de totes les obertures externes drenants basals a la setmana 24
<b>Resposta clínica</b>	Tancament del ≥ 50% de les obertures externes drenants a la setmana 24, definida com 1 obertura tancada si el nombre d'obertures basals era un o dos, i 2 obertures si n'hi havia 3 al principi

Altres variables secundàries	Comentaris
Temps fins a la remissió clínica	Setmanes
Recaiguda	Aparició de drenatge actiu o aparició de col·leccions perianals > 2cm d'alguna de les OE tractades en pacients que havien assolit la <ul style="list-style-type: none"> <li>- RC en alguna de les visites prèvies a S24 (recaiguda a S24)</li> <li>- Remissió combinada a la S24 (recaiguda a S52)</li> </ul>
IBDQ	<b>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire.</b> Mesura 4 dimensions de qualitat de vida: símptomes intestinals (freqüència de deposició, dolor abdominal i sagnat rectal), símptomes sistèmics (cansament, malestar i insomni), aspectes socials, aspectes emocionals (irritabilitat, depressió i grau de satisfacció amb la cirurgia). <b>Rang puntuació: 32 a 224.</b> Puntuacions més altes indiquen millor qualitat de vida. Canvi mínim clínicament significatiu: 16 punts. Remissió: > 170 <sup>33,34</sup>
PDAI <sup>35</sup>	<b>Perianal Crohn's Disease Activity Index.</b> Mesura 5 paràmetres: grau d'incontinència fecal, restricció d'activitat per dolor, restricció de l'activitat sexual, tipus de malaltia perianal i grau d'induració <b>Rang puntuació: 0 a 20.</b> Puntuacions més altes indiquen malaltia més greu. PDAI < 4: malaltia inactiva (EPAR darvadstrocel)* <b>Limitacions:</b> canvi mínim clínicament significatiu no determinat. *Tampoc s'ha determinat el valor de tall que indiqui remissió (idealment definida com una puntuació de 0). No inclou mesures objectives de curació de la fístula <sup>15</sup>
Van Assche <sup>36</sup>	Puntuació basada en les troballes de RMN de les fistules perianals de la malaltia de Crohn. Mesura 8 paràmetres: nombre de trajectòries de la fístula, localització, extensió, col·leccions > 3 mm, hiperintensitat en imatges potenciades en T2 i afectació de la mucosa rectal <b>Rang puntuació: 0 a 22.</b> Puntuacions més altes indiquen malaltia més greu <b>Limitacions:</b> canvi mínim clínicament significatiu no determinat ni valor de tall que ho indiqui. No està completament validat <sup>15</sup>

Totes les variables es van mesurar també a la setmana 52 i les no radiològiques també a la setmana 104.

### Característiques dels pacients inclosos

En general, les característiques basals dels pacients inclosos estaven ben balancejades.

Els pacients tenien una edat mitja de 39-37,6 anys, i un temps mitjà des del diagnòstic d'11-12 anys. El nombre de pacients inclosos majors de 65 anys va ser limitat (n = 7).

El 95% dels pacients tenien un sedeny, col·locat en el moment de la visita preparatòria. El 76-86% dels pacients van rebre tractament concomitant amb immunosupressors i/o anti-TNF.

La taxa de pacients amb més d'un trajecte fistulós (fístules amb diverses trajectòries 1OI i 2-3 OE o 2OI i 1-3OE) va ser del 45% en el grup actiu i 30% en el placebo. La majoria dels pacients tenien 1 OE, el 56% en el grup darvadstrocel i gairebé el 72% en el grup placebo. Molt pocs pacients presentaven ≥ 2 OE.

Els pacients presentaven malaltia perianal activa (PDAI: 6,5-6,7) i una bona qualitat de vida basal (IBDQ 150-199).

Taula 5. Característiques dels pacients inclosos a l'assaig

	eASC n = 107	Placebo n = 105
Edat	39,0 (13,11)	37,6 (13,12)
Anys des del diagnòstic mitjà (SD)	12,1 (10,0)	11,3 (8,9)
Tractament previ per a la malaltia (6 mesos previs)	91,3% (94)	94,1% (96)
Antibiòtics % (n)	76,6% (82)	70,5% (74)
Immunosupressors % (n)	83,2% (89)	73,3% (77)
Anti-TNF % (n)	77,6% (83)	80,0% (84)
Tractament concomitant (factor d'estratificació)	76%	82%
Anti-TNF % (n)	35% (37)	31% (33)
Immunosupressor % (n)	15% (16)	21% (22)
Anti-TNF i immunosupressor % (n)	26% (28)	30% (31)
Obertures internes		
1	80%	88%
2	20%	11%
Obertures externes		
1	56%	72%
2	36%	25%
> 2	8%	4%
IBDQ	173,5 (31,6)	169,4(36,1)
PDAI	6,7 (2,52)	6,5 (2,8)
Van Assche	9,0	9,2

## Resultats

Taula 6. Resultats de l'assaig ADMIRE-CD

Població ITT		eASC n = 107	Placebo n = 105	RAR IC 95% p
<b>Variable principal</b>				
Remissió combinada	<b>S24</b>	<b>50% (53)</b>	<b>34% (36)</b>	<b>15.2% (0,2-30,3)* 0,024</b>
	S52	54% (58)	37% (39)	17,1% (3,9-30,3) 0,012
Remissió clínica	S24	53% (57)	41% (43)	12.3% (-1,0-25,7)
	S52	57% (61)	40% (42)	17% (3,8-30,3) 0,016
Resposta clínica	S24	66% (71)	53% (56)	13% (-0,1-26,1)
	S52	64% (68)	53% (56)	10.2% (-3,0-23,4)
Recaiguda	S24	38% (30/79)	50% (28/56)	-12 (-28,9-4,9)
	S52	25% (13/52)	44%(15/34)	-19,1 (-39,5-1,3)
Temps fins a la remissió clínica. Setmanes (mediana)		6.7 (6,4-11,9)	14.6 (11,9-22,9)	HR: 0.57 (0,41-0,79)

En negreta es mostren els resultats de la variable principal. \*IC 97,5%.

Els resultats de la variable principal van mostrar una diferència estadísticament significativa de la proporció de pacients que van assolir la remissió combinada a la branca de darvadstrocel davant de la branca placebo a les setmanes 24 i 52.

Els resultats de la variable principal són consistents en diferents anàlisis de suport on s'utilitzen llindars menors de mida de col·leccions per a la definició de la remissió combinada. La taxa de remissió combinada no es va veure afectada pel factor d'estratificació segons el tipus de tractament concomitant (ISS, anti-TNF o ambdós). Únicament es van observar diferències significatives entre els pacients que no rebien cap tipus de tractament (darvadstrocel 54% vs. placebo 21%, RAR IC 95% 33,1% [6-60,2]). L'eficàcia tampoc es va veure afectada per altres característiques dels pacients i de la malaltia (incloent-hi el gènere, l'ús immunosupressor únic, la durada del tractament amb antibiòtics profilàctics, el país, el temps des del diagnòstic de MC, el tipus de fístula [classificació de Parcs], tipologia de fístula, presència de col·leccions basals > 2 cm, CDAI basal [ $> 150 / \leq 150$ ] i medicació concomitant).

No es van observar diferències significatives en la activitat de la malaltia (PDAI i Van Assche) respecte al basal ni en funció del tractament de l'assaig a les setmanes 24 i 52.

Es disposa de dades d'eficàcia a la setmana 104 del 19% dels pacients de l'estudi (25 darvadstrocel, 15 placebo). La taxa de remissió clínica va ser del 56% i 40% en el grup actiu i placebo, respectivament.

#### **Qualitat de vida:**

No es van observar diferències estadísticament significatives en la qualitat de vida mesurades per la puntuació IBDQ (canvi d'IBDQ respecte de basal S24: 3,81 (25,53) vs. 4,01 (25,56) grup actiu vs. placebo / canvi d'IBDQ respecte de basal S52: 2,14 (27,42) vs. 1,69 (25,01) grup actiu vs. placebo).

## **6. Avaluació de la seguretat**

### **6.1. Esdeveniments adversos**

La seguretat de darvadstrocel ha estat avaluada en 236 pacients en els estudis Cx601-302 (tractament actiu n = 103 i placebo n = 109 setmanes de durada) i Cx601-0101 (tractament actiu n = 24). D'aquests, 127 van ser tractats amb darvadstrocel. La durada mitjana del seguiment en l'estudi Cx601-302 va ser de 51,7 i 52,0 setmanes en el grup actiu i placebo, respectivament.

Les reaccions adverses (RA) freqüents descrites a fitxa tècnica són: abscess anal, proctàlgia,<sup>‡</sup> fístula anal i dolor relacionat amb el procediment.<sup>‡</sup>

<sup>‡</sup>Reaccions adverses relacionades amb el procediment de condicionament de la fístula no amb el medicament.

### Esdeveniments adversos més freqüents

En l'estudi Cx601-0302, la proporció de pacients que va experimentar algun esdeveniment advers (EA) va ser de 76,7% en el grup de darvadstrocel comparat amb 72,5% en el grup control. Els EA més freqüents es mostren a la següent taula.

Taula 7. EA més freqüents

EA més freqüents	Darvadstrocel	Placebo
Abscés anal	19,4%	13,7%
Proctàlgia	14,6%	11,8%
Fístula anal	12,6%	12,7%

A la setmana 24, el 17,5% dels pacients del grup actiu van presentar EA relacionats amb el tractament davant del 29,4% al grup control, i són també l'abscés anal i la proctàlgia els més freqüents.

### Esdeveniments adversos greus

La taxa d'esdeveniment adversos greus va ser del 9,7% en el grup de darvadstrocel comparat amb 9,8-11,8% en el grup placebo.

La taxa d'esdeveniments adversos greus relacionats amb el tractament va ser similar entre els grups de tractament.

Taula 8. EA greus relacionats amb el tractament

EA més freqüents	Setmana 24		Setmana 52	
	Darvadstrocel (n = 103) n(%)	Placebo (n = 102) n(%)	Darvadstrocel (n = 103) n(%)	Placebo (n = 102) n(%)
Nombre de pacients amb esdeveniments adversos seriosos relacionats amb el tractament	18 (17,5)	14 (13,7)	25 (24,3)	21 (20,6)
Infeccions i infestacions	11 (10,7)	9 (8,8)	16 (15,5)	10 (9,8)
Abscés anal	9 (8,7)	7 (6,9)	14 (13,6)	8 (7,8)
Alteracions gastrointestinals	2 (1,9)	5 (4,9)	5 (4,9)	8 (7,8)
Fístules anals	1 (< 1,0)	1 (< 1,0)	4 (3,9)	1 (< 1,0)
Malaltia de Crohn	0 (0,0)	1 (< 1,0)	0 (0,0)	3 (2,9)

Tal com es mostra a les taules 7 i 8, el tractament amb darvadstrocel no es va associar amb menys EA o EA greus. Sembla que aquests esdeveniments estan relacionats amb la manca d'eficàcia del tractament en pacients individuals i en l'elevada proporció de pacients amb fístules amb més d'una trajectòria al grup d'intervenció.

### Morts

No es va registrar cap mort deguda al tractament durant el període d'estudi.

### Discontinuació deguda a EA

La proporció de pacients que van discontinuar de l'estudi degut a EA va ser baixa i semblant entre els dos grups (8,7% darvadstrocel vs. 8,8% placebo). L'EA més freqüent associat a la discontinuació va ser l'abscés anal.

## Altres esdeveniments adversos d'interès

### Aparició d'anticossos antidonant específics (ADE):

En l'estudi Cx601-0302, es va analitzar un subgrup de 63 pacients tractats amb darvadstrocel i 60 amb placebo per detectar la presència d'anticossos IgG anti-HLA basals i ADE a la setmana 12 i la setmana 52, o en la finalització anticipada. En un 36% dels pacients tractats amb darvadstrocel es van detectar ADE a la setmana 12, mentre que cap dels pacients tractats amb placebo van presentar ADE.

### Tumorigenicitat:

Es van detectar 4 casos de neoplàsia (1 al grup de darvadstrocel i 3 al grup placebo), però en cap dels casos es va considerar relacionada amb el tractament.

### Infeccions:

Atès que darvadstrocel és un tractament amb cèl·lules vives i no es pot esterilitzar, pot contenir material biològic potencialment infecciós. No obstant això, la infecció no va ser catalogada com a EA d'interès. Els resultats de l'estudi pivot no indiquen una major freqüència d'infeccions en els pacients tractats amb darvadstrocel en comparació amb placebo (44,7% vs. 44,1%). Malgrat això, es van produir més abscessos anals en el grup de tractament amb darvadstrocel en comparació amb placebo a la setmana 52 (19,4% vs. 13,7%).

## 6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions<sup>28</sup>

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

### Contraindicacions:

- Hipersensibilitat a algun dels excipients o al sèrum boví.

### Precaucions:

- Darvadstrocel pot contenir traces de benzilpenicil·lina i estreptomina. Això ha de ser considerat en pacients amb hipersensibilitat aguda coneguda (antecedent de reaccions anafilàctiques) per a aquesta classes de compostos.
- No es recomana l'ús d'anestèsia local, ja que es desconeix l'efecte dels anestèsics locals sobre les cèl·lules injectades.
- No està permès l'ús de peròxid d'hidrogen, blau de metilè, iode o solucions de solucions hipertòniques de glucosa en les fistules abans, durant o després de la injecció de darvadstrocel, ja que això pot comprometre la viabilitat de les cèl·lules i, per tant, afecta l'efectivitat del tractament.
- Darvadstrocel només està indicat per a la injecció intralesional. En l'administració no s'ha d'utilitzar una agulla més prima que 22G. Les agulles de calibre més baix poden

causar el trencament de les cèl·lules durant la injecció i poden comprometre la viabilitat cel·lular i, en conseqüència, afectar l'eficàcia del tractament.

- Darvadstrocel és una teràpia amb cèl·lules vives, no es pot esterilitzar i, per tant, pot contenir material biològic potencialment infecciós, encara que el risc es considera baix i controlat en la producció. Els pacients han de controlar l'aparició de possibles signes d'infecció després de l'administració.

Interaccions:

- No s'ha realitzat cap estudi d'interacció *in vivo*.
- Estudis d'interacció *in vitro* han demostrat que la viabilitat cel·lular i la funció immunomoduladora de darvadstrocel no estan influïts per la presència de concentracions clínicament rellevants dels tractaments convencionals per a la malaltia de Crohn (influximab, metotrexat i azatioprina).
- No es recomana fer servir colorants ni anestèsia local a causa de l'efecte desconegut dels anestèsics locals a les cèl·lules injectades.

### 6.3. Pla de gestió de riscos

El Pla de gestió de riscos inclou els següents riscos potencials importants considerats rellevants: tumorigenicitat, formació de teixit ectòpic, reaccions d'hipersensibilitat, transmissió d'agents infecciosos, reaccions d'immunogenicitat, desenvolupament de noves fístules i/o abscessos anals i recaiguda de les fístules tractades. També es detecta una manca d'informació referent a seguretat a llarg termini, en embarassades, en gent gran i sobre l'ús repetit en pacients.

Està en marxa un altre estudi fase III (Cx601-0303) per avaluar l'eficàcia i seguretat de darvadstrocel respecte de placebo amb el mateix disseny que l'estudi Cx602-0302, que està previst que finalitzi el 2021.

A més, com a part del Pla de gestió de riscos de darvadstrocel es durà a terme un estudi clínic postautorització que avaluarà la seguretat del fàrmac a llarg termini en pacients tractats i retractats en referència a l'ús de dosis repetides i la immunogenicitat. També valorarà l'efectivitat en els pacients tractats i retractats en la pràctica clínica diària. Està previst que l'estudi finalitzi el primer trimestre de 2029, però amb un primer tall de les dades a finals de 2021.

Darvadstrocel ha estat aprovat per l'EMA per al tractament de les fístules perianals complexes en adults amb malaltia de Crohn luminal no activa o moderadament activa, quan les fístules presenten una resposta inadequada a com a mínim un tractament convencional o biològic. Fins a l'aprovació de darvadstrocel, l'única opció de tractament en aquests pacients era la cirurgia.

En la revisió de la validesa de l'estudi s'ha tingut en compte la "Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn Disease" publicada per l'EMA el 2008<sup>37</sup> i la posterior actualització de 2016<sup>38</sup> (actualment en esborrany).



## 7. Validesa interna i aplicabilitat

L'evidència que dona suport a l'eficàcia de darvadstrocel en el tractament de les fistules en la MCp prové d'un estudi fase III, **ADMIRE-CD**. Es tracta d'un estudi aleatoritzat, controlat, de cegament doble, amb seguiment exhaustiu de tots els pacients. L'anàlisi es va fer per ITT, però també es van analitzar les dades per mITT i per PP, i es van obtenir resultats similars (diferències de magnitud entre els grups similars, independentment del tipus de població analitzada).

A la setmana 24 les **pèrdues** van ser d'un 20%, similars a les esperades. El protocol inicial preveia finalitzar el seguiment a les 52 setmanes, però es va ampliar posteriorment fins a la setmana 104 en una esmena al protocol. No obstant això, a la setmana 104 només van completar el seguiment un 19% dels pacients (25 pacients grup darvadstrocel i 15 pacients grup placebo).

La **variable principal** recomanada per l'EMA<sup>38</sup> és el tancament total de les fistules definit com remissió clínica i radiològica per RMN, però actualment no hi ha una definició establerta de curació total de fistules per RMN. Per aquest motiu, a l'estudi es van mesurar l'absència de col·leccions >2 cm en substitució de la remissió radiològica. Aquest punt de tall es basava en el fet que la mida mínima de les col·leccions que es pot mesurar de manera fiable a la ressonància magnètica és de > 0,8 cm, la persistència de les col·leccions més petites no s'ha de considerar com a fracàs del tractament i que la presència de col·leccions > 2 cm, malgrat haver fet un drenatge basal, són predictives de les recidives de tractament. També cal tenir en compte que la variable utilitzada en els estudis de darvadstrocel és més estricta que la utilitzada en altres assaigs clínics de tractaments mèdics de les fistules perianals en els quals només es valora la resposta clínica sense tenir en compte les troballes radiològiques (estudis pivot IFX, annex 2). D'altra banda, la variable combinada no es fa servir en la pràctica clínica diària atès que en la valoració de la resposta al tractament no està establert el paper de la RMN.

Altres índexs mesurats a l'assaig com PDAI, Van Assche presenten diverses limitacions (manca de valors de referència que determini canvi mínim clínicament significatiu i valor de tall que indiqui remissió) i l'últim no està completament validat. La variable de qualitat de vida mesurada per IBDQ inclou dominis aplicables a la malaltia luminal, però no reflecteix la qualitat de vida relacionada amb les fistules perianals.

El **temps d'avaluació de la resposta** (inducció setmana 24 i manteniment setmana 52) es considera adequat. No obstant això, manquen dades d'eficàcia a llarg termini, ja que només el 19% dels pacients de l'estudi van completar les 104 setmanes de seguiment.

El **càlcul de la mida de mostra** es va fer d'acord amb dades de resposta clínica de les eASC publicades a l'assaig fase II Cx601-0101, i les dades de resposta clínica del placebo publicades als estudis pivot anti-TNF. El laboratori justifica que, segons estudis previs, la

diferència entre la taxa de resposta esperada (25%) es manté en analitzar la taxa de remissió combinada.

Els pacients inclosos als estudis havien rebut tractament sistèmic previ amb antibiòtics, immunosupressors i/o anti-TNF per la qual cosa el **comparador** placebo combinat amb aquestes teràpies es considera adequat.

L'ús d'una **dosi** fixa, independentment del nombre i mida de la fístula també ha estat un tema de discussió a l'EPAR, atès que no s'han realitzat els estudis habituals de dosi-resposta. La selecció de la dosi es va basar en l'estudi de suport fase I/II en el qual es va tractar a pacients amb una fístula amb una dosi de  $20 \times 10^6$  cèl·lules, i una segona dosi de  $40 \times 10^6$  cèl·lules en els pacients que no havien presentat resposta. Atès que a l'estudi es podien incloure pacients amb fins a 2 fístules i 3 orificis externs, es va decidir fer servir el triple de dosi  $120 \times 10^6$  cèl·lules en l'estudi pivot independentment del nombre de trajectòries de la fístula.

Les **característiques demogràfiques i de la malaltia** dels pacients inclosos a l'estudi pivot eren similars entre els grups de tractament i reflecteixen parcialment la població amb MCP fistulitzant. Els estudis únicament van incloure pacients amb malaltia luminal inactiva o moderadament activa i bon estat general. Es van excloure aquells pacients amb  $> 2$  trajectòries de fístules ( $> 2$  OI i  $> 3$  OE), que haguessin rebut cirurgia prèvia diferent a drenatge i sedeny, i pacients amb fístules d'altres localitzacions. La definició de fístula complexa i els criteris de fallada al tractament habitual de l'estudi coincideixen amb els de la pràctica clínica habitual.

El 75-80% dels pacients de l'estudi rebien **tractament mèdic** i en tots els casos tractament quirúrgic concomitant (curetates + sutura de l'OI de les fístules). Per estandarditzar l'estat de les fístules, a tots els pacients se'ls realitzava a més a més un curetatge de la fístula previ (2-6 setmanes abans de l'administració de les eASC) amb drenatge i col·locació de sedeny, si es considerava necessari. La pràctica clínica habitual inclou tractament mèdic conjuntament amb el drenatge de l'abscess i col·locació de sedeny, però el curetatge intensiu de la fístula només es fa quan s'ha d'administrar algun tractament local.

Els **resultats** d'eficàcia, **remissió combinada**, són estadísticament significatius. L'EMA considera que la diferència del 15% respecte de placebo a la setmana 24 és modesta i inferior a l'esperada. Les diferències es mantenen a la setmana 52, però no es disposa d'informació a més llarg termini. Les taxes de resposta del grup placebo són superiors a les esperades, i poden haver-se vist afectades pels procediments de curetatge, ja que l'eliminació del teixit fibrós de la trajectòria de fístula pot afavorir el seu tancament.

Els resultats de **remissió clínica** (variable que es mesura en pràctica clínica habitual) només són estadísticament significatius a la setmana 52, però la diferència del 17% és modesta i inferior a l'esperada. L'assoliment de la remissió clínica és significativament més ràpida en els

pacients tractats amb darvadstrocel respecte a placebo (6,7 vs. 14,6 setmanes), però no es considera clínicament rellevant.

Les **taxes de recaiguda** del grup tractat amb darvadstrocel són inferiors en comparació amb placebo (25% vs. 44%) a la setmana 52, però l'estudi no tenia potència suficient per detectar diferències.

Els resultats d'eficàcia no impacten en la **qualitat de vida** mesurada per IBDQ, però els pacients inclosos a l'assaig tenien un bon estat general. Tampoc s'observa canvi en l'activitat de la MCp fistulitzant mesurada per PDAI.

Les anàlisis de **subgrups** no van identificar grups de pacients amb una evident major o menor eficàcia respecte a la població general. L'estudi no tenia prou potència per establir diferències en la resposta en funció del tipus de tractament concomitant.

L'EMA considera que atès que els resultats són modestos i provenen d'un únic estudi pivot, la informació provinent de l'estudi **ADMIRE-CD II** (fase III amb el mateix disseny que l'ADMIRE-CD), actualment **en marxa**, serà molt important per confirmar els resultats d'eficàcia.

El **perfil de seguretat** a curt termini es considera favorable. Alguns dels aspectes greus de seguretat identificats van ser l'abscess anal, la fístula anal i la proctàlgia, però poden ser secundaris tant en la naturalesa de la malaltia perianal com en els procediments que intervenen en l'administració de les cèl·lules. El tractament amb darvadstrocel no es va associar amb menys abscessos greus a la fístula tractada en comparació amb el placebo, com es podria esperar, però això probablement reflecteix la manca d'eficàcia en alguns pacients en lloc d'un problema de seguretat.

Un **risc específic** associat amb l'ús de darvadstrocel és la generació d'anticossos antidonant específics (ADE). Segons les dades disponibles, la generació d'ADE no sembla que afecti l'eficàcia ni la seguretat després d'un únic tractament. Tot i així, hi ha incerteses sobre quina rellevància tenen en cas de necessitar repetir el tractament, així com si la generació d'aquests anticossos pot tenir altres implicacions per a futurs tractaments. També existeixen **incerteses** quant a l'eficàcia i seguretat de l'administració repetida, el risc de diferenciació i la formació de teixits ectòpics i el risc de tumorigenicitat.

## 8. Àrea econòmica

### 8.1. Cost del tractament / Cost incremental

A la taula 9, es presenten els costos del tractament amb darvadstrocel.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments i les possibles mesures d'accés acordades. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a tall d'exemple de com es calcularien aquests costos.

**Taula 9. Cost de darvadstrocel**

	<b>Darvadstrocel</b>
<b>Presentació</b>	Vial 40 x 10 <sup>6</sup> cèl·lules/vial
<b>Preu envàs / Preu unitari†</b>	59.904€
<b>Posologia</b>	Dosi única 120 x 10 <sup>6</sup> cèl·lules 4 vials
<b>Cost tractament (dosi única)</b>	59.904€

† Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), (PVL notificat + IVA 4%) – RD% .

### 8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Per tal de calcular l'impacte pressupostari de darvadstrocel durant els tres primers anys de la seva comercialització efectiva s'ha tingut en compte el nombre de pacients estimats per la companyia farmacèutica. A continuació es presenta una taula amb el nombre de pacients a tractar i l'impacte el primer, segon i tercer any de comercialització del medicament.

**Taula 10. Impacte pressupostari de darvadstrocel**

	Any 1		Any 2		Any 3	
	N	Impacte (€)	N	Impacte (€)	N	Impacte (€)
<b>Estimació de la població diana a tractar</b>						
	18	1.078.272	30	1.797.120	52	3.115.008

No obstant això, segons l'opinió dels experts i les dades epidemiològiques de la literatura científica, el potencial nombre màxim de pacients que complirien criteris per valorar la realització de tractament amb darvadstrocel a Catalunya seria de 212. En aquest cas hipotètic l'impacte pressupostari podria arribar a 12.699.648 M€.

## Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

### Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. World Gastroenterology Organization, International Organisation for Inflammatory Bowel Diseases IOIBD, European Society of Coloproctology. 2014<sup>39</sup>

#### Reparació quirúrgica definitiva:

Les opcions per a la reparació quirúrgica definitiva de la MCP fistulitzant inclouen fistulotomia, penjolls mucosos, taps biològics per a fistules anals i lligadura del tracte de fistules interesfinterianes. L'ús de cola de fibrina i injeccions de cèl·lules mare encara no està ben establert. Grau de recomanació: 2C.

### Avaluacions d'altres organismes

Taula 10. Recomanacions d'altres organismes sobre darvadstrocel

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
<b>Informe de posicionamiento terapèutico</b>	Espanya	(25.10.2019)  Recomana la inclusió de darvadstrocel en el sistema nacional de salut en aquells pacients amb fistula perianal complexa. Les consideracions finals del <i>Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico</i> indiquen que el darvadstrocel s'ha finançat en aquells pacients que compleixen els següents criteris: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacients que presenten fistules anals complexes i amb MC luminal inactiva o lleu (CDAI <math>\leq</math> 220) amb supuració en les últimes 6 setmanes.</li> <li>- Que hagin fracassat a tractament convencional i al tractament amb anti-TNF<math>\alpha</math> o en aquells pacients que el tractament amb anti-TNF no sigui adequat.</li> <li>- Que no presentin abscessos majors de 2 cm, a no se que aquests es resolguin en la preparació.</li> </ul>
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</b>	Anglaterra	(09.01.2019)  No recomana la inclusió de darvadstrocel en el sistema nacional de salut ja que: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Només s'observa una diferència del 14% entre grups a la variable principal.</li> <li>- Només estan disponibles resultats a l'any de tractament. Durant aquest any el 50% dels pacients que aconseguen remissió recauen tant en el grup placebo com en el grup darvadstrocel. No queda clar la durada del benefici del tractament.</li> <li>- L'estimació del cost-efectivitat és molt incerta.</li> </ul>

<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b>	Escòcia	(08.07.2019)  No recomana la inclusió de darvadstrocel en el sistema nacional de salut ja que la informació aportada per a l'avaluació econòmica és poc robusta.
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b>	Canadà	No avaluat
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	França	(6.02.2019)  Es recomana la inclusió dins els sistema nacional de salut perquè es considera que el benefici clínic és elevat per al tractament de les fístules perianals complexes en combinació amb teràpia biològica. El valor clínic afegit es considera menor en l'estratègia terapèutica.

## Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 11. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en la MC perianal fistulitzant

	Darvadstrocel	Infliximab
<b>Indicació</b>	Tractament de les fistules <b>perianals complexes</b> en MC <b>no activa o moderadament activa</b> , quan les fistules presenten una resposta inadequada a $\geq 1$ tractament convencional (inclosos antibiòtics, drenatge i IS) o <b>biològic</b> .	Tractament de les fistules en MC <b>activa</b> amb resposta inadequada, pèrdua de resposta o intolerància a $\geq 1$ tractament convencional (inclosos antibiòtics, drenatge i IS)
<b>Administració</b>	Intratissular en l'OI i la trajectòria de la fistula	IV
<b>Posologia</b>	Dosi única	5 mg/kg S0, S2, S6 i c/8S

Taula 12. Eficàcia dels comparadors en la malaltia de Crohn perianal fistulitzant

Estudi (temps avaluació resposta)	Resposta completa		Resposta completa sostinguda		Resposta	
	PBO % (n/N)	Tractament biològic% (n/N) p vs. placebo	PBO % (n/N)	Tractament biològic% (n/N) p vs. placebo	PBO % (n/N)	Tractament biològic % (n/N) p vs. placebo
	Placebo	IFX 5 mg/kg	Placebo	IFX 5 mg/kg	Placebo	IFX 5 mg/kg
Present <i>et al.</i> 1999* NCT00269841 (14-18S) S14-18 INDUCCIÓ	13% (4/31)	55% (17/31) 0,001	--	--	26% (8/31)	62% (18/29) 0,02
ACCENT II NCT00207766 (S54) MANTENIMENT	19% (19/98)	36% (33/91) 0,009	16%	24% NS	23% (23/98)	46% (42/91) 0,001

PBO: placebo; n: nombre de pacients amb esdeveniment; N: nombre total de pacients aleatoritzats; ND: no es disposa de dades; NS: estadísticament no significatiu; S: setmana

\* Tot i que alguns estudis inclouen diferents braços de tractament del grup actiu, només es mostren els resultats del braç de tractament que fa servir dosis aprovades en la fitxa tècnica.

**Resposta completa (RC):** absència de fistules drenants (fistula que drena exercint una compressió suau).

**Resposta:** reducció  $\geq 50\%$  en el nombre de fistules drenants, de forma mantinguda, en com a mínim dues visites consecutives separades entre elles com a mínim un mes respecte al basal.

---

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380:1590-605.
- <sup>2</sup> Paolo Gionchetti Axel Dignass, Silvio Danese, Fernando José Magro Dias, Gerhard Rogler et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, 135–149.
- <sup>3</sup> Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S & Holmstrom B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 21, 525–527 (1980).
- <sup>4</sup> Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002 Apr;122(4):875-80.
- <sup>5</sup> Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL; ECCO -EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013 May;7(4):322-37. doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.010.
- <sup>6</sup> Orphan Maintenance Assessment Report. Alofisel (Expanded human allogeneic mesenchymal adult stem cells extracted from adipose tissue) Treatment of anal fistula EU/3/09/667 (EMA/OD/054/09). Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR-Assessment\\_report\\_on\\_maintenance\\_of\\_orphan\\_designation/human/004258/WC500246473.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Assessment_report_on_maintenance_of_orphan_designation/human/004258/WC500246473.pdf)
- <sup>7</sup> Parks, AG, Gordon, PH & Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br. J. Surg.* 63, 1–12 (1976).
- <sup>8</sup> Spencer JA, Ward J, Beckingham IJ, Adams C. & Ambrose NS. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of perianal fistulas. *AJR Am. J. Roentgenol.* 167, 735–741 (1996).
- <sup>9</sup> Morris J, Spencer JA & Ambrose NS. MR imaging classification of perianal fistulas and its implications for patient management. *Radiographics* 20, 623–635 (2000).
- <sup>10</sup> Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB & American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 125, 1508–1530 (2003).
- <sup>11</sup> Molendijk I, Nuij VJ, van der Meulen-de Jong AE & van der Woude CJ. Disappointing durable remission rates in complex Crohn's disease fistula. *Inflamm. Bowel Dis.* 20, 2022–2028 (2014).
- <sup>12</sup> Schwartz DA & Herdman CR. Review article: The medical treatment of Crohn's perianal fistulas. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 19, 953–967 (2004).
- <sup>13</sup> Eglinton TW, Barclay ML, Geary RB, Frizelle FA. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 773–77.
- <sup>14</sup> Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RC, Kamm MA. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1145–51.
- <sup>15</sup> Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov;14(11):652-664.
- <sup>16</sup> Buchmann P, Keighley M R, Allan RN, Thompson H & Alexander-Williams, J. Natural history of perianal Crohn's disease. Ten year follow-up: a plea for conservatism. *Am. J. Surg.* 140, 642–644 (1980).
- <sup>17</sup> Makowiec F, Jehle EC & Starlinger, M. Clinical course of perianal fistulas in Crohn's disease. *Gut* 37, 696–701 (1995).
- <sup>18</sup> Gomollon F et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, 11 (1): 3- 25.135–149.



- <sup>19</sup> Vavricka SR1, Rogler G. Fistula treatment: The unresolved challenge. *Dig Dis.* 2010;28(3):556-64.
- <sup>20</sup> Vollebregt PF, van Bodegraven AA, Markus-de Kwaadsteniet TML, van der Horst D, Felt-Bersma RJF. Impacts of perianal disease and faecal incontinence on quality of life and employment in 1092 patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 May;47(9):1253-1260.
- <sup>21</sup> Bell SJ,<sup>1</sup> Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RC, Kamm MA. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 May 1;17(9):1145-5.
- <sup>22</sup> Vogel JD, Johnson EK, Morris AM, Paquette IM, Saclarides TJ, Feingold DL, Steele SR Clinical Practice Guideline for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula. *Dis Colon Rectum.* 2016 Dec;59(12):1117-1133.
- <sup>23</sup> García-Aguilar J, Belmonte C, Wong WD et al.: Anal fistula surgery. Factors associated with recurrence and incontinence. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 723-729.
- <sup>24</sup> García-Olmo D, García-Arranz M, Herreros D et al. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1416–1423.
- <sup>25</sup> Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual I et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2009;52:79–86.
- <sup>26</sup> Guadalajara H, Herreros D, De-La-Quintana P et al. Long-term follow-up of patients undergoing adiposederived adult stem cell administration to treat complex perianal fistulas. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:595–600.
- <sup>27</sup> Garcia-Olmo D, Guadalajara H, Rubio-Perez I et al. Recurrent anal fistulae: limited surgery supported by stem cells. *World J Gastroenterol* 2015;21: 3330–3336.
- <sup>28</sup> Fitxa tècnica d'Alofisel®. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004258/WC500246474.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004258/WC500246474.pdf)
- <sup>29</sup> Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet.* 2016 Sep 24;388(10051):1281-90.
- <sup>30</sup> Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2018 Apr;154(5):1334-1342.e4.
- <sup>31</sup> Clinical trials. [Consulta: 28 maig 2018]. Disponible a: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT03279081&cntry=&state=&city=&dist=>
- <sup>32</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Alofisel® (Darvadstrocel). EMA/CHMP/64055/2018. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); mayo 2017 [Consulta: maig de 2018]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004258/WC500246476.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004258/WC500246476.pdf)
- <sup>33</sup> Irvine EJ, Feagan B, Rochon J et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology* 1994;106:287–96.
- <sup>34</sup> Pallis AG, Mouzas IA, Vlachonikolis IG. The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:261–9.
- <sup>35</sup> Irvine, EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J. Clin. Gastroenterol.* 20, 27–32 (1995).
- <sup>36</sup> Van Assche G et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* 98, 332–339 (2003).

<sup>37</sup> European Medicines Agency / Committee for Medicinal Products for Human Use, 2008. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of Crohn disease. Disponible a:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003265.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003265.pdf). [Consulta: 28 maig 2018].

<sup>38</sup> European Medicines Agency / Committee for Medicinal Products for Human Use, 2016. DRAFT. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of Crohn disease. Disponible a:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003265.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003265.pdf). [Consulta: 28 maig 2018].

<sup>39</sup> [Gecse KB](#),<sup>1</sup> [Bemelman W](#),<sup>2</sup> [Kamm MA](#),<sup>3</sup> [Stoker J](#),<sup>4</sup> [Khanna R](#) et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. [Gut](#). 2014 Sep;63(9):1381-92.