

# DARVADSTROCEL

## para el tratamiento de fístulas perianales complejas refractarias en enfermedad de Crohn

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Diciembre 2018  
(Revisado febrero 2019)

### Tabla de contenido

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME .....	3
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN .....	3
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD .....	3
3.1 Área descriptiva del medicamento .....	3
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud .....	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias .....	5
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares .....	8
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA .....	9
4.1 Mecanismo de acción .....	9
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.....	9
4.3 Posología, forma de preparación y administración .....	9
4.4 Utilización en poblaciones especiales .....	10
4.5 Farmacocinética.....	10
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA .....	10
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada .....	10
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos .....	11
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.....	11
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados .....	15
A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:.....	15
B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital .....	17
C. Relevancia clínica de los resultados.....	17
C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica .....	17
C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.....	18
C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE).....	18
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas .....	18
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	18
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas.....	19
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII) .....	19
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas .....	19
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	19
5.4 Evaluación de fuentes secundarias .....	19
5.4.1 Guías de Práctica clínica.....	19
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes .....	19
5.4.3 Opiniones de expertos.....	20
5.4.4 Otras fuentes .....	20
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD .....	20
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica.....	20
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos .....	20

6.2 Ensayos Clínicos comparativos. ....	21
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	21
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	21
7. AREA ECONÓMICA .....	23
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	23
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados .....	23
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios .....	24
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital .....	24
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria. ....	25
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.....	25
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. ....	25
8.1 Descripción de la conveniencia.....	25
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento .....	25
9. AREA DE CONCLUSIONES. ....	26
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	26
9.2 Decisión .....	27
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF) .....	27
9.4 Plan de seguimiento .....	27
10. BIBLIOGRAFÍA.....	27

#### Glosario:

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.  
Anti-TNF: Fármacos anti factor de necrosis tumoral.  
AVAC: Años de vida ajustados por calidad.  
CDAI: Crohn's Disease Activity Index.  
CEI: Coste eficacia incremental.  
CU: Colitis ulcerosa.  
EA: Evento adverso.  
eASC: Expanded adipose stem cells.  
EC: Enfermedad de Crohn.  
ECA: Ensayo clínico aleatorizado.  
Eii: Enfermedad inflamatoria intestinal.  
EMA: European Medicines Agency.  
EPAR:European Public Assessment Report.  
FDA:Food and Drug Administration.  
IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire.  
IFX: Infliximab.  
IOIBD: International Organization for Study of Inflammatory Bowel Disease.  
NICE: National Institute for Health and Care Excellence.  
PDAI: Perianal Disease Activity Index.

Este informe ha sido revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

**Citar este informe como:** Castañeda Macías I, Selvi Sabater P. Darvadstrocel en fístulas perianales complejas refractarias en enfermedad de Crohn. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Diciembre 2018.

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>

También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)**.

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Darvadstrocel.

**Indicación clínica:** Tratamiento de fístulas perianales complejas en pacientes adultos con enfermedad de Crohn luminal no activa / levemente activa, cuando las fístulas han mostrado una respuesta inadecuada a al menos una terapia convencional o biológica.

**Autores / Revisores:** Isabel Castañeda Macías, Pablo Selvi Sabater.

**Tipo de informe:** Original.

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** No existe conflicto de intereses.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Revisión a demanda del grupo GHEMA, por tratarse de un fármaco novedoso cuyo lugar en terapéutica precisa de la evaluación en el entorno hospitalario.

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

### 3.1 Área descriptiva del medicamento

**Nombre genérico:** Darvadstrocel.

**Nombre comercial:** Alofisel®.

**Laboratorio:** Takeda.

**Grupo terapéutico:** L. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores.

**Código ATC:** L04. Inmunosupresores.

**Vía de administración:** intralesional.

**Tipo de dispensación:** hospitalaria.

**Información de registro:** opinión positiva EMA 14-dic-17.

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Nº unidades de envase por	Código	Coste por unidad PVP + IVA (1) (2)	Coste por unidad PVL + IVA (2)
Alofisel suspensión inyectable (5 millones de células / ml) → 6ml	4 viales	722305	---	---

(1) Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

(2) Indicar el precio financiado para el SNS

### 3.2 Área descriptiva del problema de salud

#### 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Esquema PICO	
<b>PACIENTES/PROBLEMA</b>	Pacientes con Enfermedad de Crohn y fístulas
<b>INTERVENCIÓN</b>	Darvadstrocel.
<b>COMPARADOR</b>	Placebo
<b>RESULTADOS</b>	Remisión de la enfermedad

#### Descripción del problema de salud

Definición	Fístulas perianales complejas en pacientes adultos con enfermedad de Crohn.
------------	---

Principales manifestaciones clínicas	<p>El dolor es el síntoma principal, por lo general es muy intenso e incapacitante, de tipo punzante y que se intensifica al sentarse, deambular, toser o estornudar. Se puede presentar una zona de inflamación dolorosa, con hipertermia e hiperemia local; también se puede agregar supuración transanal, fiebre y rectorragia.(1)(2)</p> <p>En aproximadamente el 10% de los pacientes, la fistulización perianal es la manifestación inicial de la enfermedad de Crohn (EC).</p> <p>En algunos casos, la formación de fístulas perianales incluso podría preceder el inicio de EC por varios años.(3)</p>
Incidencia y prevalencia	<p>La incidencia de la afectación perianal en la EC varía en la literatura entre cifras tan bajas como un 3,8% y otras tan elevadas como un 60-80%.</p> <p>Esta incidencia aumenta cuanto más distal es la afectación intestinal: entre el 14 y el 76% cuando sólo está afectado el intestino delgado y entre el 43 y el 94% cuando está afectado el colon.</p> <p>La incidencia de fístulas anales se incrementa en los pacientes que tiene el recto afectado por la enfermedad.(4)</p>
Evolución / Pronóstico	<p>El riesgo de desarrollo de fístulas es mayor en pacientes con afectación rectal, en comparación con los pacientes sin enfermedad colorrectal. El diagnóstico y tratamiento de fístulas en pacientes con enfermedad de Crohn a menudo es difícil. Una vez que un paciente con EC desarrolla una fístula, lograr la curación es un proceso largo y con múltiples recaídas. Con la mejora del diagnóstico y tratamiento en la última década, la perspectiva ha cambiado drásticamente. Si hace 10 años, el objetivo del tratamiento era la mejoría del drenaje de la fístula, esto cambiado en nuestros días consiguiendo el cese del drenaje o incluso el cierre de la fístula.(3)</p>
Grados de gravedad / Estadiaje	<p>Existen diferentes sistemas de clasificación, el más preciso anatómicamente, y por tanto más útil clínicamente, es la clasificación de Parks.(5)</p> <p>Clasificación de Parks:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fístulas interesfintéricas. El trayecto atraviesa sólo el esfínter anal interno. Es la más frecuente.</li> <li>2. Fístulas transesfintéricas. El trayecto atraviesa ambos esfínteres.</li> <li>3. Fístulas supraesfintéricas. El trayecto atraviesa por encima del esfínter externo.</li> <li>4. Fístulas extraesfintéricas. El trayecto va por fuera de los esfínteres. (1)</li> </ol> <p>Además las fístulas pueden clasificarse según su extensión anatómica en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fístulas simples (debajo de la línea dentada), tienen una sola apertura externa, no son dolorosas, sin evidencia de fístula rectovaginal y sin evidencia de estenosis anorrectal.</li> <li>- Fístulas complejas (por encima de la línea dentada), puede tener múltiples aberturas, son fístulas con evidencia de absceso, y pueden estar asociadas con dolor, con la presencia de una fístula rectovaginal,</li> </ul>

	estenosis anorrectal o enfermedad rectal activa en la endoscopia.(3)(6)
Carga de la enfermedad*	<p>Las fístulas en pacientes con EC presentan una morbilidad considerable debido a la destrucción permanente del esfínter y del tejido perineal, siendo a menudo problemáticas, debido principalmente a las limitadas opciones de tratamiento disponibles. Estas fístulas a menudo causan deterioro en la calidad de vida para pacientes con EC, con graves consecuencias clínicas y psicológicas.(3) (6)</p> <p>En estudios internacionales se ha mostrado que pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) presentan mayor riesgo de discapacidad en comparación con la población general. Esta situación refleja el impacto de la EII sobre la calidad de vida y la productividad de una persona. Estudios han sugerido incluso que la discapacidad puede llegar a ser permanente, dado el compromiso significativo en varios aspectos de la vida de los pacientes. De acuerdo a la definición de discapacidad, ya sea laboral o global, su frecuencia en pacientes con EII ha sido descrita hasta en 34%, siendo más frecuente en pacientes con EC en comparación con el grupo con colitis ulcerosa(CU).(7)</p>

\* datos de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, discapacidad, necesidad de cuidador

### 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El enfoque de diagnóstico es crucial en el manejo de la EC perianal fistulizante, ya que los hallazgos influyen en la estrategia terapéutica.

El tratamiento de la afectación perianal en la enfermedad de Crohn debe perseguir un doble objetivo: por un lado aliviar la sintomatología y por otro prevenir las complicaciones.

Como norma general, el tratamiento ha de ser conservador siempre que sea posible, más si se tiene en cuenta que la historia natural de la EC lleva en muchas ocasiones a la curación espontánea de las lesiones perianales.

- Los colgajos y las fisuras suelen tener un curso benigno y raras veces precisarán un tratamiento quirúrgico; en el caso de las fisuras se han descrito tasas de curación superiores al 80%, aunque muchas veces con estenosis residual. También las fístulas pueden curar espontáneamente en cerca del 40% de los casos.
- Sin embargo, las úlceras profundas, las estenosis severas y las **fístulas complejas** suelen tener un pronóstico peor y un elevado porcentaje de pacientes precisarán en su evolución algún tipo de intervención quirúrgica.

En general, el curso de la enfermedad perianal es mucho más benigno cuando el recto no está afectado por la enfermedad inflamatoria.

También se debe destacar la importancia del tratamiento médico para conseguir un buen resultado de la cirugía de la enfermedad perianal, ya que no se debe intentar un tratamiento quirúrgico electivo sobre lesiones perianales asociadas a la EC sin haber conseguido antes que a nivel intestinal la enfermedad esté inactiva.(4)

Tratamiento médico

- **Metronidazol y/o ciprofloxacino**

Las series de casos no controladas son la única evidencia real para usar estos agentes en estos pacientes. Tomados en conjunto, los antibióticos son efectivos para mejorar los síntomas de la enfermedad, pero rara vez inducen la curación completa. La exacerbación es la que dictamina cuándo se suspenderán estos medicamentos. (6)

- **Azatioprina / mercaptopurina:** tampoco hay ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evalúen el efecto de la azatioprina o 6-mercaptopurina en el cierre de fístulas perianales. Los datos que avalan el uso de estos medicamentos provienen de un metaanálisis donde el cierre de la fístula se evaluó como una variable secundaria, además de series de casos no controlados. En este contexto, azatioprina y 6-mercaptopurina parecen ser efectivas tanto en el cierre como en el mantenimiento del cierre de fístulas perianales.(6)

- **Agentes anti-TNF**

La inducción y el mantenimiento de la remisión de las complicaciones fistulizantes de la EC (fístulas perianales, enterocutáneas y rectovaginales) constituyen otra firme indicación del tratamiento anti-TNF.

Las fístulas perianales simples no son, en general, indicación de tratamiento anti-TNF dada la buena respuesta al tratamiento con antibióticos, inmunomoduladores o cirugía local.

Sin embargo en la enfermedad perianal compleja el tratamiento anti-TNF puede considerarse una opción de **primera línea**.

Previo al inicio del tratamiento deben drenarse los abscesos y las cavidades sépticas si existieran. El empleo de sedales laxos de drenaje y el tratamiento antibiótico asociado mejoran los resultados.

En pacientes con remisión clínica mantenida solo debiera plantearse la retirada del fármaco biológico ante la resolución de la enfermedad perianal mediante prueba de imagen (preferiblemente RM pélvica), dada la persistencia de trayectos fistulosos activos aún en pacientes sin evidencia de enfermedad activa a la exploración.

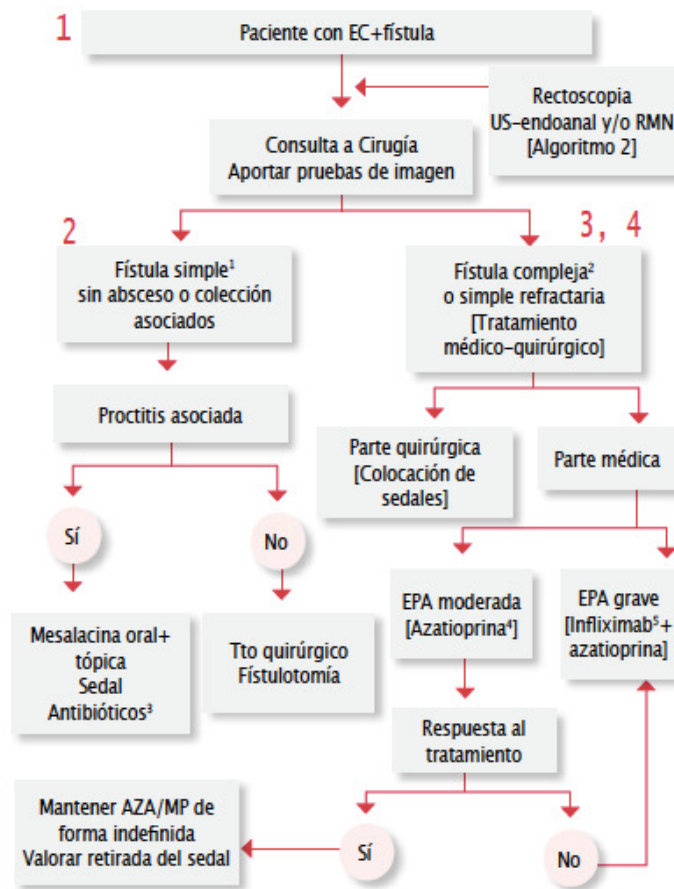
En este sentido se ha constatado la eficacia a largo plazo de este tratamiento con respuesta mantenida incluso a 3 años.(8)

**Infliximab (IFX)** fue el primer agente que demostró ser eficaz en un ECA para inducir el cierre de las fístulas perianales y para mantener esta respuesta más de 1 año.

Ante la recidiva, no respuesta o pérdida de respuesta a IFX, la primera opción como tratamiento de rescate es **adalimumab** a la dosis de 160 mg basal y 80 mg a los 15 días evaluando la respuesta a las 4 semanas(9) (6) (en ficha técnica no recogida indicación en caso de enfermedad de Crohn fistulizante).(10)

Actualmente existe la opción de realizar la inyección local en el orificio interno de la fístula y a lo largo del trayecto de la misma tras curetaje, de infliximab o adalimumab. El papel de las fibrinas biológicas y células madre está por establecer.

Ante el fracaso de todo lo anterior se hace necesaria una ileostomía transitoria para excluir el recto y coadyuvar al tratamiento médico. La no respuesta obligaría a plantear la amputación del recto con estoma definitivo. (11) (6)



<sup>1</sup>Fistulas simples: superficiales, intraesfinterianas, transesfinterianas bajas.  
<sup>2</sup>Fistulas complejas: transesfinterianas altas, supraesfinterianas y extraesfinterianas.  
<sup>3</sup>La toxicidad del metronidazol (especialmente la neuropatía periférica) puede ser un factor limitante. Algunos autores recomiendan comenzar con dosis bajas (250 mg/8 horas v.o.) y en ausencia de respuesta tras 6 semanas aumentar la dosis.  
<sup>4</sup>Alternativamente: mercaptopurina (1,5 mg/kg/día).  
<sup>5</sup>Ante la refractariedad o pérdida de respuesta a infliximab, antes de plantear un cambio a adalimumab, es prudente reevaluar con meticulosidad la región perianal con la finalidad de descartar la presencia de absceso asociado (en tal caso, se aconseja la colocación de sedal, al tiempo que se realiza revisión con anestesia).

Figura 1: Tomada de Del Val JH, Arce NM, Montón C, Serrano AL. (11)

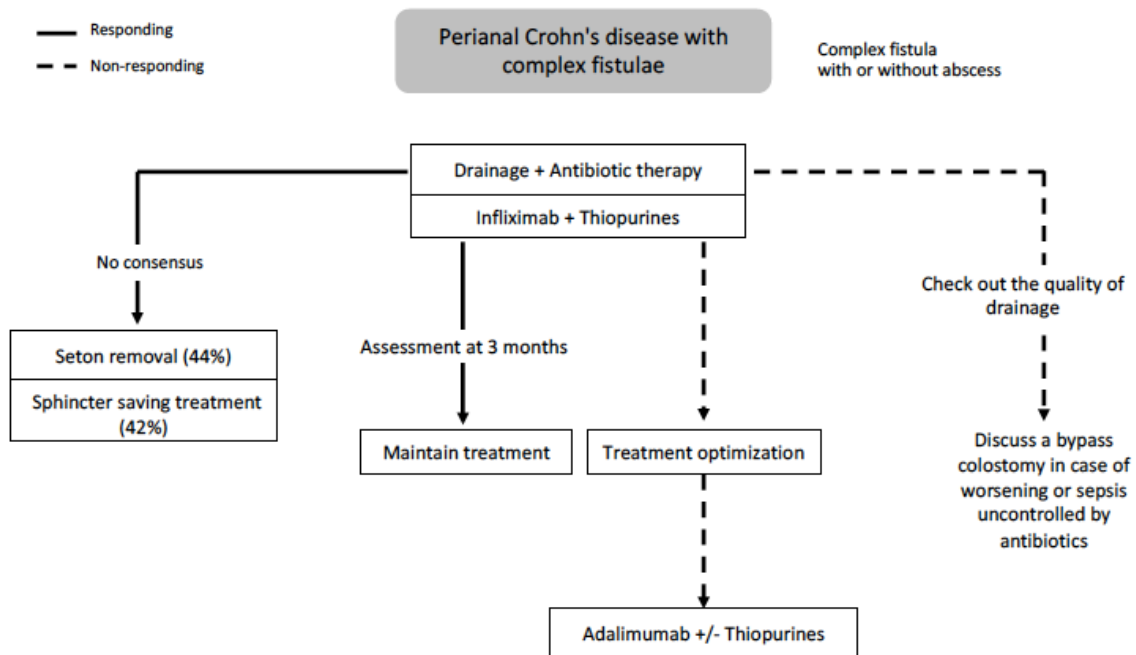


Figura 2 :Tomada de Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagège H, Hébuterne X. (12)

Si las fístulas son complejas y no hay proctitis o es limitada, el colgajo de avance mucoso, con exéresis y drenaje del trayecto fistuloso, es una buena opción con resultados satisfactorios entre el 60 y el 75%, pudiendo volverse a realizar en caso de fracaso; sin embargo, es preferible el empleo de sedales anudados laxamente para que actúen de drenaje en los casos de fístulas complejas sin proctitis. Pero lo habitual en estas fístulas es que exista afectación rectal, en cuyo caso el tratamiento de elección es el sedal de drenaje.

Se ha demostrado que la terapia biológica asociada a sedales presenta mejores resultados que si ambas se aplican por separado.

En los casos de sepsis perianal grave con fístulas complejas, los sedales de drenaje se colocan para evitar heridas perineales grandes, prevenir la extensión de los abscesos o fístulas y disminuir el dolor. Además, con ello se preserva la función esfinteriana y se mantiene la continencia anal.

Otra opción de cirugía mayor o radical es la lleostomía derivativa, primer paso a considerar ante una sepsis perianal grave, en casos de ulceraciones profundas recurrentes y en fístulas complejas o rectovaginales.

Con esta técnica se consiguen hasta el 80-90% de remisiones a corto plazo, pero un 70% acabarán en **proctectomía** por recurrencia de los síntomas a lo largo del tiempo y sólo entre un 10 y un 22% se reconstruirá la continuidad intestinal. Los mejores resultados se obtienen cuando el recto no está afectado y la EC intestinal permanece inactiva.(13)

La proctectomía puede presentar complicaciones por mala cicatrización y formación de sinus perineal en hasta el 25% de los pacientes.(14)

### 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.



Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares		
Nombre	Darvadstrocel (Alofisel)(15)	Cirugía (Proctectomía)
Presentación	Suspensión para perfusión 30.000 millones de células en 6 mL (5 millones células/ml).	Cirugía mayor o radical
Posología	Dosis única intralesional de 120 millones de células distribuidas en 4 viales.	-
Indicación aprobada en FT	Tratamiento de las fístulas perianales complejas en pacientes adultos con enfermedad de Crohn luminal leve o inactiva, cuando las fístulas no han respondido adecuadamente a al menos un tratamiento convencional o terapia biológica. Alofisel se debe utilizar tras el acondicionamiento de la fístula.	Extirpación quirúrgica del recto.
Efectos adversos	Las reacciones adversas observadas con más frecuencia fueron absceso anal y fístula así como dolor asociado al procedimiento y proctalgia.	Dehiscencia de heridas perineales y colecciones sacras.(16) Incontinencia sólida y líquida post cirugía.(17)
Utilización de recursos	Cirujano, anestesista, enfermería, quirófano	Cirujano, anestesista, enfermería, quirófano
Conveniencia	Administración quirófano	Quirófano.
Otras características diferenciales	Administración intralesional para tratamiento de un máximo de dos orificios internos y tres orificios externos.	Resección del área afectada.

#### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

##### 4.1 Mecanismo de acción.

Darvadstrocel contiene células madre adiposas expandidas que, una vez activadas, deterioran la proliferación de linfocitos y reducen la liberación de citoquinas proinflamatorias en los sitios de inflamación. Esta actividad inmunorreguladora reduce la inflamación y puede permitir que los tejidos alrededor del tracto de la fístula se curen.

##### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS: Autorizado, no comercializado	[19/07/18]
EMA: Opinión positiva.	[14/12/17]
EPAR	[04/04/18]
FDA:	[Fecha de aprobación]

##### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

- **Posología:** una dosis única de Alofisel® está constituida por 120 millones de células distribuidas en 4 viales. Cada vial contiene 30 millones de células en 6 ml de suspensión. El contenido completo de los 4 viales se debe administrar para el tratamiento de un máximo de dos orificios internos y tres orificios externos. Es decir, que con una dosis de 120 millones de células es posible tratar hasta tres trayectos fistulosos que se abran al área perianal.
- **Administración:** Para uso intralesional en una sala de cirugía bajo anestesia (general o regional). Conforme con las normas para el manejo de fístulas perianales complejas, es necesario caracterizar las fístulas del paciente antes del tratamiento. Dicha caracterización comprende un conocimiento profundo de su anatomía (cantidad de fístulas y orificios existentes), su topografía (extensión y relación con los esfínteres y otros músculos pélvicos) y las posibles complicaciones asociadas (como abscesos). Antes de programar la administración de Alofisel®, el cirujano debe asegurarse de que no haya abscesos y de que la enfermedad de la mucosa local sea **leve o esté inactiva**. En caso

de absceso, es necesario realizar incisión y drenaje; asimismo, se deben colocar setones, si corresponde, de acuerdo con la práctica quirúrgica habitual.

- **Preparación de la suspensión:**

a) Vuelva a suspender las células golpeando suavemente el fondo de los viales hasta obtener una suspensión homogénea, evitando la formación de burbujas. Cada vial se debe usar inmediatamente después de la resuspensión para evitar que las células vuelvan a sedimentar.

b) Retire el tapón al vial, coloque el vial boca abajo y aspire suavemente todo el contenido mediante una jeringa, con una aguja convencional de calibre no inferior a 22G.

c) Sustituya la aguja por una más larga, también de un calibre no inferior a 22G, para poder llegar a los lugares de inyección previstos. Se necesita una aguja para anestesia raquídea de aproximadamente 90 mm de longitud.

d) Una vez inyectadas las células de un vial, repita los pasos (a), (b) y (c) para cada uno de los viales de uno en uno.(15)

#### 4.4 Utilización en poblaciones especiales.

- **Pediatría:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de darvadstrocel en niños y adolescentes de 0 a 17 años. No se dispone de datos.
- **Mayores de 65 años:** Los datos sobre el uso de darvadstrocel en la población de edad avanzada son escasos, sin embargo, debido a la naturaleza celular de darvadstrocel y su vía de administración local, no se espera que el perfil riesgo/beneficio de darvadstrocel en los pacientes de edad avanzada difiera del observado en pacientes que no son de edad avanzada. Por ello, no es necesario ajustar la dosis a los pacientes de edad avanzada.
- **Insuficiencia renal y hepática:** No se dispone de datos sobre el uso de darvadstrocel en pacientes con insuficiencia renal o hepática, sin embargo, debido a la naturaleza celular de darvadstrocel y su vía de administración local, no se espera que el perfil riesgo/beneficio de darvadstrocel en los pacientes con insuficiencia renal o hepática difiera del observado en pacientes sin insuficiencia renal o hepática. Por ello, no es necesario ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal o hepática.(15)

#### 4.5 Farmacocinética.

El producto está indicado para inyección intralesional.

Debido a la naturaleza y al uso clínico previsto de darvadstrocel, no son aplicables los estudios convencionales de farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y eliminación).

Se realizaron varios estudios de biodistribución en modelos preclínicos con el objetivo de evaluar la persistencia de las expanded adipose stem cells (eASC) en el lugar de la inyección y su posible migración a otros tejidos, órganos o sistemas.

Después de la inyección perianal e intrarrectal de eASC humanas en ratones atímicos, hubo presencia de células en el recto y el yeyuno en el lugar de la inyección durante un mínimo de 14 días y fueron indetectables después de 3 meses. Las eASC no estaban presentes en ninguno de los tejidos analizados después de 3 ni de 6 meses.

### 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

#### 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

En fecha 19/02/2018 se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed con filtros de Clinical Trial para categoría de ensayos clínicos, utilizando como descriptor Cx601, obteniéndose un resultado: ensayo clínico fase III(18). Sin filtro de Clinical Trial encontramos otro estudio, que es el estudio de extensión(19) del ensayo anteriormente citado.

### 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla nº 1. Variables empleadas en los ensayos clínicos			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
<b>Variable principal</b>	Remisión combinada	Curación de las fístulas basales y ausencia de colecciones mayores de 2cm de las fístulas perianales en la semana 24.	Intermedia
<b>Variables secundarias</b>	Remisión clínica	Curación de las fístulas externas basales en la semana 24.	Intermedia
	Respuesta	Curación de al menos un 50% de las fístulas externas basales en la semana 24.	Intermedia
	PDAI	Perianal Disease Activity Index	Intermedia
	IBDQ	Quality of life, measured with the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire	Final
	CDAI	Crohn's Disease Activity Index	Intermedia
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
<b>Variable principal</b>	Eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento	Incluyendo EA relacionados con el tratamiento, EA serios, EA que requieren suspensión de tratamiento y muerte	Final

### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

#### Tabla 2. Resultados de eficacia:

**Referencia:** Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial.(18)

#### Breve descripción:

-Nº de pacientes: 212 pacientes fueron randomizados, 107 a darvadstrocel y 105 a placebo (en el análisis por protocolo 86 y 84).

-**Diseño:** Ensayo Fase III, doble-ciego, placebo controlado, multicéntrico, randomizado 1:1. Los pacientes fueron estratificados en función del tratamiento concomitante (anti-TNF, inmunomodulador, ambos o ninguno).

-**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Inyección única de darvadstrocel 120 millones de células vs 24ml de suero fisiológico.

-**Criterios de inclusión:** 1. Adultos mayores de 18 años. 2. Enfermedad luminal no activa o baja (CDAI < 220) con fístula perianal complicada (con origen interesfintérico, transesfintérico, extraesfintérico, o supraesfintérico; colecciones o fístula externa). 3. Fístula como máximo dos aperturas internas o tres externas, y haber supurado las seis semanas previas a la inclusión. 4. Refractarios a tratamiento previo de la fístula (con antibióticos, anti-TNF y/o inmunomodulador).

-**Criterios de exclusión:** 1. Pacientes con fístula vaginal. 2. Estenosis anal. 3. Proctitis activa grave. 4. Estomas, abscesos o colecciones >2cm que no pudieron drenarse correctamente en la visita de preparación. 5 Tratamiento previo con corticoides las cuatro semanas previas. 6 Pacientes sin tratamiento previo para fístulas incluyendo antibióticos y aquellos sometidos previamente a cirugía para la fístula activa, que no fuese drenaje o colocación de sedal.

-Pérdidas:

-Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar.

- **Cálculo de tamaño muestral:** El tamaño muestral fue calculado de forma que el estudio tuviera un poder del 80% para detectar una diferencia del 25% en la remisión combinada a un nivel alfa de 0,025 con una previsión de pérdidas del 20%.

#### Resultados

Variable evaluada en el estudio	Darvadstrocel N=107	Placebo N=105	Diferencia IC 97,5%	p
<b>Resultado principal</b>				
Remisión combinada semana 24. ITT	53 (50%)	36 (34%)	15,2% (0,2 a 30,3)	<b>0,024</b>
Remisión combinada semana 24. mITT N= 103 vs 101	53 (51%)	36 (36%)	15,8% (0,5 a 31,2)	<b>0,021</b>

<b>Resultados secundarios de interés(ITT)</b>				
Remisión clínica	57(53%)	43(41%)	12.3% IC 95% -1 a 25.7	0.064
Remisión clínica mITT	57(55%)	43(43%)	12,8% IC 95% -0,8 a 26,4	0,057
Respuesta	71(66%)	56(53%)	13% IC95% -0.1 a 26.1	0.054
Respuesta mITT	71(68.9%)	56(55.4%)	13.5% IC95% 0.3 a 26.7	<b>0,045</b>
Puntuación PDAI semana 24	4,4 (3-6)	5,1 (3-9)	-0,8 (-1,8 a 0,2)	0,101
Puntuación CDAI semana 24	92,5	94,1	1,8 (-16 a 19,7)	0,839
Puntuación IBDQ semana 24	178,3	174,7	0,3 (-6,6 a 7,3)	0,923
<b>Resultados por subgrupos (remisión combinada)</b>			<b>Diferencia IC 95%</b>	
- Tratamiento concomitante con anti-TNF + inmunomodulador	18/27 (67%)	14/30 (47%)	20% (-5,2 a 45,2)	0,12
- Tratamiento concomitante con anti-TNF	17/36 (47%)	12/32 (38%)	9,7% (-13,7 a 33,1)	0,42
- Tratamiento concomitante con inmunomodulador	5/16 (31%)	6/20 (30%)	1,5% (-29,1 a 31,6)	0,93
- Sin tratamiento concomitante	13/24 (54%)	4/19 (21%)	33,1% (6 a 60,2)	<b>0,027</b>
Otros resultados:				
Mediana tiempo remisión clínica	6.7 semanas, IC95% 6.4–11.9	14.6 semanas, IC95% 11.9–22.9	HR 0.57, 95% CI 0.41–0.79	
Mediana tiempo respuesta	6,3 semanas, IC95% 6-6,6	11,7semanas, IC95% 6,7-12,9	HR 0.59, 95% CI 0.43–0.81	

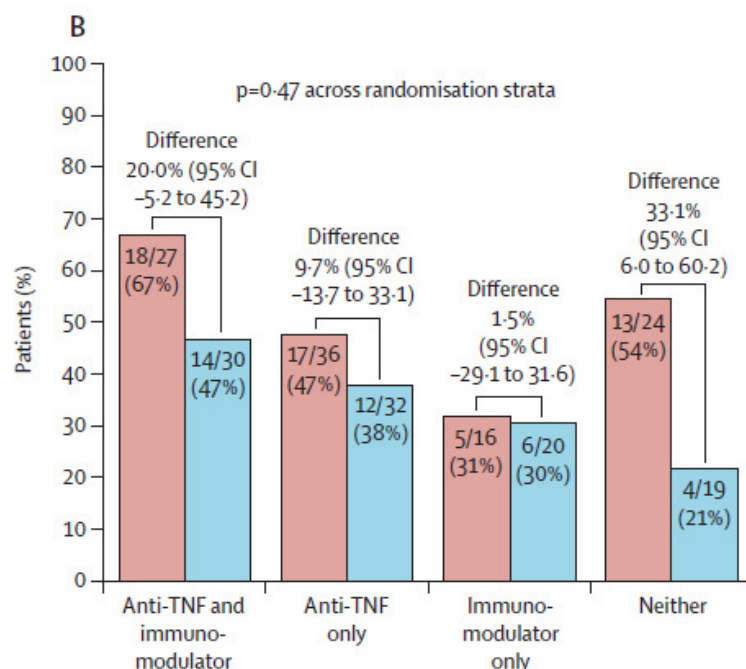
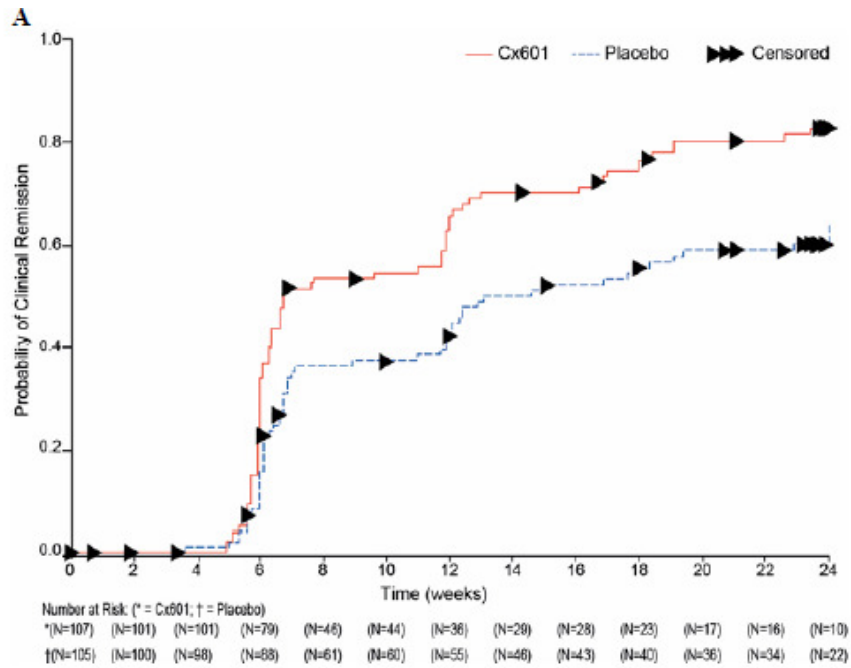
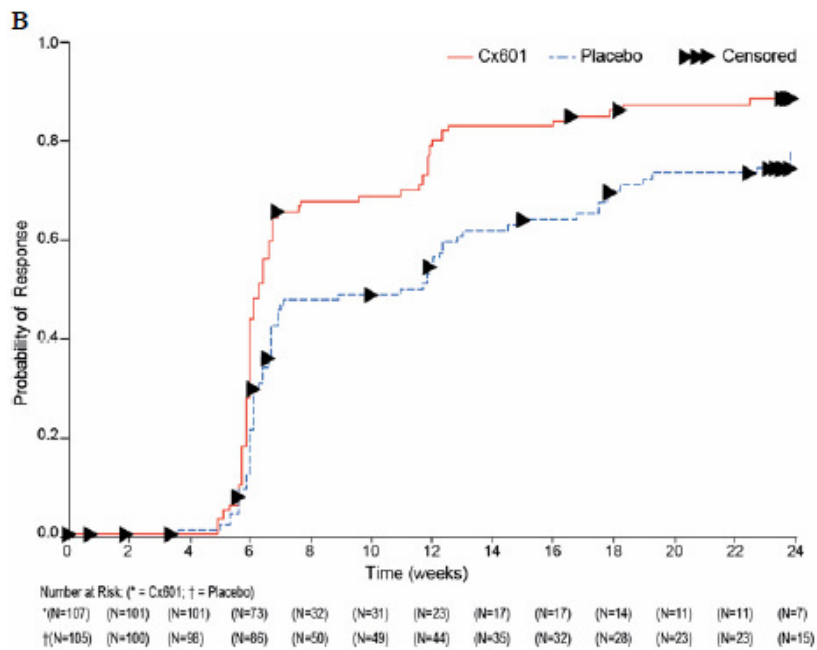


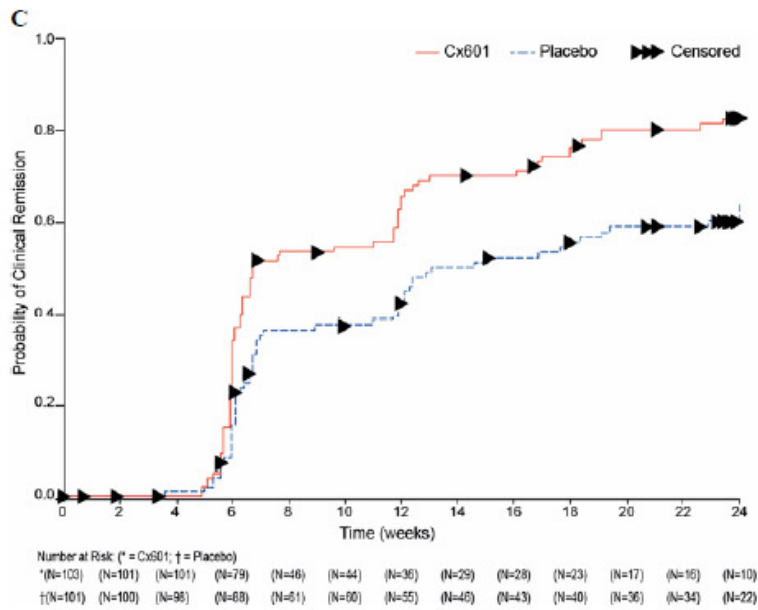
Figura tomada de Panes et al. Lancet Septiembre 2016; 388: 1281-90 (18)



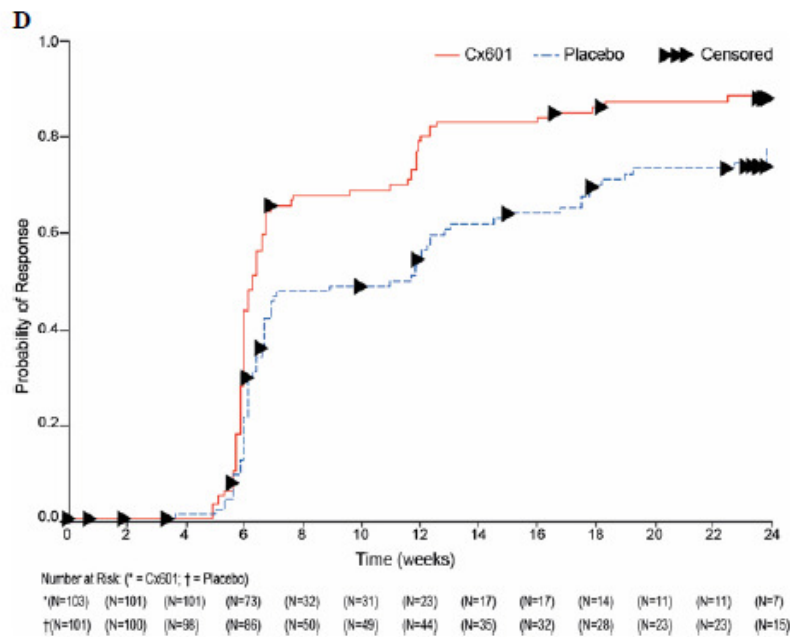
**A:** Remisión clínica ITT



**B:** Respuesta ITT



C: Remisión clínica ITTm



D: Respuesta ITTm

Curvas tomadas de apéndice de Panes et al. Lancet Septiembre 2016; 388: 1281-90 (18)

<b>Tabla 3. Resultados de eficacia:</b>				
<b>Referencia: Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease(19)</b>				
Se trata de un estudio de extensión de la tabla 2, midiendo la variable principal a las 52 semanas.				
<b>Resultados</b>				
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Darvadstrocel N=103</b>	<b>Placebo N=101</b>	<b>Diferencia IC 97,5%</b>	<b>p</b>
<b>Resultado principal</b> Remisión combinada semana 52. mITT N=103 vs 101	61 (59,2%)	42 (41,6%)	17,6% (4,1 a 31,1)	<b>0,013</b>

Remisión combinada semana 52. PP N= 99 vs 95	59 (59,6%)	40 (42,1%)	17,5% (3,6 a 31,3)	<b>0,015</b>
<b>Resultados secundarios</b>				
Remisión clínica semana 52 mITT	61(59,2%)	42(41,6%)	17,6%(4,1 a 31,1)	<b>0,013</b>
Remisión clínica en semana 52 PP	59(59,6%)	40(42,1%)	17,5%(3,6 a 31,3)	<b>0,015</b>
Respuesta en semana 52 mITT	68(66%)	56(55,4%)	10,6%(-2,8 a 23,9)	0,128
Respuesta en semana 52 PP	66(66,9%)	53(55,8%)	10,9%(-2,8 a 24,5)	0,120
-Puntuación PDAI semana 52	4,4	5,0	-0,7 (-1,7 a 0,3)	0,186
-Puntuación CDAI semana 52	97,4	99,2	1,3 (-19,6 a 22,1)	0,906
-Puntuación IBDQ semana 52	176,1	172,7	0,7 (-6,7 a 8,2)	0,932

### 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

#### A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Se trata de un ensayo Fase III, doble-ciego, placebo controlado, multicéntrico, randomizado 1:1 para recibir darvadstrocel o placebo.

- Los pacientes estaban enmascarados para el radiólogo y digestivo (que evalúan la respuesta) pero no para el cirujano, debido al aspecto diferente entre el fármaco y placebo.
- La randomización fue llevada a cabo mediante una lista de randomización realizada informáticamente tras la primera visita.
- Los resultados de la variable principal (remisión) fueron evaluados por los investigadores del estudio, ciegos para la asignación de tratamiento.
- Los grupos preestablecidos son estratificados en función del tratamiento concomitante recibido.
- El análisis de la variable principal fue realizado por intención de tratar e intención de tratar modificado.

Appendix  
 Table S1. Patient characteristics (mITT population).

Variable	Cx601 (N=103)	Placebo (N=101)
Age (years)	38.9 (13.1)	37.7 (13.3)
Men	57 (55.3%)	53 (52.5%)
Ethnic origin		
Caucasian	96 (93.2%)	92 (91.1%)
Black	4 (3.9%)	1 (1.0%)
Other	0	1 (1.0%)
Missing	3 (2.9%)	7 (6.9%)
Weight (kg)	73.3 (14.4)	71.2 (14.9)
CD duration (years)	11.8 (9.8)	11.4 (9.0)
Prior CD medication in last six months		
Antibiotics	78 (75.7%)	72 (71.3%)
Immunomodulators	87 (84.5%)	73 (72.3%)
Anti-TNF	80 (77.7%)	82 (81.2%)
Concomitant CD medication (stratification factor)		
Anti-TNF	36 (35.0%)	32 (31.7%)
Immunomodulators	16 (15.5%)	20 (19.8%)
Anti-TNF + immunomodulators	27 (26.2%)	30 (29.7%)
Neither	24 (23.3%)	19 (18.8%)
Perianal Crohn's Disease Activity Index*	6.7 (2.5)	6.5 (2.8)
Fistula internal openings		
0	0	1 (1.0%)
1	82 (79.6%)	89 (88.1%)
2	21 (20.4%)	11 (10.9%)
Fistula external openings		
1	58 (56.3%)	72 (71.3%)
2	37 (35.9%)	25 (24.8%)
≥2	8 (7.8%)	4 (4.0%)
Crohn's Disease Activity Index <sup>†</sup>	87.8 (48.3)	93.3 (55.0)
Inflammatory Bowel Disease Questionnaire <sup>‡</sup>	173.5 (31.6)	169.4 (36.1)
C reactive protein (mg/L)	8.0 (11.8)	6.8 (10.9)
Haemoglobin (mmol/L)	8.3 (0.8)	8.4 (0.8)

Data are n (%) or mean (SD).

CD=Crohn's disease. Cx601=allogeneic, expanded, adipose-derived stem cells. TNF=tumour necrosis factor.

\*Scores for Perianal Crohn's Disease Activity Index can range from 0 to 20; higher scores indicate more severe disease.

<sup>†</sup>Scores for Crohn's Disease Activity Index can range from 0 to 600; higher scores indicate more severe disease.

<sup>‡</sup>Scores for Inflammatory Bowel Disease Questionnaire can range from 32 to 224; higher scores indicate better quality of life.

Figura 3: Características de los pacientes extraída del apéndice de Panes et al. Lancet Septiembre 2016; 388: 1281-90 (20)

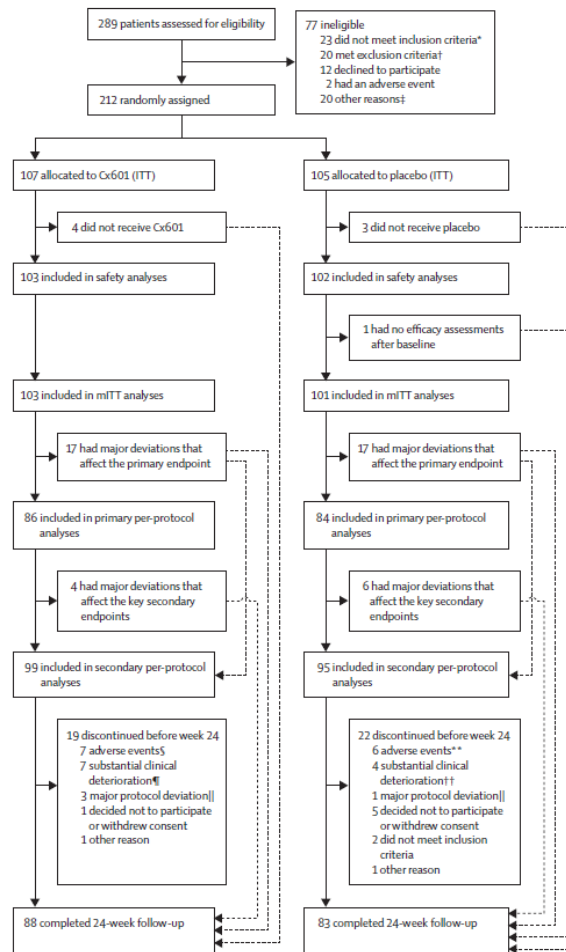


Figura 4: Tomada de Panes et al. Lancet Septiembre 2016; 388: 1281-90 (18)

Tabla 5.2.b.1 Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane) Evaluaciones del riesgo de sesgo			
Item	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
<b>Sesgo de selección</b>			
Generación de la secuencia de aleatorización	"Patients were randomly assigned (1:1) by a centrally located computer-generated randomisation list to Cx601 or placebo after the fistula preparation visit"		Bajo
Ocultación de la asignación	"Treatments were assigned using a pre-established randomisation list generated by the Department of Biostatistics, Linical (Madrid, Spain)"		Bajo
<b>Sesgo de realización</b>			
Cegamiento de los participantes y del personal	"Masking of treatments was not possible because the cell suspension was clearly different to saline solution (ie, placebo). The double-blind study design was maintain by the treatment being administered by an unmasked surgeon, and a masked gastroenterologist and radiologist both assessing the therapeutic effect"	Dado que el cirujano no interviene en la valoración de la eficacia, solo en su administración, el riesgo parece ser bajo.	Poco claro
<b>Sesgo de detección</b>			
Cegamiento de los evaluadores	"Masked gastroenterologist and radiologist both assessing the therapeutic effect"		Bajo
Cegamiento de los		No se hace	



evaluadores del resultado		referencia	
<b>Sesgo de desgaste</b>			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Figure 1: Trial profile	De 107 pacientes en el brazo de tratamiento 4 no recibieron el fármaco. En el grupo de placebo de 103 hubo 3 que no recibieron tratamiento	Bajo
<b>Sesgo de notificación</b>			
Notificación selectiva de resultados		Se presentan todos los resultados	Bajo
<b>Otros sesgos</b>			

#### B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Se aplica el cuestionario y la escala de valoración descritos en las instrucciones.

- No existen alternativas terapéuticas farmacológicas en pacientes que no responden al tratamiento estándar con anti-TNF y/o antibióticos en combinación o no con inmunosupresores. Por tanto el comparador puede ser adecuado.
- El tiempo de evaluación de 24 semanas parece adecuado, aunque en la eficacia de los tratamientos con anti-TNF se valora también el tratamiento a las 52 semanas. En el estudio de extensión se valora la eficacia en 52 semanas, por lo que se considerada adecuado.
- Desconocemos la pauta o dosis de anti-TNF utilizados. Niveles elevados de anti-TNF en sangre se han relacionado con una mayor respuesta terapéutica y curación de mucosas y fístulas. Por tanto no podemos descartar que el grupo de tratamiento presentara mayores dosis de anti-TNF y tengan una mejor curación de la fístula.
- En cuanto la variable principal parece adecuada para medir el efecto farmacológico.
- La población puede diferir ligeramente a la de los hospitales, ya que los pacientes que presentan este tipo de fístulas suelen recibir tratamiento anti-TNF, mientras que en este estudio solo el 61% recibían anti-TNF.

#### C. Relevancia clínica de los resultados

##### C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

Según los resultados el porcentaje de pacientes que alcanzan la variable principal (remisión combinada) es del 50% en el grupo de darvadstrocel frente al 34% en el grupo de placebo con una diferencia del 15,2% (IC 97,5% 0,2 a 30,3).

<i>Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial (16)</i>					
Remisión Darvadstrocel 24 semanas(%)	Remisión Placebo 24 semanas(%)	RR (IC 95%)	RRR (IC95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
53/107 (49,5%)	36/105 (34,3%)	0,69 (0,5 a 0,96)	31% (4 a 51%)	15,2% (2,1% a 28,4%)	7 (4 a 48)

*Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal  
 Fistulas in Patients With Crohn's Disease(19)*

Remisión Darvadstrocel 52 semanas (%)	Remisión Placebo 52 semanas (%)	RR (IC 95%)	RRR (IC95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
61/103 (59,2%)	42/101 (41,6%)	1,42 (1,08 a 1,89)	42,4% (7,5% a 88,7%)	17,6% (4,1% a 31,1%)	6 (4 a 25)

Según la IOIBD (International Organization for Study of Inflammatory Bowel Disease) “los deltas cuyas diferencias absolutas sean 10-15% (control vs tratamiento) con respecto a la remisión clínica y endoscópica, se consideran clínicamente significativas”.

Por otro lado, en los **subgrupos** solo aquel en el que los pacientes no recibían tratamiento demostró diferencias estadísticamente significativas y resultados por encima del 25%. Aunque la comparación entre los subgrupos no encontró diferencias entre ellos (p=0,47).

*En los ensayos en que se estudió el impacto de los niveles de infliximab en la curación de fístulas se establece un 42-48% de curación y cierre de fístula en los pacientes con niveles superiores a 10mcg/ml y del 25% en pacientes por debajo de ese nivel. Por lo que los efectos son similares a aquellos con niveles óptimos de anti-TNF, los cuales no conocemos en este estudio, aunque en el estudio de darvadstrocel serían pacientes refractarios a anti-TNF. Además la combinación medico-quirúrgica presenta mayores tasas de curación respecto al tratamiento de infliximab solo (diferencia 17,1% tasa de respuesta p=0,014). (21)*

Pequeños estudios no controlados de administración de infliximab local en las fístulas mostraron tasas de respuesta del 40% al 100% y de respuesta completa del 36% al 75%.(22)

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

**No procede**

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

**No procede**

**5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas**

Para medir la variable principal se utilizaron criterios clínicos y confirmación por resonancia magnética nuclear, definiéndose como curación de fístula el cierre de todas las fístulas externas y la ausencia de colecciones mayores de 2cm. Estos criterios son similares a los utilizados en diferentes estudios(23) (24) (25)

Además se utilizaron test validados para medir la enfermedad de Crohn (CDAI) y enfermedad perianal (PDAI) y su calidad de vida (IBDQ).

El documento de consenso europeo sobre Enfermedad de Crohn para el diagnóstico de enfermedad perianal (fístula) dice “Contrast-enhanced pelvic magnetic resonance imaging (MRI) is considered the initial procedure for the assessment of perianal fistulising CD” apoyando por tanto el diagnóstico basado en resonancia magnética.

Además se utilizaron test validados para medir la enfermedad de Crohn (CDAI) y enfermedad perianal (PDAI) y su calidad de vida (IBDQ).

**5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones .**

**No procede**

### 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

No procede

### 5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

#### 5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

No procede

#### 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

No procede

### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

#### 5.4.1 Guías de Práctica clínica

Dada la reciente aprobación del fármaco no se encuentra en las guías de práctica clínica.

En cuanto a los tratamientos estándar para el tratamiento de la enfermedad perianal el documento de consenso europeo sobre Enfermedad de Crohn recomienda “*Symptomatic simple perianal fistulae require treatment. Seton placement in combination with antibiotics (metronidazole and/or ciprofloxacin) is the preferred strategy [EL3]. In recurrent refractory simple fistulising disease not responding to antibiotics, thiopurines or anti-TNFs can be used as second line therapy*”. Por tanto se plantea colocación un seton menor junto con antibióticos como la primera línea de tratamiento, y los inmunomoduladores en casos refractarios.

Para las fístulas complejas las recomendaciones son las siguientes: “*In complex perianal fistulising disease infliximab [EL1] or adalimumab [EL2] can be used as first line therapy following adequate surgical drainage if indicated. A combination of ciprofloxacin and anti-TNF improves short term outcomes [EL1]. To enhance the effect of anti-TNF in complex fistulising disease, combination of anti-TNF treatment with thiopurines may be considered.*

*Patients refractory to medical treatment should be considered for a diverting ostomy, with proctectomy as the last resort*”.(6)

#### 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

El comité reitera su opinión de que darvadstrocel muestra solo una ganancia modesta en eficacia clínica en comparación con placebo.

Los datos sobre la efectividad clínica solo están disponibles para 1 año, por lo que la duración del beneficio es incierta.

El comité concluye que el beneficio clínico para los pacientes en el NHS no se conoce. Las estimaciones de costo-efectividad también son altamente inciertas, lo que refleja la incertidumbre acerca de cuánto tiempo durará el beneficio del tratamiento y el método de extrapolación más apropiado para el tiempo de remisión y particularmente el tiempo de recaída después de la remisión.

Teniendo en cuenta todas las incertidumbres, el comité concluye que darvadstrocel no es rentable clínicamente ni coste efectivo, no pudiéndose recomendar su uso de rutina.(26)

### 5.4.3 Opiniones de expertos

### 5.4.4 Otras fuentes.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

En fecha 19/02/2018 se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed con filtros de Clinical Trial para categoría de ensayos clínicos, utilizando como descriptor Cx601, obteniéndose un resultado: ensayo clínico fase III(18). Sin filtro de Clinical Trial encontramos otro estudio, que es el estudio de extensión(19) del ensayo anteriormente citado.

### 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son proctalgia, absceso anal y nasofaringitis y los más graves abscesos anales (9% vs 7%).

El 17% de pacientes en el grupo Cx601 versus 29% en el grupo placebo experimentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron el absceso anal y la proctalgia.

La mayoría de los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron de intensidad leve o moderada. El 5% de los pacientes en el grupo Cx601 y 6% en el grupo de placebo se retiraron del estudio debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento.

El 17% de los pacientes en el grupo Cx601 versus 14% en el grupo placebo experimentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento graves, siendo el más común el absceso anal (Cx601 9% versus placebo 7%).

El 5% de los pacientes en el grupo Cx601 versus 7% en el grupo placebo experimentaron un evento adverso relacionado con el tratamiento.

El 5% de los pacientes en cada grupo tenían como evento adverso grave relacionado con el tratamiento el absceso anal. No se produjeron muertes durante el estudio.

El LHH obtenido de los eventos relacionados con el tratamiento fue de:  $NNH=8,3 \rightarrow NNT=8 \rightarrow LHH = 1.041$ . Por lo que, por cada paciente que consiga la remisión con darvadstrocel un paciente experimentará algún evento adverso relacionado con éste.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco darvadstrocel en fístulas perianales refractarias en EC. Entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos siguientes:

**Tabla 6.1 b**

**Referencia: Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fi stulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial.(18)**

Breve descripción del ensayo y diseño

Nº de pacientes: 212 pacientes fueron randomizados, 107 a darvadstrocel y 105 a placebo (en el análisis por protocolo 86 y 84).

#### Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Darvadstrocel (103)	Placebo(102)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	NNH o NND (IC 95%)

Eventos adversos globales	68 (66%)	66 (65%)	1,3% (IC95: -11,7% a 14,3%)	
Efectos adversos >5% de los pacientes:				
Proctalgia	13 (13%)	11 (11%)	1,8% (IC95: -7% a 10,6%)	
Absceso anal	12 (12%)	13 (13%)	-1,1% (IC95: -10,1% a 7,9%)	
Nasofaringitis	10 (10%)	5 (5%)	4,8% (IC95: -2,3% a 11,9%)	
Diarrea	7 (7%)	3 (3%)	3,9% (IC95: -2% a 9,7%)	
Dolor abdominal	4 (4%)	6 (6%)	-2% (IC95: -7,9% a 3,9%)	
Fístula †	3 (3%)	6 (6%)	-3% (IC95: -8,6% a 3,6%)	
Eventos adversos relacionados con el tratamiento	18 (17%)	30 (29%)	-11,9% (IC95: -23,4% a -0,4%)	NNH=8,3 → NNT8 → LHH=1.041
Efectos adversos >2% de los pacientes:				
Absceso anal	6 (6%)	9 (9%)	-3% (IC95: -10,1% a 4,1%)	
Proctalgia	5 (5%)	9 (9%)	-4% (IC95: -10,9% a 2,9%)	
Dolor de procedimiento	1 (1%)	2 (2%)	-1% (IC95: -4,3% a 2,3%)	
Descarga de fístula ‡	1 (1%)	2 (2%)	-1% (IC95: -4,3% a 2,3%)	
Induración 0 2 (2%)	0	2 (2%)	-2% (IC95: -4,7% a 0,7%)	
Efectos adversos graves	18 (17%)	14 (14%)	3,8% (IC95: -6,2% a 13,7%)	
Efectos adversos graves en >2% pacientes → absceso anal	9(9%)	7(7%)	1,9% (IC95: -5,5% a 9,2%)	

**Tabla 6.1.b**

Referencia: Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease(17)

Breve descripción del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:

Se trata de un estudio de extensión de la tabla 2, midiendo la variable principal a las 52 semanas.

**Resultados de seguridad**

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Darvadstrocel N (103)	Placebo N (102)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	NNH o NND (IC 95%)
Eventos globales	76,7% ( 79)	72,5% (74)	4,2% (IC95: -7,8% a 16,1%)	
Efectos adversos >5% de los pacientes:				DIFERENCIAS NO SIGNIFICATIVAS
Absceso anal/fístula	33%(34)	29,4% (30)	3,6% (IC95: -9,1% a 16,3%)	
Proctalgia	14,6%(15)	11,8% (12)	2,8% (IC95: -6,4% a 12%)	
Nasofaringitis	10,7%(11)	4,9% (5)	5,8% (IC95: -1,5% a 13,1%)	
Diarrea	8,7%(9)	2,9%(3)	5,8% (IC95%: -0,6% a 12,2%)	
Pirexia	5,8%(6)	4,9%(5)	0,9% (IC95%: -5,2% a 7,1%)	
Artralgia	5,8%(6)	3,9%(4)	1,9% (IC95%: -4% a 7,8%)	
Dolor abdominal	4,9%(5)	6,9%(7)	-2% (IC95%: -8,4% a 4,4%)	
Reactivación EC	3,9%(4)	7,8%(8)	-4% (IC95%: -10,4% a 2,5%)	
Eventos adversos relacionados con el tratamiento	20,4%(21)	26,5%(27)	-6,1% (IC95%: -17,7% a 5,5%)	
Efectos adversos >2% de los pacientes:				
Absceso anal/fístula	12,6%(13)	15,7%(16)	-3,1% (IC95: -12,6% a 6,5%)	
Proctalgia	4,9%(5)	7,8%(8)	-3% (IC95%: -9,7% a 3,7%)	
Dolor durante procedimiento	1%(1)	2%(2)	-1% (IC95%: -4,3% a 2,3%)	
Induración	0%	2%(2)	-2% (IC95%: -4,7% a 0,7%)	
Eventos adversos graves	24,3%(25)	20,6%(21)	3,7% (IC95%: -7,7% a 15,1%)	
Efectos adversos graves en >2% pacientes				
Absceso anal/fístula	15,5%(16)	9,8%(10)	5,7% (IC95%: -3,3% a 14,8%)	
Reactivación EC	0%	2,9%(3)	-2,9% (IC95%: -6,2% a 0,3%)	

**6.2 Ensayos Clínicos comparativos.**

No disponible

**6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad**

No disponible

**6.4 Precauciones de empleo en casos especiales**

- **Pediatría:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de darvadstrocel en niños y adolescentes de 0 a 17 años. No se dispone de datos.

- **Fertilidad, embarazo y lactancia**
  - Embarazo: No hay datos relativos al uso de darvadstrocel en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios en animales en términos de toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar darvadstrocel durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.
  - Lactancia: Como medida de precaución, no se recomienda utilizar darvadstrocel durante la lactancia.
  - Fertilidad: No se dispone de datos.
- **Mayores de 65 años:** Los datos sobre el uso de darvadstrocel en la población de edad avanzada son escasos, sin embargo, debido a la naturaleza celular de darvadstrocel y su vía de administración local, no se espera que el perfil riesgo/beneficio de darvadstrocel en los pacientes de edad avanzada difiera del observado en pacientes que no son de edad avanzada. Por ello, no es necesario ajustar la dosis a los pacientes de edad avanzada.
- **Insuficiencia renal y hepática:** No se dispone de datos sobre el uso de darvadstrocel en pacientes con insuficiencia renal o hepática, sin embargo, debido a la naturaleza celular de darvadstrocel y su vía de administración local, no se espera que el perfil riesgo/beneficio de darvadstrocel en los pacientes con insuficiencia renal o hepática difiera del observado en pacientes sin insuficiencia renal o hepática. Por ello, no es necesario ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal o hepática
- **Contraindicaciones**
  - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o al suero bovino.
- **Interacción con otros medicamentos**
  - No se han realizado estudios de interacciones *in vivo*. Los estudios de interacciones *in vitro* han mostrado que la viabilidad celular y la función inmunomoduladora de Alofisel® no se ven afectadas por la presencia de concentraciones clínicamente relevantes de tratamientos convencionales para la enfermedad de Crohn (infiximab, metotrexato y azatioprina). No se recomienda el uso de colorantes, ni de anestesia local porque se desconoce el efecto que ejercen sobre las células inyectadas.
- **Advertencias y precauciones:**
  - Alofisel® puede contener pequeñas cantidades de bencilpenicilina y estreptomina, lo cual se debe tener en cuenta en los pacientes con hipersensibilidad aguda conocida (antecedentes de reacciones anafilácticas) a estas clases de compuestos.
  - No se recomienda la anestesia local porque se desconoce el efecto de los anestésicos locales sobre las células inyectadas.
  - No está permitido el uso de peróxido de hidrógeno, azul de metileno, soluciones de yodo ni soluciones hipertónicas de glucosa a través de los trayectos fistulosos, ni antes, ni durante, ni después de la administración de Alofisel®, ya que podría verse afectada la viabilidad de las células y, por tanto, la efectividad del tratamiento.
  - Alofisel® está indicado solo para inyección intralesional. No debe administrarse con una aguja de calibre inferior a 22G. Las agujas de calibre más pequeño pueden causar la disrupción celular durante la inyección, reducir la viabilidad celular y, por tanto, afectar a la eficacia del tratamiento.
  - Dado que Alofisel® es un tratamiento con células madre vivas, no se puede esterilizar y, por consiguiente, podría contener material biológico potencialmente infectado, aunque el riesgo se considera bajo y controlado en la fabricación. Se debe hacer un seguimiento de los pacientes a fin de detectar posibles signos de infección después de la administración.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Actualmente Darvadstrocel se encuentra autorizado pero no comercializado en España, por lo que los datos económicos utilizados para este análisis han sido obtenidos de datos publicados en el último informe NICE.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Medicamento	
	Darvadstrocel (Alofisel) Presentación: vial 30 millones de células/6mL	Cirugía (Proctectomía)
<b>Precio unitario (PVL+IVA) *</b>	15.469,65 € por vial *	----
<b>Posología</b>	Dosis única intralesional de 120 millones de células (4 viales).	----
<b>Coste día</b>	61.878,60 € (Dosis única)	----
<b>Coste tratamiento completo o tratamiento/año</b>	61.878,60 € (Dosis única)	11.405 € **
<b>Costes directos asociados **</b>	Cirujano, anestesista, enfermería, disponibilidad de quirófano → no calculado	Cirujano, anestesista, enfermería, disponibilidad de quirófano → no calculado
<b>Coste global *** o coste global tratamiento/año</b>	61.878,60 €	11.405 € **
<b>Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia</b>	+50.473,6 €	REFERENCIA

\* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...). Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas, precios de acuerdo marco, concurso centralizado, etc.  
 \*\*Costes directos asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo otros medicamentos adicionales requeridos, pruebas de monitorización y laboratorio, pruebas de cribado (farmacogenética, biomarcadores...), material de infusión o manejo de complicaciones. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes.  
 \*\*\*Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados.  
 \*\*\*\*Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado.  
 \* Precio obtenido del informe NICE publicado en Oct.2018 (se realiza conversión: 1£=1,15 €).  
 \*\*Dato obtenido de Gest y Eval Cost Sanit 2013;14(1):129-45 para hemicolectomías en España.(27)

### 7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

Se dispone de un informe de evaluación farmacoeconómica de darvadstrocel vs cirugía elaborado por NICE para determinar su financiación/inclusión por el NHS.

NICE (Oct 2018). Resultados del análisis coste efectividad.(24)			
	Incrementos		Coste efectividad incremental
	Coste por paciente*	AVACs por paciente	Coste por AVAC ganado*
Resultados del análisis coste efectividad con correcciones y enmiendas identificadas por el ERG	27.574,7 €	1,01	<b>26.652,4€ /AVAC**</b>
Usando misma utilidad (0,865) para remisión de una fístula sintomática crónica leve y para una cirugía exitosa de proctectomía	--	--	73.279,15 €/AVAC
Usando curva gamma para extrapolación de la remisión.	--	--	164.600,65 €/AVAC

\*Aplicando el valor de conversión de 1 libra = 1,15 €  
 \*\* La tasa de descuento del caso era del 3.5% para ambos costes y AVAC y el horizonte temporal de 60 años.

### 7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Referencia ADMIRE-CD (16)	Principal	Remisión combinada a 24 semanas	Cirugía	7 (4 a 48)	50.473,6 €	353.315,2 € (201.894,4 € a 2.422.732,8 €)
Referencia: <b>Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease</b> (17)	Principal	Remisión combinada a 52 semanas	Cirugía	6 (4 a 25)	50.473,6 €	302.841,6 € (201.894,4 € a 1.261.840 €)

Los datos de eficacia se extraen del NNT calculado en el apartado 5.2 b C1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1

#### Interpretación:

Según los datos del estudio ADMIRE-CD y el coste incremental del tratamiento respecto a cirugía, por cada paciente adicional que alcance remisión clínica en semana 24 el coste adicional estimado será de 353.315,2 €, aunque también es compatible con un CEI entre 201.894,4 € a 2.422.732,8 €. Del estudio de extensión se obtiene que por cada paciente adicional que se mantenga en remisión clínica en semana 52, el coste adicional estimado es de 302.841,6 €, compatible con un CEI entre 201.894,4 € a 1.261.840 €.

### 7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en Andalucía, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
1-2	353.315,2 € (CEI 24 semanas)	7	353.315,2 € 706.630,4 €	0,14-0,28
1-2	302.841,6 € (CEI 52 semanas)	6	302.841,6 € 605.683,2 €	0,16-0,33

#### Interpretación.

Partiendo de la población de referencia de un hospital de tercer nivel como el Hospital Universitario Virgen Macarena (481.296 pacientes en 2015), estimamos el nº de pacientes con enfermedad de Crohn que serían atendidos.

Suponiendo que la incidencia de la enfermedad es de 7,5 casos por cada 100.000 habitantes/año (28), obtendríamos 36 casos de EC por año. De éstos se estima según algunos estudios que el 20% tendrá enfermedad de Crohn con fístulas perianales (29), quedándonos con 7,2 pacientes. De éstos entre un 10 y un 20% serán candidatos a proctectomía por falta de respuesta a tratamiento previo(4), obteniendo un total de 0,72-1,44→1-2 pacientes.

Se estima por tanto que durante un año serán tratados un total de 1-2 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital, tomando el CEI a las 24 semanas, será de entre 353.315,2 € y 706.630,4 €. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio durante el periodo de un año será de 0,14-0,28.



Si tomamos el CEI a 52 semanas obtendríamos un coste anual adicional para el hospital entre 302.841,6 € y 605.683,2 €. Siendo el número estimado de pacientes que obtendrán beneficio durante el periodo de un año será de 0,16-033.

#### 7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

#### 7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
13-25	353.315,2 € (CEI 24 semanas)	7	4.593.097,6 € 8.832.880 €	1,8 a 3,6
13-25	302.841,6 € (CEI 52 semanas)	6	3.936.940,8 € 7.571.040 €	2,2 a 4,2

Interpretación.

Partiendo de una población en Andalucía de 8.409.738 habitantes en 2018, estimamos el nº de pacientes con enfermedad de Crohn. La incidencia de la enfermedad es de 7,5 casos por cada 100.000 habitantes/año (28), obteniendo 631 casos de EC año. De éstos se estima según algunos estudios que el 20% tendrá enfermedad de Crohn con fístulas perianales (29), quedándonos con 126 pacientes. De éstos entre un 10 y un 20% serán candidatos a proctectomía por falta de respuesta a tratamiento previo(4), obteniendo un total de 13 a 25 pacientes.

Se estima por tanto que durante un año serán tratados un total de 13 a 25 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital, considerando el CEI a 24 semanas, será de 4.593.097,6 € a 8.832.880 €. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio durante el periodo de un año será de 2 a 4.

## 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

### 8.1 Descripción de la conveniencia

Uso intralesional, con necesidad de sala de cirugía bajo anestesia (general o regional). Siendo además necesario caracterizar las fístulas del paciente antes del tratamiento. Dicha caracterización comprende un conocimiento profundo de su anatomía (cantidad de fístulas y orificios existentes), su topografía (extensión y relación con los esfínteres y otros músculos pélvicos) y las posibles complicaciones asociadas (como abscesos).

### 8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

## 9. AREA DE CONCLUSIONES.

### 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

#### EFICACIA

La variable principal estudiada en este ensayo es la remisión combinada a las 24 semanas, que se define como curación de las fistulas basales y ausencia de colecciones mayores de 2cm de las fistulas perianales en la semana 24. Las diferencias obtenidas en el análisis por ITT son del 15,2% IC 97,5%(0,2-30,3), p 0,024.

En cuanto a los resultados obtenidos en esta misma variable en el estudio de extensión a las 52 semanas, tenemos que las diferencias encontradas fueron del 17,6% (4,1 a 31,1), p 0,013.

En cuanto a las variables secundarias estudiadas se obtuvieron los siguientes resultados:

- Remisión clínica (curación de las fistulas externas basales en la semana 24): 12.3% IC 95% -1 a 25.7,  $p > 0,05$ .
- Respuesta (curación de al menos un 50% de las fistulas externas basales en la semana 24): 13% IC95% (-0.1 a 26.1),  $p > 0,05$ . Esta misma variable mITT 13.5% IC95% (0.3 a 26.7)  $p < 0,05$ .
- El resto de variables secundarias (PDAI, IBDQ, CDAI) no serían estadísticamente significativas.

De los resultados obtenidos por subgrupos solo serían estadísticamente significativos en el subgrupo "sin tratamiento concomitante", en el que se observa una diferencia del 33,1% IC95% (6 a 60,2), p 0,027. Aunque la comparación entre los subgrupos no encontró diferencias entre ellos ( $p=0,47$ ).

En cuanto a la relevancia clínica de estos resultados, parece que darvadstrocel ofrece una ganancia modesta en cuanto a eficacia clínica en comparación con placebo.

#### SEGURIDAD

El 17% de pacientes en el grupo de darvadstrocel versus 29% en el grupo placebo experimentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron el absceso anal (12% vs 13%) y la proctalgia (13% vs 11%). El LHH obtenido de los eventos relacionados con el tratamiento fue de:  $NNH=8,3 \rightarrow NNT=8 \rightarrow LHH=1.041$

Por lo que, por cada paciente que entre en remisión con darvadstrocel un paciente experimentará algún evento adverso relacionado con éste.

La mayoría de los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron de intensidad leve o moderada. Tan solo el 5% de los pacientes en el grupo darvadstrocel y 6% en el grupo de placebo se retiraron del estudio debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento.

El 17% de los pacientes en el grupo darvadstrocel versus 14% en el grupo placebo experimentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento **graves**, siendo el más común el absceso anal (darvadstrocel 9% versus placebo 7%). Durante el estudio no se produjeron muertes.

#### ADECUACIÓN

Uso intralesional, con necesidad de sala de cirugía bajo anestesia (general o regional). Siendo además necesario caracterizar las fistulas del paciente antes del tratamiento.

Dicha caracterización comprende un conocimiento profundo de su anatomía (cantidad de fístulas y orificios existentes), su topografía (extensión y relación con los esfínteres y otros músculos pélvicos) y las posibles complicaciones asociadas (como abscesos).

#### COSTE

Según los datos del estudio ADMIRE-CD y el coste incremental del tratamiento respecto a cirugía estimados, por cada paciente adicional que alcance remisión clínica en semana 24 el coste

adicional considerado será de 353.315,2 €, aunque también es compatible con un CEI entre 201.894,4 € a 2.422.732,8 €. Del estudio de extensión se obtiene que por cada paciente adicional que se mantenga en remisión clínica en semana 52, el coste adicional estimado es de 302.841,6 €, compatible con un CEI entre 201.894,4 € a 1.261.840 €.

## 9.2 Decisión

### Propuesta de los autores:

#### D-1 – INCUSIÓN EN LA GFT con recomendaciones específicas.

Esta decisión está sujeta a posibles modificaciones, una vez se disponga de Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) y decisión de financiación en España.

## 9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

Uso tras fracaso (refractariedad o contraindicación) a antibioterapia, inmunosupresores y anti-TNF.

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn luminal no activa o con actividad leve (CDAI $\leq$ 220)
- Fístulas perianales complejas: con al menos uno de los siguientes criterios:
  - Interesfintérica alta, transesfintérica, extraesfintérica o supraesfintérica.
  - Abscesos asociados.
- Con un máximo de 2 orificios internos, con supuración en las seis semanas previas.

## 9.4 Plan de seguimiento

# 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Wong U. Abscesos y fístulas anorrectales. Rev Hosp Juárez México. 2013;80(4):243–247.
2. Perianal complications of Crohn disease - UpToDate. [Internet]. [citado 10 de julio de 2018].
3. Vavricka SR, Rogler G. Fistula Treatment: The Unresolved Challenge. Dig Dis. 2010;28(3):556-64.
4. Ciga MA, Oteiza F, Marzo J, Armendáriz P, Miguel MD, Ortiz H. Tratamiento de la enfermedad de Crohn perianal. En: Anales del Sistema Sanitario de Navarra. SciELO España; 2006. p. 367–386.
5. Gomollón F, Sans M. Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn. Sección 4. Intestino delgado y colon. Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2ª Edición.
6. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. J Crohns Colitis. febrero de 2017;11(2):135-49.
7. Simian D, Quera R. Manejo integral de la enfermedad inflamatoria intestinal: más allá de una terapia farmacológica adecuada. Rev Médica Chile. 2016;144(4):488–495.
8. Cabriada JL, Vera I, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M, Gisbert JP, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral  $\alpha$  en la enfermedad inflamatoria intestinal (2013). Gastroenterol Hepatol. marzo de 2013;36(3):127-46.
9. Rackovsky O, Hirten R, Ungaro R, Colombel J-F. Clinical updates on perianal fistulas in Crohn's disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 3 de junio de 2018;12(6):597-605.

10. FICHA TECNICA HUMIRA 40 MG SOLUCIÓN INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. [citado 10 de julio de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/103256017/FT\\_103256017.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/103256017/FT_103256017.html)
11. del Val JH, Arce NM, Montón C, Serrano AL. COMPLICACIONES PERIANALES EN LA ENFERMEDAD DE CROHN.
12. Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagège H, Hébuterne X. French national consensus clinical guidelines for the management of Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* abril de 2017;49(4):368-77.
13. Ponce J, Castells Garangou A, Gomollón García F, Esteve i Comas M, Asociación Española de Gastroenterología. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología : Elsevier; 2011.
14. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 9 de agosto de 2017;14(11):652-64.
15. FICHA TECNICA ALOFISEL [Internet]. [citado 19 de julio de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171261001/FT\\_1171261001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171261001/FT_1171261001.pdf).
16. Marcos RA, Beneventi MD. Tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crohn.
17. Riss S, Schwameis K, Mittlböck M, Pones M, Vogelsang H, Reinisch W, et al. Sexual function and quality of life after surgical treatment for anal fistulas in Crohn's disease. *Tech Coloproctology.* febrero de 2013;17(1):89-94.
18. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *The Lancet.* 2016;388(10051):1281–1290.
19. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* [Internet]. diciembre de 2017 [citado 4 de marzo de 2018]; Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508517367264>
20. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *The Lancet.* septiembre de 2016;388(10051):1281-90.
21. Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9(2):98–103.
22. Adegbola SO, Sahnan K, Tozer PJ, Phillips RK, Faiz OD, Warusavitarne J, et al. Review of local injection of anti-TNF for perianal fistulizing Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis.* noviembre de 2017;32(11):1539-44.
23. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, Van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1999;340(18):1398–1405.
24. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenberg E, Hanauer SB, et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* agosto de 2003;125(2):380-8.
25. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004;350(9):876–885.
26. SINGLE TECHNOLOGY APPRAISAL.National Institute for Health and Care Excellence[Internet]. [citado 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10170/documents/committee-papers-2>
27. Mc MU. Costes de la intervención de hemicolectomía en relación con el riesgo nutricional del paciente al ingreso. Estudio observacional retrospectivo. :17.
28. Casellas F, Panés J, García-Sánchez V, Ginard D, Gomollón F, Hinojosa J, et al. Costes médicos directos de la enfermedad de Crohn en España. *PharmacoEconomics Span Res Artic.* enero de 2010;7(1):38-46.
29. Hinojosa J, Alós R. Enfermedad de Crohn perianal. *Enferm Inflammatoria Intest Al Día.* 2003;2:2–15.

## 11. ANEXOS

### APARTADO 5.2.b.A. Validez interna.

<b>Tabla 5.2.b.1</b>			
<b>Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)</b>			
<b>Evaluaciones del riesgo de sesgo</b>			
<b>Item</b>	<b>Descripción (cita)</b>	<b>Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.</b>	<b>Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)</b>
<b>Sesgo de selección</b>			
Generación de la secuencia de aleatorización	"Patients were randomly assigned (1:1) by a centrally located computer-generated randomisation list to Cx601 or placebo after the fistula preparation visit"		Bajo
Ocultación de la asignación	"Treatments were assigned using a pre-established randomisation list generated by the Department of Biostatistics, Línical (Madrid, Spain)"		Bajo
<b>Sesgo de realización</b>			
Cegamiento de los participantes y del personal	"Masking of treatments was not possible because the cell suspension was clearly different to saline solution (ie, placebo). The double-blind study design was maintain by the treatment being administered by an unmasked surgeon, and a masked gastroenterologist and radiologist both assessing the therapeutic effect"	Dado que el cirujano no interviene en la valoración de la eficacia, solo en su administración, el riesgo parece ser bajo.	Poco claro
<b>Sesgo de detección</b>			
Cegamiento de los evaluadores	"masked gastroenterologist and radiologist both assessing the therapeutic effect"		Bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado		No se hace referencia	
<b>Sesgo de desgaste</b>			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Figure 1: Trial profile	De 107 pacientes en el brazo de tratamiento 4 no recibieron el fármaco. En el grupo de placebo de 103 hubo 3 que no recibieron tratamiento	Bajo
<b>Sesgo de notificación</b>			
Notificación selectiva de resultados		Se presentan todos los resultados	Bajo
<b>Otros sesgos</b>			

### Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

– **Nombre y apellidos:** Isabel Castañeda/Pablo Selvi

– **Institución en la que trabaja:**

– **Institución que le vincula al informe.** Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autor/a X
- 2-Tutor/a
- 3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales** (En caso afirmativo especificar):  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

**B- Intereses no personales** (En caso afirmativo especificar):  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA:** 15/11/18

**FIRMA:** Isabel Castañeda/Pablo Selvi

## FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES

Alegaciones al borrador público de: MEDICAMENTO en INDICACIÓN		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
<b>JESUS MACARRON LEAL</b> Relaciones Institucionales Takeda	Apartado 5 y 6.: Es importante analizar cuidadosamente los resultados publicados hasta el momento, que pueden resultar ciertamente confusos y controvertidos. La eficacia a largo plazo ha sido rara vez documentada en ensayos clínicos. Actualmente el único fármaco autorizado para el tratamiento de la EC activa fistulizante, es Infiximab. Los estudios pivotales de infiximab vs placebo (ACCENT y ACCENT II), mostraron que solo una minoría de pacientes (23%; es decir, 36% de los pacientes que respondieron a la inducción [64%] tuvieron a largo plazo (54 semanas) remisión clínica de la fístula. Por otra parte, al retirar Infiximab se observa a partir de las 15 semanas, una recaída que alcanza al 90% de los pacientes (8,9)	En la publicación de <b>Sands BE et al</b> , aportada en la alegación, de los 309 pacientes incluidos, recibieron la inducción 282 y respondieron 195 (69%). De los 195 que habían respondido 96 fueron tratados con infiximab de mantenimiento 5mg/kg y 99 con placebo. De los 99 pacientes tratados con terapia de mantenimiento. En la semana 54 el 46% de los pacientes en el grupo de mantenimiento continuaban con respuesta frente al 23% del grupo de placebo. De los pacientes que perdieron respuesta a infiximab 5mg y se intensificó a 10mg/kg volvieron a responder el 56%. Las concentraciones valle superiores a 10mcg/ml se relacionan con mejor curación de mucosas y fístulas, que rara vez se alcanza con dosis de 5mg/kg. <b>Por todo esto consideramos que los datos expuesto en la alegación no son correctos.</b> Los criterios de inclusión son diferentes, y no consideramos que sean fármacos comparables (como se expone en el texto)
	Después de la inyección de Alofisel vs grupo control (seton, curetaje, cierre OI y solución salina); (ADMIRE-CD), las tasas de remisión combinada a largo plazo (52 semanas) alcanzaron un 59,2%. En el ensayo clínico de 1 año de infiximab, la diferencia absoluta en ausencia de drenaje entre infiximab y el grupo control en la semana 54 fue de 11 puntos porcentuales, y un NNT de 9,1. En el caso de Alofisel, la diferencia absoluta en comparación con el grupo control fue de 17,6 puntos porcentuales. Esta diferencia equivale a una mejoría relativa del 45% frente al grupo control (10).	El ensayo clínico las variables medidas "respuesta a fístulas" (reducción >50% de fístulas que drenan) y "respuesta completa a fístulas" (ausencia de fístulas que drenan) supone diferencias frente a placebo de 22,7% y 16,9% que supone diferencias muy similares a los de Alofisel. <b>Por lo que no consideramos que los datos expuestos sean correctos.</b> Los criterios de inclusión son diferentes, y no consideramos que sean fármacos comparables (como se expone en el texto)
	Según la IOIBD (International Organization for Study of Inflammatory Bowel Disease) "los deltas cuyas diferencias absolutas sean 10-15% (control vs tratamiento) con respecto a la remisión clínica y endoscópica, se consideran clínicamente significativas" (11).	<b>Se modifica el delta por el de la IOIBD.</b>
	Alofisel ha demostrado rapidez de acción, ya que logra la remisión clínica dos veces más rápido que los pacientes del grupo control (el 50% de los pacientes que alcanzan la remisión clínica, lo hacen en una media de 6,7 semanas, frente a 14,6 semanas que tardan el 50% de los pacientes del grupo control que consiguen dicha remisión clínica (10). Por otra parte, estos pacientes requieren cirugías repetidas, una media de 5 intervenciones a lo largo de la historia natural de su enfermedad, a pesar de esto, el cierre de las fístulas se alcanza solo en un pequeño % de pacientes. Por ejemplo, Molendijk et al informaron que, tras una mediana de seguimiento de 10 años, las fístulas perianales complejas seguirían estando presentes en el 78% de los pacientes (12).	No podemos saber la historia natural de los pacientes con Alofisel a lo largo de 10 años todavía, por lo que no es comparable a la historia natural de la enfermedad. Es posible que tras el tratamiento con Alofisel, no modifique a largo plazo la evolución de la enfermedad. <b>Se decide no añadir.</b>

	<p>Los efectos secundarios de los anti-TNF e IMS: infecciones, reactivación de la tuberculosis, desmielinización, neoplasias, etc.; además de las complicaciones y secuelas de la cirugía, tales como sepsis, estenosis anal e incontinencia, afectan gravemente a la calidad de vida de estos pacientes y secundariamente a la morbilidad y al pronóstico de su enfermedad. La incontinencia sólida y líquida post cirugía afecta entre el 30% y el 54% de los pacientes con EC, respectivamente, y requiere en muchas ocasiones de una cirugía radical (estoma permanente) (13).</p> <p>En el caso de Alofisel en el estudio ADMIRE-CD los datos a largo plazo (52 semanas) confirman el perfil favorable de seguridad y tolerabilidad mostrado en la semana 24 (10).</p> <p>La EMA en el informe EPAR concluye que los resultados obtenidos son consecuencia de un efecto consistente y estadísticamente significativo de Alofisel vs grupo control. Aunque las diferencias observadas pudiesen considerarse modestas, sin embargo la EMA afirma que son clínicamente relevantes al no existir actualmente otras opciones de tratamiento (14).</p> <p>Aplica a las secciones: 5.1, 5.2., 6.1.b, 9.1</p>	<p>En este caso la comparación en cuanto a seguridad con fármacos anti-TNFs, creemos que no es la más adecuada, ya que la indicación de uso de Alofisel es para pacientes que no han respondido o son refractarios a tratamiento convencional, entre los que están los fármacos anti-TNF.</p> <p>Si se incluyen los efectos secundarios derivados de la cirugía por ser considerada como la alternativa actual para estos pacientes refractarios a tratamiento convencional.</p> <p>En el informe se hace una descripción, en el apartado 6.1b, del perfil de seguridad de Alofisel en ambos ensayos (24 y 52 semanas), quedando reflejados en las tablas 6.1b.1 y 6.1b.2. <b>Solo se añaden los efectos secundarios derivados de la cirugía en apartado 3.3.</b></p> <p><b>No se añade a las alegaciones.</b> No consideramos que sea relevante para el conjunto del informe, queda de manifiesto que la magnitud del efecto de Alofisel frente a placebo es modesto, aunque no existen alternativas farmacológicas actualmente.</p>
<p><b>JESUS MACARRON LEAL</b>                  Relaciones Institucionales Takeda</p>	<p>Apartado 3: El manejo de las fístulas perianales complejas (FPC) en Enfermos de Crohn (EC) permanece siendo un reto clínico. A pesar de la disponibilidad de numerosos tratamientos médicos, por ejemplo: factor de necrosis tumoral anti-TNF (infiximab, adalimumab), inmunosupresores (IMS); (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato) e intervenciones quirúrgicas (colocación de setones, pegamento de fibrina, tapón de fístula, derivación intestinal temporal con estoma) muchos pacientes experimentan persistencia de supuración perianal y / o recurrencia de la enfermedad. Las tasas de remisión a largo plazo solamente alcanzan un 37%(1-7). Actualmente, 10-20% de los pacientes con FPC requieren proctectomía o proctocolectomía, donde 25% de estos pacientes experimentan una cicatrización defectuosa o la formación de sinus perineal como complicación de esta cirugía (1). Por lo tanto, hay una necesidad médica no cubierta, que hace necesarias nuevas aproximaciones terapéuticas para el manejo de las FPC en pacientes de Crohn, refractarias a los tratamientos actuales.</p>	<p><b>Se añade</b> al apartado correspondiente (3.2b) el valor de la tasa de complicaciones de la proctectomía en estos pacientes (25%). El resto de datos expuestos en la alegación se recogen en el informe.</p>

NOTA. Las alegaciones pueden servir para corregir o no el borrador, o para realizar aclaraciones en el mismo que faciliten la comprensión del ítem que se trate. En cualquier caso, en el cuadro de respuesta, el tutor tratará de dar una explicación justificada de por qué se modifican o mantienen los puntos sobre los que versa la propuesta. Para facilitar su análisis, algunas propuestas se pueden separar en varios cuadros. En los cuadros, respetar el tipo de letra Arial Narrow 8.