

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende darvadstrocel som mulig standardbehandling til komplekse perianale fistler

Handelsnavn	Alofisel
Generisk navn	Darvadstrocel
Firma	Takeda Pharma A/S
ATC-kode	ATC-kode er endnu ikke tildelt
Virkningsmekanisme	Darvadstrocel er ekspanderede humane allogene mesenkymale voksne stamceller ekstraheret fra fedtvæv. Stamcellerne hæmmer proliferation af aktiverede lymfocytter og reducerer frigivelsen af proinflammatoriske cytokiner, hvilket kan give vævene omkring fistelkanalen mulighed for at hele.
Administration/dosis	Intralæsional injektion. 120 millioner celler (5 millioner celler/ml injektionsvæske) som engangsdosis.
EMA-indikation	Alofisel er indiceret til behandling af komplekse perianale fistler hos voksne patienter med inaktiv eller let aktiv luminal Crohns sygdom med utilstrækkelig respons på mindst én konventionel eller biologisk behandling. Alofisel benyttes efter forbehandling af fistlen.
Godkendelsesdato	12.12.18
Offentliggørelsesdato	12.12.18
Dokumentnummer	33057
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se afsnit 7

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling	4
2	Introduktion	4
2.1	Om indikationen	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi	4
4	Høring.....	5
5	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
7	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	6
8	Bilag	7

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** darvadstrocel som mulig standardbehandling til komplekse perianale fistler til følgende populationer:

- Patienter der har modtaget og fortsat modtager konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling
- Patienter der har modtaget og fortsat modtager konventionel behandling (immunsuppressiva)
- Patienter der har modtaget og fortsat modtager konventionel behandling (immunsuppressiva) og ikke er egnede kandidater til at få biologisk behandling.

De kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

1. *Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående **konventionel og biologisk behandling** – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?*
2. *Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående **konventionel behandling** – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med biologisk behandling i kombination med kirurgisk behandling?*
3. *Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående **konventionel behandling** – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?*

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

Komplekse perianale fistler er abnorme forbindelser fra endetarm til huden omkring endetarmsåbningen. Det er en karakteristisk manifestation af Crohns sygdom (CD).

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning om darvadstrocel fra Takeda Pharma A/S den 11. december 2017 og den endelige ansøgning (bilag 5) den 12. september 2018.

Medicinrådet har gennemført vurderingen af darvadstrocel på 13 uger og 0 dage, fra den endelige ansøgning blev modtaget.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb til patienter med komplekse perianale fistler ved mild til inaktiv CD giver:

- **Ingen klinisk merværdi** hos patienter, der har modtaget og fortsat modtager konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling sammenlignet med kirurgisk indgreb alene (meget lav evidenskvalitet).

- **Ikkedokumenterbar klinisk merværdi** hos patienter, der har modtaget og fortsat modtager konventionel behandling (immunsuppressiva), sammenlignet med infliximab i kombination med kirurgisk indgreb (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).
- **Ingen klinisk merværdi** hos patienter, der har modtaget og fortsat modtager konventionel behandling (immunsuppressiva) og ikke er egnede kandidater til at få biologisk behandling, sammenlignet med kirurgisk indgreb alene (meget lav evidenskvalitet).

4 Høring

Takeda Pharma A/S har den 21. november 2018 indsendt et høringssvar vedr. kategoriseringen af darvadstrocel's merværdi. Høringssvaret gav ikke anledning til at ændre Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Høringssvaret er vedlagt som bilag 3.

5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb sammenlignet med henholdsvis kirurgisk indgreb alene (population 1 og 3) og i kombination med infliximab (population 2). Amgros' analyse, baseret på AIP-priser, estimerer, at:

- de gennemsnitlige meromkostninger for darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb er ca. 400.000 kr. per patient sammenlignet med den relevante komparator
- budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af darvadstrocel som mulig standardbehandling vil være ca. 9 millioner kr. år 1, 13 millioner kr. år 2 og 19 millioner kr. år 3 og frem.

Amgros har indgået aftale med Takeda om indkøb af darvadstrocel til en pris, der er lavere end AIP. Foretages analyserne på baggrund af aftaleprisen, er behandling med darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb fortsat forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med de relevante komparatorer. Meromkostningerne drives primært af prisen på darvadstrocel.

Medicinrådet finder, at der ikke er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi for darvadstrocel og meromkostningerne.

Amgros' beslutningsgrundlag og sundhedsøkonomiske analyse er vedlagt som bilag 1 og 2.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

7 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme

Formand	Indstillet af
Jens Kjeldsen Professor, overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Jan Fallingborg Ledende overlæge	Region Nordjylland
Jens Frederik Dahlerup Specialeansvarlig overlæge, dr.med.	Region Midtjylland
Ove B. Schaffalitzky de Muckadell Professor, overlæge	Region Syddanmark
Lars Kristian Munck Overlæge, dr.med., lektor	Region Sjælland
Inge Nordgaard-Lassen Ledende overlæge, dr.med.	Region Hovedstaden
Thomas Loof Hedegård Cand.pharm., farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas Professor, overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Charlotte Nielsen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Anders Pærregaard Overlæge, dr.med.	Inviteret af formanden
Lilli Lundby Overlæge, ph.d.	Inviteret af formanden
Niels Qvist Professor, overlæge, ph.d.	Inviteret af formanden

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Nicoline Kerzel Duel (projekt- og metodeansvarlig) Jeppe Schultz Christensen (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Tenna Bekker (teamleder)

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag
- 2) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- 3a) Høringssvar fra ansøger
- 3b) Korrespondance vedr. høring over udkast til vurdering af klinisk merværdi for darvadstrocel
- 4) Vurdering af den kliniske merværdi af darvadstrocel
- 5b) Ansøgers endelige ansøgning
- 5b) Supplerende data til ansøgningen for klinisk mervurdering af darvadstrocel (Alofisel)
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af darvadstrocel

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af darvadstrocel (Alofisel) som mulig standardbehandling af komplekse perianale fistler til voksne patienter med inaktiv eller let aktiv luminal Crohns sygdom. Vurderingen er baseret på lægemidlets meromkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	12-12-2018
Firma	Takeda (ansøger)
Lægemiddel	Darvadstrocel (Alofisel)
Indikation	Komplekse perianale fistler hos voksne patienter med inaktiv eller let aktiv luminal Crohns sygdom

Amgros' vurdering

- Amgros vurderer, at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for darvadstrocel (Alofisel) ved behandling af komplekse perianale fistler hos voksne med inaktiv eller let aktiv luminal Crohns sygdom

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at darvadstrocel (Alofisel) i kombination med kirurgisk indgreb giver:

- **Ingen klinisk merværdi** til patienter, der har modtaget og fortsat modtager konventionel og biologisk behandling, sammenlignet med kirurgisk indgreb alene
- **Ikkedokumenterbar klinisk merværdi** til patienter, der har modtaget og fortsat modtager konventionel behandling, sammenlignet med infliximab i kombination med kirurgisk indgreb
- **Ingen klinisk merværdi** til patienter, der har modtaget og fortsat modtager konventionel behandling og ikke er egnede kandidater til at få biologisk behandling, sammenlignet med kirurgisk indgreb alene

Ansøger har indleveret én analyse, der inkluderer et behandlingsmix med de forskellige komparatorer. Det har derfor ikke været muligt at differentiere analysen for de forskellige populationer. Amgros vurderer, at der ikke forventes betydelige ændringer i resultatet, hvis analysen var lavet per population. Behandling med darvadstrocel (Alofisel) i kombination med kirurgisk indgreb er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med behandlingsmix af komparatorer. Meromkostningerne drives primært af prisen på darvadstrocel (Alofisel).

Med den nuværende SAIP på darvadstrocel (Alofisel) vurderer Amgros, at meromkostningerne **ikke** er rimelige sammenlignet med den kliniske værdi, som lægemidlet tilbyder.

Amgros har indgået en aftale med Takeda om indkøb af darvadstrocel (Alofisel) til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på SAIP for darvadstrocel (Alofisel).

Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
Komplekse perianale fistler hos voksne patienter med inaktiv eller let aktiv luminal Crohns sygdom	Kirurgisk indgreb alene	Ingen klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Ikke acceptabelt
	Infliximab i kombination med kirurgisk indgreb	Ikke-dokumenterbar merværdi	Evidensens kvalitet kan ikke vurderes	
	Kirurgisk indgreb alene	Ingen klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på AIP for darvadstrocel (Alofisel). Foretages analyserne på baggrund af SAIP og ikke på baggrund af AIP reduceres de inkrementelle omkostninger, men meromkostningerne er stadig høje. Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

Behandling med darvadstrocel (Alofisel) i kombination med kirurgisk indgreb er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med de valgte komparatorer.

I tabel 2 illustreres de estimerede omkostninger ved behandling med darvadstrocel (Alofisel) sammenlignet med de valgte komparatorer for patienter med komplekse perianale fistler.

Tabel 2 Estimerede gennemsnitlige omkostninger per patient, DKK, AIP

Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger
Darvadstrocel (Alofisel)	Kirurgisk indgreb alene	404.364 DKK
	Infliximab i kombination med kirurgisk indgreb	
	Kirurgisk indgreb alene	

I tabel 3 ses Amgros' følsomhedsanalyser. Ændringen har lille betydning for resultatet.

Tabel 3 Amgros' følsomhedsanalyser, DKK, AIP

Følsomhedsanalyser	+/- Omkostninger
Amgros hovedanalyse	404.364 DKK
Hazard ratio på 1,0 for salvagebehandling vs. SoC (sandsynlighed for remission)	430.236 DKK
Hazard ratio på 0,4 for salvagebehandling vs. SoC (sandsynlighed for remission)	388.191 DKK
Hazard ratio på 1,2 for salvagebehandling vs. SoC (sandsynlighed for recidiv)	399.843 DKK
Hazard ratio på 0,8 for salvagebehandling vs. SoC (sandsynlighed for recidiv)	410.349 DKK

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Amgros vurderer, at anbefaling af darvadstrocel (Alofisel) som mulig standardbehandling vil resultere i budgetkonsekvenser ca. 19 mio. DKK per år.

Kontraktforhold

Amgros har indgået aftale med Takeda om indkøb af darvadstrocel (Alofisel) til en pris, der er lavere end AIP. Der pågår desuden dialog om en alternativ prisaftale.

DARVADSTROCEL (ALOFISEL)

KOMPLEKSE PERIANALE FISTLER VED CROHNS SYGDOM

OPSUMMERING

Baggrund

Darvadstrocel (Alofisel) er i kombination med standardbehandling (SoC) og indiceret til behandling af komplekse perianale fistler hos voksne patienter med inaktiv eller let aktiv luminal Crohns sygdom med utilstrækkeligt respons på mindst en konventionel eller biologisk behandling. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Takeda Pharma A/S.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af komplekse perianale fistler hos voksne patienter med inaktiv eller let aktiv luminal Crohns sygdom med utilstrækkeligt respons på mindst en konventionel eller biologisk behandling. I analysen sammenlignes behandling med darvadstrocel (Alofisel) i kombination med SoC med behandling med SoC alene.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af darvadstrocel (Alofisel) i kombination med SoC sammenlignet med SoC.

I scenariet, som Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for darvadstrocel (Alofisel) i kombination med SoC er ca. 400.000 DKK per patient sammenlignet med SoC alene.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af darvadstrocel (Alofisel) som standardbehandling vil være ca. 20 mio. DKK per år.

Konklusion

Amgros kan konkludere, at behandling med darvadstrocel (Alofisel) i kombination med SoC er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med behandling med SoC alene. Meromkostningerne drives primært af prisen på darvadstrocel (Alofisel).

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
CD	Crohns sygdom
CSF	Kroniske symptomatiske fistler
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
HR	Hazard Ratio
PDAI	Perianal Disease Activity Index
SoC	Standardbehandling
TTE	Tid til event

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	6
1.4 Behandling med darvadstrocel (Alofisel)	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7
1.4.1 Klinisk spørgsmål 1	7
1.4.2 Klinisk spørgsmål 2	8
1.4.3 Klinisk spørgsmål 3	8

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	12
2.1.3 Omkostninger	12

3 Resultater	17
3.1 Ansøgers hovedanalyse	17
3.2 Amgros' hovedanalyse	18
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	18
3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser	19
3.2.3 Usikkerhed af resultaterne	19

4 Budgetkonsekvenser	19
4.1 Ansøgers estimater	19
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	19
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	20
4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser	20

5 Diskussion	21
---------------------	-----------

6 referencer	22
---------------------	-----------

Appendix I – DRG-takster for kirurgi	23
---	-----------

Appendix II – Drg-takster for EUS	24
--	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Takeda Pharma A/S
Handelsnavn:	Alofisel
Generisk navn:	Darvadstrocel
Indikation:	Darvadstrocel er indiceret til behandling af komplekse perianale fistler hos voksne patienter med inaktiv eller let aktiv luminal Crohns sygdom med utilstrækkeligt respons på mindst en konventionel eller biologisk behandling. Darvadstrocel benyttes efter forbehandling af fistlen.
ATC-kode:	<i>Ikke tildelt</i>

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	31-08-2018
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	12-09-2018
Endelig rapport færdig:	19-11-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	68 dage
Arbejdsgruppe:	Line Brøns Jensen Pernille Winther Johansen Louise Greve Dal Mark Friborg Lianna Christensen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Darvadstrocel er indiceret til behandling af komplekse perianale fistler hos voksne patienter med inaktiv eller let aktiv luminal Crohns sygdom med utilstrækkeligt respons på mindst en konventionel eller biologisk behandling. Takeda Pharma A/S (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af darvadstrocel (Alofisel) og har den 12.09.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af darvadstrocel (Alofisel) som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med darvadstrocel (Alofisel) af komplekse perianale fistler hos voksne patienter inaktiv eller let aktiv luminal Crohns sygdom med utilstrækkeligt respons på mindst en konventionel eller biologisk behandling, i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af darvadstrocel (Alofisel) som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med darvadstrocel (Alofisel) i kombination med SoC med behandling med SoC.

1.2 Patientpopulation

Crohns sygdom (CD) er en inflammatorisk tarmsygdom, der er karakteriseret ved en kronisk betændelsestilstand i mave-tarm-kanalen. Sygdommen er livsvarig, men hyppigheden af symptomer og varigheden af symptomfrie episoder er varierende. Sygdommen rammer hyppigst unge voksne mellem 15- 30 år, men kan debutere i tidlig barnealder.

Årsagen til opståen og udvikling af sygdommen er ukendt, og der er ingen definitive medicinske eller kirurgiske helbredelsesmuligheder. Dog kan patientens symptomer begrænses, og mange patienter opnår remission med forskellige symptomdæmpende behandlinger (1). I den kliniske håndtering af patienten arbejder man især med luminal aktiv CD og fistulerende CD, som kan optræde samtidigt.

Et karakteristisk træk ved fistulerende CD er, at der dannes fistler – ofte mellem forskellige tarmafsnit eller fra tarmen til overfladen (huden). Disse fistler optræder relativt ofte sammen med abscesser, der tit er debutsymptom på fistulerende sygdom. Perianal fistel- og abscesdannelse beskrives som et separat sygdomsfænomen. Generelt skelnes der mellem simple og komplekse fistler:

- Simple: Superficiel/lav intersfinkterisk/lav transsfinkterisk, uden tegn til abscesdannelse eller anorektal striktur
- Komplekse: Høj intersfinkterisk/høj transsfinkterisk/ekstrasfinkterisk/suprasfinkterisk; kan have multiple åbninger (og ekstensioner eller kaviteter), eventuelt abscedering, rektovaginal fistulering, anorektal striktur samt rektal inflammation (2)

1.3 Nuværende behandling

For patienter med komplekse perianale fistler ved CD er målet med behandlingen, at fistelgangen heler. Dette behandlingsmål opnås dog ofte ikke. Derfor er det af vigtighed, at fistelsekretion og abscesrisiko reduceres eller elimineres. På lang sigt er det vigtigt, at inkontinens (samt stomi) undgås.

Behandlingen af komplekse fistler består af en kombination af medicinsk og kirurgisk intervention og foregår således i et samarbejde mellem kirurger og medicinske gastroenterologer. Den konventionelle behandling af patienter med komplekse perianale fistler ved CD indebærer oftest behandling med immunosuppressive lægemidler og antibiotika samt seton-drænage.

Medicinsk behandles patienter ofte med et forløb/kombination af antibiotika, immunosuppressiva og biologisk behandling med tumor nekrosis faktor (TNF) antistoffer (3). Medicinsk behandling af fistler kan give symptomfrihed eller betydende bedring, men ved behandlingsophør vil fistler oftest recidivere (2).

Forud for enhver kirurgisk behandling må der etableres kontrol af den akutte betændelse med drænage inklusiv anlæggelse af en Setontråd i fistlen (for at hindre abscesdannelse og sikre drænage af fistelkanalen) og maksimal kontrol af luminal sygdom. Behandling med Setontråd er ikke kurativ. Behandlingen kan i nogle tilfælde suppleres med antibiotika i 4-12 uger ved purulent sekretion, som dog ikke inducerer fistelheling men kan reducere sekretionen fra fistlen (2). Oplever patienten ikke tilstrækkelig effekt ved Setontråd eller medicinsk behandling, er yderligere kirurgisk behandling en mulighed. Da den definitive kirurgiske behandling af de komplekse fistler er vanskelig, er det dog ofte at foretrække at bibeholde Setontråden, idet den sjældent giver væsentlige gener (2). Med hensyn til kirurgisk behandling vurderes det, at det er meget forskelligt, hvad patienten tilbydes, og valg af kirurgisk teknik vil være helt afhængig af fistelkompleksets anatomi og patientens kontinensstatus. Anvendte metoder er Advancement flap, LIFT (deling af fistelgangen i det intersphincteriske rum), Plug og fistulektomi med sphincterrekonstruktion, med en behandlingssucces (recidivfri indenfor 12 måneder) på 50-70 %. En forværret prognose ses ved samtidig forekomst af analstenose/fibrose. Udover de nævnte metoder kan vævsklæbemidler og fistelplug-metoder anvendes dog med lavere behandlingseffekt. Oplever patienten ikke tilfredsstillende effekt ved kirurgisk eller medicinsk behandling, kan en blivende stomi eller protektomi tilbydes (1,4). Dette er tilfældet for ca. 20 % af patienterne.

Den samlede effekt af kombinationsbehandling med biologiske lægemidler og kirurgi er usikker. Dog tyder det på, at en sådan kombinationsbehandling har højere succesrate ift. medicinsk eller kirurgisk behandling alene (5).

1.4 Behandling med darvadstrocel (Alofisel)

Indikation

Darvadstrocel (Alofisel) er indiceret til behandling af komplekse perianale fistler hos voksne patienter med inaktiv eller let aktiv luminal Crohns sygdom med utilstrækkeligt respons på mindst en konventionel eller biologisk behandling.

Virkningsmekanisme

Darvadstrocel (Alofisel) er ekspanderede humane allogene mesenkymale voksne stamceller ekstraheret fra fedtvæv. Det er således stamceller udvundet af humant fedtvæv, der ikke stammer fra den person, der behandles med stamcellerne. Fedt-deriveret mesenkymal stamcellebehandling tilskrives antiinflammatoriske og immunmodulerende egenskaber (6,7).

Dosering

Darvadstrocel indgives à 120 million celler (5 million celler/ml) som engangsdosis ved intralæsional injektion. Denne dosis administreres til behandlingen af op til to interne åbninger og op til tre eksterne åbninger. Dette betyder, at det med en behandling med en dosis på i alt 120 millioner stamceller er muligt at behandle op til tre fistelkanaler, som munder ud i det perianale område.

Der er på nuværende tidspunkt begrænset erfaring med hensyn til virkning og sikkerhed ved gentagen administration af darvadstrocel (Alofisel).

Patienten undergår to kirurgiske indgreb ved behandling med darvadstrocel (Alofisel). Ved det forberedende indgreb foretages fistel curettage, abscesdrænage og anlæggelse af Setontråd ved behov. Ved det andet indgreb fjernes Setontråden, den interne fistelåbning lukkes kirurgisk vha. polygalactin absorberbare sting, hvorefter op til 60 millioner celler injiceres omkring de(n) interne åbning(er), og 60 millioner celler fordeles i vævet, der omgiver fistelgangen(e) (3,8).

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

1.4.1 Klinisk spørgsmål 1

”Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel (Alofisel) i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående konventionel og biologisk behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?”

Intervention

Darvadstrocel (Alofisel) i kombination med kirurgisk indgreb.

Komparator

Placebo i kombination med kirurgisk indgreb.

1.4.2 Klinisk spørgsmål 2

"Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel (Alofisel) i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående konventionel behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med biologisk behandling i kombination med kirurgisk behandling?"

Intervention

Darvadstrocel (Alofisel) i kombination med kirurgisk indgreb.

Komparator

Infliximab i kombination med kirurgisk behandling.

1.4.3 Klinisk spørgsmål 3

"Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel (Alofisel) i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående konventionel behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?"

Intervention

Darvadstrocel (Alofisel) i kombination med kirurgisk indgreb.

Komparator

Placebo i kombination med kirurgisk indgreb.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analyse sammenlignes darvadstrocel (Alofisel) i kombination med standardbehandling med SoC alene.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

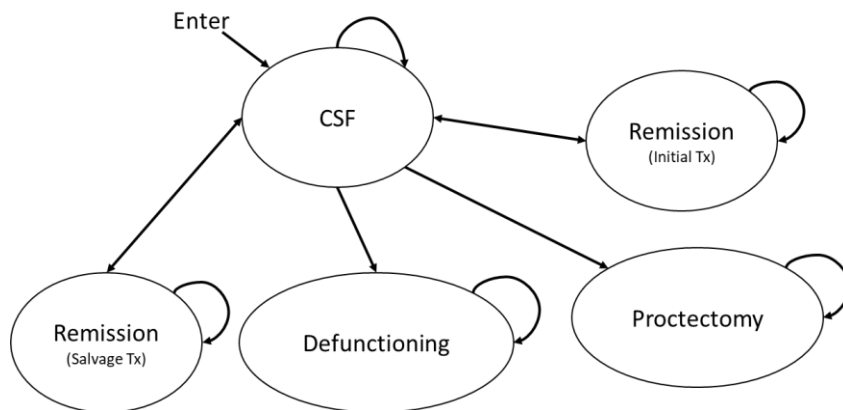
I ansøgers indsendte model er effektdata fra det kliniske studie Admire-CD anvendt for endepunkterne andelen af patienter i hhv. remission og recidiv. Patienternes gennemsnitsalder er 38 år, og gennemsnitsvægten er 72,57 kg. Transitionssandsynligheder er estimeret per cyklus for at modellere den behandlingsspecifikke effekt af darvadstrocel (Alofisel), SoC og salvagebehandling (en kombination af lægemidler som gives ved mangel på respons på darvadstrocel eller SoC).

Derudover er sandsynligheder for at ende med at få kolostomi og eller proktokolektomi inkluderet. Modellering af de enkelte endepunkter beskrives detaljeret i det følgende.

Modelstruktur

Ansøger har indsendt en Markovmodel bestående af fire helbredsstadier. Kohorten i modellen med patienter bevæger sig mellem stadierne baseret på sandsynlighedsdistributioner fra ADMIRE-CD samt anden relevant litteratur. Hvert helbredsstadium er forbundet med bestemte omkostninger. Modellen består af følgende helbredsstadier:

- Kroniske symptomatiske fistler (CSF): Patienter som ikke er i remission og /eller har symptomer på perianale fistler med en PDAI-score på ≥ 1 .
- Remission: Asymptomatisk, velkontrolleret perianal CD. Remission er defineret som lukning af alle eksterne åbninger efter klinisk vurdering, og at patienten ikke oplever smerte eller lækage med scoren 0 i PDAI, samt ingen ansamlinger >2 cm.
- Defunctioning: Anlæggelse af kolostomi.
- Proktokolektomi: Absorberende stadium i modellen.



Figur 1 Modelstruktur (kilde: Takeda)

Kohorten begynder i stadiet CSF. Ved behandlingsopstart bevæger kohorten sig enten over i remission, baseret på endepunktet kombineret remission i ADMIRE-CD ved hhv. uge 24 og 52, eller forbliver i CSF i maksimalt 2 cyklusser før ny behandling vurderes. Hver cyklus er på 6 måneder. Patienter som er i remission, kan få tilbagefald og returnere til stadiet CSF. Denne overgang er baseret på studieendepunktet risiko for tilbagefald mellem uge 24 og uge 52 i ADMIRE-CD. Patienter som ikke responderer eller får tilbagefald kan få salvagebehandling efter uge 52. Patienter som har recidiv eller som ikke responderer på behandlingen kan bevæge sig videre til at modtage kirurgiske indgreb. Der er to typer kirurgiske indgreb i modellen; defunctioning (kolostomi) og proctectomi (proktokolektomi).

Sandsynlighed for (kombineret) remission

I denne model er remission defineret som klinisk remission og fravær af smerte og lækage med scoren 0 baseret på Perianal Disease Activity Index (PDAI)-score. Ansøger har anvendt data fra ADMIRE-CD til at estimere sandsynligheden for at være i remission ved hhv. 24 uger og 52 uger for darvadstrocel (Alofisel) og SoC. Ansøger antager, at behandlingseffekten af darvadstrocel (Alofisel) og SoC er størst ved uge 52, og andelen af patienter i remission falder derefter i resten af modellens tidshorisont. Derudover antages det, at patienter ikke har gavn af hhv. darvadstrocel (Alofisel) og SoC, hvis de ikke er i remission ved uge 52.

Til at estimere behandlingseffekten af salvagebehandling, har ansøger anvendt et internationalt panel af kliniske eksperter. Klinikerne blev præsenteret for flere scenarier med forskellige hazard ratioer (HR) sammenlignet med SoC fra ADMIRE-CD-studiet. Eksperterne vurderede, at effekten af salvagebehandling er mindre end SoC, og fastslog, at det mest plausible scenarie var en HR på 0,60 for remission og 1,0 for recidiv. Ansøger har estimeret sandsynligheden for at opnå remission med salvagebehandling relativt til andelen af patienter i remission ved måned 12 med SoC i ADMIRE-CD, og antager at sandsynligheden er konstant hele modellen forløb.

Tabel 1 Andel af patienter i kombineret remission inddelt efter behandlingsmix

Behandling	Andelen af patienter i remission	
	Måned 6	Måned 12
Darvadstrocel	51,50%	56,30%
Standard of care	35,60%	38,60%
Salvagebehandling*	13,61%	25,37

*Estimeret ud fra en hazard ratio på 0,60 sammenlignet med andelen af patienter i remission for SoC i uge 52.

Sandsynlighed for recidiv

Recidiv defineres i modellen som tab af remissionsstatus fra remissionsstadiet i modellen med en transition til stadiet CSF. Ansøger har anvendt data fra ADMIRE-CD til at estimere sandsynligheden for at være i recidiv for darvadstrocel (Alofisel). Estimatet baseres på andelen af patienter i kombineret remission med darvadstrocel (Alofisel) ved uge 24, som havde recidiv ved uge 52.

Ansøger antager, at sandsynligheden for recidiv med salvagebehandling er den samme som for SoC (HR = 1).

Det antages, at sandsynligheden for recidiv er konstant fra uge 52 og resten af modellens længde. Ansøger vurderer, at tilgangen potentielt overestimerer andelen af patienter, der havner i recidiv, eftersom det er sandsynligt at risikoen for recidiv falder i takt med tid tilbragt i remission.

Tabel 2 Sandsynlighed for recidiv per cyklus inddelt efter behandlingsmix

Behandling	6 måneders sandsynlighed for recidiv
Darvadstrocel	25,00%
Standardbehandling	44,12%
Salvagebehandling*	44,12%

*Estimeret ud fra en hazard ratio på 1,00 sammenlignet med SoC.

Sandsynlighed for kolostomi (defunctioning)

Sandsynligheden for kolostomi er baseret på et tysk studie af risikoen for stomier hos en gruppe patienter med CD og perianal fistel eller perianal absces i perioden 1992-1995 (9). Ansøger har i modellen valgt bruge raten for permanente stomier i det tyske studie og ikke inkluderet midlertidige stomier. Dette stemmer overens med modellens opbygning, da reversering af stomi ikke er mulig i denne.

Sandsynlighed for proktokolektomi

Sandsynligheden for proktokolektomi er baseret på en retrospektiv analyse for 89 patienter med CD-relaterede behandlingskrævende fistler i perioden 1993-1994. Den årlige sandsynlighed er estimeret på baggrund af 6-års sandsynligheden for proktokolektomi fra studiet på 21%, ud fra antagelsen om en konstant gennemsnitlig rate for alle patienter (10). I mangel på pålidelige data antager ansøger, at sandsynligheden for at få proktokolektomi er konstant uanset om man kommer fra CSF-stadiet eller kolostomi-stadiet.

Tabel 3 Sandsynligheder for kolostomi og proktokolektomi per cyklus inddelt efter helbredsstadie

Helbredsstadie	Årlig sandsynlighed for kolostomi	Årlig sandsynlighed for proktokolektomi
CSF	3,75%	3,85%
Kolostomi	N/A	3,85%

Amgros' vurdering

Modelstruktur

Amgros vurderer, at modellens grundlæggende struktur er nogenlunde rimelig, om end forsimplet i forhold til det naturlige sygdomsforløb. Modellen inkluderer bl.a. ikke succesraten ved operationer for kolostomi og proktokolektomi. Kun få af de kliniske inputdata er hentet fra ADMIRE-CD. Øvrig dokumentation er af ældre oprindelse, og patientpopulationerne er ikke direkte sammenlignelige. Dette reducerer troværdigheden til modellen.

Modellen anvender opfølgingsdata fra ADMIRE-CD til at estimere andelen af patienter i remission og recidiv i de første to cyklusser (1 år) for darvadstrocel (Alofisel) og SoC. Efter år 1 kan patienter kun gå til stadiet remission som et resultat af salvagebehandling, og effektforskellen mellem darvadstrocel (Alofisel) og SoC efter år 1 skyldes udelukkende forskellen i sandsynlighed for at få recidiv mellem de to regimer. Dette resulterer i patientforløb, der afviger fra hvad ansøger forventer. Således vil mindre end 4% og 0,5% af patienterne være i remission efter 6 år som et resultat af behandling hhv. darvadstrocel (Alofisel) og SoC. I modellen kan vedvarende remission således næsten udelukkende opnås som resultat af salvagebehandling og ikke som et resultat af det initiale behandlingsmix.

Cyklusvarigheden på 6 måneder er lang, eftersom en ændring i patienternes helbredsstatus kan forekomme inden for en betydeligt kortere periode. Modellen tillader således kun, at patienter kan skifte helbredsstadie hvert sjette måned, hvilket resulterer i lav fleksibilitet. Amgros har bedt ansøger begrunde den valgte cykluslængde, og ansøger forklarer, at valget er truffet ud fra et ønske om at holde modellen så simpel som mulig. Amgros mener ikke dette er et rimeligt argument, eftersom valget af cykluslængde bør vælges ud fra det forventelige sygdomsforløb for populationen.

Amgros accepterer modeltilgangen, men mener at resultaterne bør tolkes med forsigtighed, eftersom en række af modelantagelserne er meget usikre.

Sandsynlighed for remission

Amgros har bedt ansøger om at redegøre for hvorfor de ikke har valgt at anvende tid-til-event (TTE) data fra ADMIRE-CD, fremfor at anvende de to målepunkter ved hhv. 24 uger og 52 uger. Ansøger har begrundet dette valg med at forsøge at holde modellen så simpel som mulig. Amgros mener ikke, at brug af TTE-data vil komplicere modellen, og mener det er en hensigtsmæssig tilgang at bruge så meget information som muligt til at informere modellen. Modellen antager imidlertid, at patienter som ikke er gået til remission efter maksimalt 52 uger vil modtage salvagebehandling, og det er således ikke nødvendigt at ekstrapolere remissionsdata for darvadstrocel (Alofisel) og SoC. Tilgangen har således minimal betydning for resultatet af analysen.

Amgros accepterer tilgangen.

Sandsynlighed for recidiv

Efter 52 uger antages der en konstant sandsynlighed for at få recidiv uanset hvor længe patienten har været i remission. Ansøger har ikke undersøgt, hvorvidt det er rimeligt at antage konstant hazard rate for de enkelte behandlingsarme samt om antagelsen om proportional hazard (PH) for effekten af interventionerne holder. Ansøger vurderer, at sandsynligheden for tilbagefald falder over tid tilbragt i remissionsstadiet, og det forventes at en del patienter har langvarig remission. Modellen understøtter ikke denne antagelse for behandling med darvadstrocel (Alofisel) og SoC, da sandsynligheden for recidiv er konstant fra uge 52 og fremefter. Efter uge 52 kan patienter kun tilgå remissionstadiet som et resultat af salvagebehandling. Eftersom sandsynligheden for recidiv er relativt høj og samtidig konstant per cyklus vil meget få patienter befinde sig i remissionsstadiet i mange år, og stadiet vil i stedet bestå primært af nytilkomne remissionspatienter.

Amgros har gjort ansøger opmærksom på dette, og ansøger medgiver at dette ikke er hensigtsmæssigt, men mener samtidig, at tilgangen er konservativ eftersom effekten af darvadstrocel (Alofisel) forventes højere i klinisk praksis. Amgros vurderer, at det er svært at vurdere hvorvidt tilgangen er konservativ eller ej eftersom effektforskellen mellem darvadstrocel (Alofisel) og SoC i modellen næsten udelukkende skyldes forskellen i sandsynligheden for recidiv. Denne effektforskel er baseret på perioden fra 24 uger til 52 uger, og anvendelsen af dette estimat til at estimere en forventet effekt er tvivlsom. Modellen inkluderer samtidig ikke et stadie for nye fistler, og estimerer således kun meromkostningerne for de fistler, der blev behandlet med darvadstrocel (Alofisel) og SoC på behandlingstidspunktet i studiet. Det må forventes at nye fistler vil opstå for nogle patienter, og dette tager modellen ikke højde for.

Amgros accepterer sandsynlighederne for tilbagefald, men vurderer at anvendelsen af dem i modellen er tvivlsom.

HR for salvagebehandling

Til at estimere effekten af salvagebehandling har ansøger anvendt et internationalt panel af kliniske eksperter, herunder klinikere fra UK, Norge og Sverige. Amgros vurderer, at disse estimater er meget usikre og potentielt ikke retvisende for effekten af salvagebehandling i Danmark. Ansøger har medgivet at estimaterne er usikre, men at de anvendes i mangel på andre valide data.

Amgros accepterer antagelsen om $HR = 0,6$ for remission og ingen mereeffekt for recidiv sammenlignet med SoC, dvs. $HR = 1$. Ændringer i disse variable undersøges dog i en følsomhedsanalyse.

Sandsynligheder for kolostomi og proktokolektomi

Sandsynlighederne er hentet fra ældre litteratur. Usikkerheden forbundet med de valgte sandsynligheder er meget høj, eftersom studierne er mere end 20 år gamle samt sammenligheden af populationerne og populationen i denne analyse er tvivlsom.

Amgros godtager, i mangel på mere valide estimater, antagelserne om sandsynligheder for kirurgi.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen har et begrænset samfundsperspektiv og en tidshorizont på 5 år. Omkostninger er diskonteret med en faktor på 4 %.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor.

Valget af tidshorizont i en økonomisk analyse skal være tilstrækkeligt lang til at opfange betydelige relevante forskelle mellem intervention og komparator i analysen under hensyntagen til det naturlige sygdomsforløb for diagnosen. Langtidseffekten af behandling med darvadstrocel (Alofisel) er ikke dokumenteret, og det er således usikkert i hvor lang tid effekten af at behandle en fistel med darvadstrocel (Alofisel) er relevant. Ansøger har ikke argumenteret for valget af tidshorizont, men Amgros vurderer at tidshorizonten virker rimelig, da der ikke estimeres betydelige langsigtede effekter af darvadstrocel (Alofisel) i modellen. Efter 5 år i modellen er der dog stadig 10 % af patienterne, som er i remission som følge af darvadstrocel (Alofisel), og Amgros mener i stedet en tidshorizont på 6 år er mere rimelig, eftersom under 5% af patienterne er i remission som følge af darvadstrocel (Alofisel) efter 6 år. En længere tidshorizont end 6 år har meget lille betydning for resultatet.

Amgros godtager analysens perspektiv, men ændrer tidshorizonten til 6 år.

2.1.3 Omkostninger

Indsendt dokumentation

I modellen gives darvadstrocel (Alofisel) i tillæg til et standardbehandlingsmix, som er baseret på ADMIRE-CD, danske kliniske eksperter samt et dansk registerstudie (11). Denne behandlingsarm sammenlignes med standardbehandlingsmixet. Eftersom modellen er baseret på kohorter, har man i hvert helbredstadium tildelt en vis sandsynlighed for at få de enkelte lægemidler. De behandlingsmix, som ansøger har antaget efter det initiale behandlingsmix, er baseret på udtalelser fra seks kliniske eksperter, hvoraf ingen er fra Danmark. Estimaterne er

dog validerede af danske kliniske eksperter. Ansøger argumenterer for, at det er svært at udpege ét lægemiddel som SoC, eftersom der findes mange forskellige alternative behandlinger, som kan variere efter patientens behov.

Tabel 4 illustrerer de for forskellige behandlingsmix knyttet til hvert helbredsstadie.

Tabel 4 Behandlingsmix efter helbredsstilstand i modellen

Helbredsstadie	Darvadstocel-armen	SoC-armen
CSF: initial behandling	Darvadstocel behandlingsmix	SoC behandlingsmix
CSF: salvagebehandling	Salvagebehandlingsmix	
Remission	Remissions-behandlingsmix	
Post kolostomi-operation	Post-kolostomi-behandlingsmix	
Post proktokolektomi-operation	Post-proktokolektomi-behandlingsmix	

SoC: Standardbehandling; CSF: kroniske symptomatiske fistler

Tabel 5 illustrerer standardbehandlingsmixet, som det ser ud i modellens begyndelse. Det eneste som adskiller sig mellem de to grupper initialt er, at den ene gruppe behandles med darvadstrocel (Alofisel). Behandlingsmixet ændres i takt med at patienternes helbredsstilstand forandres.

Tabel 5 Initialt behandlingsmix antaget i modellen

Behandling	Darvadstrocel	SoC
Darvadstocel	100,00%	0,00%
Infliximab	39,00%	39,00%
Adalimumab	1,00%	1,00%
Dose-escalated infliximab	0,00%	0,00%
Dose-escalated adalimumab	0,00%	0,00%
Methotrexate	0,00%	0,00%
6-MP	0,00%	0,00%
Metronidazole	38,05%	38,05%
Ciprofloxacin	29,78%	29,78%
Azathioprine	46,23%	46,23%
Seton	95,00%	95,00%
Hammer/collagen plug	0,00%	0,00%
Adv. Flap/ovesco clip/FILAC	0,00%	0,00%
LIFT	0,00%	0,00%
VAAFT	0,00%	0,00%
Other interventions	0,00%	0,00%

Tabel 6 illustrerer hvordan behandlingsmixet er sammensat, når patienter er i stadiet CSF efter 2 cyklusser i modellen. I remissionsstadiet antages det, at patienter ikke modtager behandling. Ansøger forventer, baseret på udtalelser fra danske kliniske eksperter, at patienter vil fortsætte behandling i remissionsstadiet, men har ekskluderet disse omkostninger i mangel på valide data. Ligeledes antages ingen behandlinger post-kolostomi og post-proktokolektomi. Ansøger har ligeledes ekskluderet omkostninger til post-kirurgisk behandling i mangel på valide data.

Tabel 6 Behandlingsmix ved salvagebehandling antaget i modellen

Behandling	Salvagebehandling
Infliximab	29,58%
Adalimumab	19,59%
Dose-escalated infliximab	30,00%
Dose-escalated adalimumab	1,00%
Methotrexate	0,25%
6-MP	22,38%
Metronidazole	56,88%
Ciprofloxacin	55,63%
Azathioprine	37,50%
Seton	54,88%
Hammer/collagen plug	5,00%
Adv. Flap/ovesco clip/FILAC	5,00%
LIFT	5,00%
VAAFT	5,00%
Other interventions	5,00%

Lægemedielomkostninger

Den forventede pris på darvadstrocel (Alofisel) er 447.000 DKK. Prisen inkluderer transport, modtagelsesomkostninger mm. Dette skyldes at darvadstrocel (Alofisel) indeholder levende celler. Denne dosis administreres ved modellens start, og derefter antages det, at patienten ikke kan genbehandles med darvadstrocel (Alofisel). Lægemedielomkostningerne til standardbehandling er baseret på laveste AIP, når flere alternativer var mulige. For doser baseret på vægt, har ansøger taget udgangspunkt i gennemsnitsvægten fra ADMIRE-CD (72,57 kg).

Som tidligere beskrevet behandles patienten med darvadstrocel (Alofisel) + SoC eller SoC alene i 52 uger bestående af to 6-måneders cyklusser. Omkostningerne til behandling registreres under hver 6 måneders cyklus, hvilket medfører høje omkostninger under den første cyklus for patienter behandlet med darvadstrocel (Alofisel). De resterende cyklusser er omkostningerne for patienter behandlet med darvadstrocel (Alofisel) og patienter i standardbehandling de samme og betydeligt lavere.

Tabel 7 Lægemiddelomkostninger

Behandling	Enhedsbeskrivelse	Dosis per enhed	Pris per enhed, DKK	Dosering per administrering	Enheder per administrering	Administreringer per cyklus
Darvadstocel	Hætteglas	NA	447.000,00	NA	1,00	1,00*
Infliximab	Hætteglas	100 mg	2.420,00	5 mg/kg ^a	3,63	3,25
Adalimumab	Hætteglas	40 mg	3.972,83	40 mg	1,00	13
DE infliximab	Hætteglas	100 mg	2.420,00	5 mg/kg ^a	3,63	6,50
DE adalimumab	Hætteglas	40 mg	3.972,83	40 mg	1,00	26,00
Methotrexate	Tablet	2,5 mg	1,04	17,50 mg	7,00	26,00
6-MP	Tablet	50 mg	40,92	1,25 mg/kg ^a	1,81	182,63
Metronidazole	Tablet	400 mg	1,73	15 mg/kg ^a	2,72	182,63
Ciprofloxacin	Tablet	500 mg	0,59	500 mg	2,00	182,63
Azathioprine	Tablet	50 mg	2,30	2,25 mg/kg ^a	3,27	182,63

* 1 enhed i alt i modellen

DE, dosiseskaleret; kg, kilogram; mg, milligram; NA, not applicable; 6-MP, 6-mercaptopurin; DKK, Danske Kroner

^a Baseret på en gennemsnitlige kropsvægt på 72,57 kg.

Administrations- og monitoreringsomkostninger

Modellen inkluderer omkostninger til administration af lægemidler, indlæggelser, procedurer, og laboratorietests.

Ansøger har estimeret omkostningerne til administration af IV-behandlinger ved at anvende 2017 DAGS-taksten for *Medicinalgivning ved intravenøs infusion* PL-reguleret til 2018-tal (676,79 DKK). Der er ikke antaget administrationsomkostninger for orale lægemidler.

Omkostninger til MRI-scanninger af pelvis er estimeret ud fra DRG 2018 med diagnosekoden DK603C og procedurekoden UXMD15 (2.288 DKK). Ansøger antager, at frekvensen af scanninger per cyklus er 0,0625 for alle helbredstadier undtagen kolostomi og proktokolektomi. Baseret på KOL-estimer fra kliniske eksperter i UK antages frekvensen at være 0,4 og 0,56 for hhv. kolostomi og proktokolektomi.

Omkostninger til endoanal ultralyd (EUS) er estimeret ud fra DRG 2018 med diagnosekoden DK603C og procedurekoden UXUD38 (1.223 DKK). Baseret på KOL-estimer fra kliniske eksperter i UK antager ansøger, at frekvensen af EUS per cyklus er 0,5 for alle helbredstadier undtagen remission, kolostomi og proktokolektomi, hvor frekvensen antages at være lavere, hhv. 0,38, 0,19, og 0,19.

Omkostninger til endoanal endoskopi (EAS) er estimeret ud fra DRG 2018 med diagnosekoden DK603C og et gennemsnit af diverse procedurekoder. Taksten er anvendt på baggrund af udtalelser fra flere kliniske eksperter i Danmark. Baseret på estimer fra europæiske kliniske eksperter antager ansøger, at frekvensen af EAS per cyklus er 0,38, 0,56, 0,6, og 0,19 for helbredsstadierne; Remission, CSF, kolostomi, og proktokolektomi.

Omkostninger til indlæggelser er baseret på et dansk registerstudie fra 2018 (11), hvor det estimeres, at patienter med CPF har 1,5 indlæggelser per år af ukendt varighed. I modellen er frekvensen således er frekvensen således 0,75 per cyklus for alle stadier undtagen remission. Ansøger antager, at hver indlæggelse er forbundet med en gennemsnitsomkostning på 25.000 DKK. Ansøger har ikke begrundet dette valg.

Omkostninger til kirurgiske procedurer

Omkostninger til kirurgiske indgreb er estimeret baseret på et gennemsnit af diverse DRG-takster, baseret på input fra kliniske eksperter i Danmark. Taksterne fremgår af tabel 8.

Tabel 8 Anvendte takster for kirurgiske procedurer

Behandling	Procedurekode	Omkostning per enhed (DKK)
<i>Seton</i>		
Anden operation på endetarmsåbningen og perianalt væv	KJHW96	13.647,00
Anden operation på endetarmsåbningen og perianalt væv	KJGW96	20.890,00
Inkomplet incision af analfistel	KJHD30	7.465,00
Kompletterende incision af analfistel	KJHD33	7.465,00
Perianal incision	KJHA00	7.465,00
Excision af patologisk væv i analkanal eller perianalt væv	KJHA20	7.465,00
Incision af analfistel	KJHD20	7.465,00
Excision af analfistel	KJHD23	7.465,00
Resektion af interne analsfinkter	KJHD40	7.465,00
<i>Gennemsnit seton</i>		<i>9.643,56</i>
Hammer/collagen plug (lukning af analfistel med kollagenplug eller anden teknik)	KJHD60	30.632,00
Adv. Flap/ovesco clip/FILAC (lukning af analfistel (med kollagenplug eller anden teknik)	KJHD60	30.632,00
LIFT (lukning af analfistel (med kollagenplug eller anden teknik)	KJHD60	30.632,00
VAAFT (endoskopisk vejledt termisk destruktion af analfistel)	KJHD42	7.465,00
<i>Other interventions</i>		
Operation for kronisk sår eller fistel i hud på truncus	KQGB20	13.647,00
Termisk destruktion af patologisk væv i analkanal eller perianalt væv	KJHA30	7.465,00
<i>Gennemsnit other interventions</i>		<i>10.556,00</i>
Gennemsnit kolostomi		79.605,40
Gennemsnit proktokolektomi		147.342,90

Ansøger har også inkluderet omkostninger knyttet til endelige kirurgiske indgreb (kolostomi og proktokolektomi). Disse omkostninger er inkluderet som en engangsomkostning. Kolostomi antages at inkludere alle former for stomi for tyktarmen og endetarmen. Proktokolektomi antages at inkludere alle former for kirurgisk indgreb, som resulterer i resection i endetarmen. Omkostninger for kolostomi er 79.605,40 DKK og 147.342,90 DKK for proktokolektomi (baseret på et gennemsnit af DRG-takster). For uddybende takster for kolostomi og proktokolektomi henvises til appendix.

Øvrige omkostninger forbundet med kolostomi og proktokolektomi

Ansøger vurderer, at patienter med kolostomi eller proktokolektomi oftere besøger ambulatoriet samt har flere utilsigtede hændelser end patienter i remission. Ansøger har dog valgt ikke at inkludere omkostninger til utilsigtede hændelser i modellen på grund af den lave andel af patienter i modellen, der modtager disse indgreb. Baseret på input fra stomiklinikken i Aalborg er der inkluderet 1 kontrolkonsultation per cyklus for kolostomi og proktokolektomi. Taksten anvendt til dette kontrolbesøg i modellen er 672 DKK, svarende til et ambulante besøg.

Behandlingsrelaterede bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til analabsces, eftersom det var den eneste behandlingsrelaterede bivirkning, der opstod i $\geq 5\%$ af patienterne uafhængigt af behandlingsarm i ADMIRE-CD, der er forbundet med betydelige omkostninger. Til dette er procedurekoden KJHA00A anvendt (10.585 DKK). I tabel 9 fremgår den inkluderede bivirkningsfrekvenser per helbredsstadie.

Tabel 9 52 ugers sandsynlighed for behandlingsrelaterede utilsigtede hændelser inddelt efter behandlingsmix

Helbredsstadie	Analabsces	Kilde
Darvadstrocel behandlingsmix	7,77%	ADMIRE-CD
SoC behandlingsmix	8,82%	ADMIRE-CD
Salvagebehandlingsmix	12,00%	Kliniske eksperter
Post-kolostomi-behandlingsmix	12,00%	Kliniske eksperter
Post-proktokolektomi-behandlingsmix	12,00%	Kliniske eksperter
Remission	0,00%	Antagelse

Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet patientomkostninger i modellen. Ansøger antager, at tidsforbruget per CPF-relateret besøg på sygehuset er 4 timer, hvilket inkluderer transporttid, tid til infusion samt monitorering. Estimatet er baseret på dialog med kliniske eksperter i Danmark. Tidsforbruget er værdisat til 182,72 DKK per time. Transportomkostninger på 100 DKK er inkluderet per hospitalsbesøg.

Amgros' vurdering

Amgros er enige i ansøgers vurdering af, at det er svært at udpege én bestemt behandling som SoC, og mener derfor ansøgers tilgang er rimelig. Ansøgers andel af patienter som modtager infliximab i modellen er højere end i ADMIRE-CD. Ansøger har baseret denne andel på et dansk registerstudie, og ansøgers estimater stemmer således mere overens med dansk klinisk praksis end andelen i ADMIRE-CD. Dette bekræftes ligeledes i Medicinrådets protokol for darvadstrocel (Alofisel). Amgros mener dog, at denne tilgang potentielt vil introducere bias i modellen, eftersom effekten af darvadstrocel (Alofisel) og SoC i modellen er baseret på et andet behandlingsmix end der anvendes i dansk klinisk praksis. Eftersom det ikke er muligt at justere effekten af SoC i henhold til et andet behandlingsmix, mener Amgros det er mere retvisende at anvende det initiale behandlingsmix fra ADMIRE-CD på 27,26% og 33,59% for hhv. infliximab og adalimumab. Dette har dog begrænset betydning for resultatet.

Darvadstrocel (Alofisel) bliver administreret under anæstesi, og Amgros har adspurgt ansøger, hvorfor omkostninger til administration af darvadstrocel (Alofisel) ikke var inkluderet i modellen. Ansøger har tilkendegivet, at dette er en fejl, og at omkostningerne til administrationen bør være lig den gennemsnitlige takst for Seton på 9.643,56 DKK. Dette estimat er inkluderet i Amgros' hovedanalyse.

Der er stor usikkerhed forbundet med estimeringen af ressourceforbruget i modellen, og det er vanskeligt at finde retvisende estimater på grund af de mange forskellige behandlinger, der tilbydes patienter i Danmark. Ansøger har argumenteret omfattende for de inkluderede omkostninger og begrundet antagelserne. Amgros har dog foretaget enkelte ændringer i ansøgers estimater bl.a. engangsomkostninger som betragtes som vedvarende i modellen. Ændringerne har dog begrænset betydning af resultatet.

Amgros har gennemgået relevante priser og estimater og justeret disse i hovedanalysen.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for darvadstrocel (Alofisel) i kombination med SoC sammenlignet med SoC på ca. 400.000 DKK.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 10.

Tabel 10 Resultat af ansøgers hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	Darvadstrocel + SoC	SoC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddel- og administrationsomkostninger til darvadstrocel	447.000	-	447.000
Øvrige hospitalsomkostninger	333.339	378.810	-45.471
Patientomkostninger	12.324	13.244	-920
Totale omkostninger	792.663	392.054	400.609

Den største årsag til omkostningsforskellen mellem de to behandlingsalternativer er den store engangsomkostning for darvadstrocel (Alofisel). Årsagen til at omkostningsforskellen mellem de to behandlingsalternativer ikke er lig forskellen mellem lægemiddelomkostninger i det initiale behandlingsmix er, at omkostningerne til remission, salvagebehandling og last-resort kirurgi er forskellige mellem de to behandlingsarme. Dette skyldes, at andelen af patienter, der bevæger sig mellem hvert helbredsstadie, er forskellig for de to behandlingsarme. Flere patienter opnår f.eks. remission efter behandling med darvadstrocel (Alofisel), hvilket leder til lavere omkostninger, da dette stadie har lavere omkostninger end de andre stadier.

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' kritiske vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- *Opdaterede priser på lægemidlerne til nyeste AIP*
- *Inkluderet administrationsomkostninger til indgivelse af darvadstrocel (Alofisel)*
- *Ændret tidshorisonten fra 5 til 6 år*
- *Ændret behandlingsmixet for infliximab og adalimumab så det stemmer overens med ADMICE-CD*
- *Rettet diverse fejl i modellen*

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for darvadstrocel (Alofisel) i kombination med SoC sammenlignet med SoC på ca. 400.000 DKK. Amgros' ændringer har lille betydning for det samlede resultat.

Meromkostninger er primært drevet af prisen på darvadstrocel (Alofisel).

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 11.

Tabel 11 Resultat af Amgros' hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	Darvadstrocel + SoC	SoC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddel- og administrationsomkostninger til darvadstrocel	465.644	-	456.644
Øvrige hospitalsomkostninger	358.168	410.333	-52.164
Patientomkostninger	5.859	6.859	-115
Totale omkostninger	821.555	417.191	404.364

3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af ændring i centrale antagelser i hovedanalysen. Analyserne varierer hver parameter anvendt i hovedanalysen en ad gangen med en specifik værdi, og måler betydningen af dette for resultaterne. Alle analyserne er envejsfølsomhedsanalyser, hvilket vil sige, at kun én parameter ændres ad gangen, mens de andre parametre holdes konstante.

Amgros har illustreret resultaterne i tabel 12. Ændringerne har lille betydning for resultatet.

Tabel 12 Amgros' følsomhedsanalyser

Følsomhedsanalyser	+/- Omkostninger
Amgros hovedanalyse	404.364
Hazard ratio på 1,0 for salvagebehandling vs. SoC (sandsynlighed for remission)	430.236
Hazard ratio på 0,4 for salvagebehandling vs. SoC (sandsynlighed for remission)	388.191
Hazard ratio på 1,2 for salvagebehandling vs. SoC (sandsynlighed for recidiv)	399.843
Hazard ratio på 0,8 for salvagebehandling vs. SoC (sandsynlighed for recidiv)	410.349

3.2.3 Usikkerhed af resultaterne

Amgros vurderer, at der er stor usikkerhed forbundet med de estimerede meromkostninger af darvadstrocel (Alofisel), eftersom den indsendte model samt de anvendte estimater er et meget usikkert grundlag at estimere de forventede inkrementelle omkostninger ud fra. Darvadstrocel (Alofisel) er forbundet med høje meromkostninger ved igangsættelse af behandling sammenlignet med SoC alene, og vil potentielt være forbundet med besparelser efterfølgende som følge af bedre sygdomskontrol. Varigheden og størrelsen af de efterfølgende besparelser er meget usikre på grund af de begrænsede kliniske opfølgingsdata. I den indsendte model vil de efterfølgende besparelser dog være relativt begrænsede, og de samlede meromkostninger er høje

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at darvadstrocel (Alofisel) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Darvadstrocel (Alofisel) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Darvadstrocel (Alofisel) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger har antaget, at patientpopulationen er ca. 540-555 patienter, hvilket baseret på et dansk registerstudie (11), men at ansøger kun kan levere en begrænset mængde darvadstrocel (Alofisel) per år. Ansøger oplyser, at de indtil 2023 kun kan producere max. 1200 hættegals til EU per år. På denne baggrund antager ansøger, at der

kun kan behandles 20 patienter år 1 med en gradvis øgning i indtil 45 patienter år 4 og 5. Den reelle patientpopulation antages derfor at være 20-45 patienter per år.

Tabel 13 Ansøgers estimat af antal nye patienter per år

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales IKKE som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Darvadstrocel + SoC	20	29	43	45	45	0	0	0	0	0
SoC	0	0	0	0	0	20	29	43	45	45

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Amgros vurderer, at der er stor usikkerhed forbundet med ansøgers estimater, eftersom de baseres på en forventet maksimal leveringskapacitet. Amgros har dog ikke mulighed for at vurdere, hvorvidt dette er rimeligt at antage, og accepterer ansøgers estimater. Patientantallet kan dog potentielt være betydeligt højere.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen med undtagelse af patientomkostninger.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af darvadstrocel (Alofisel) vil resultere i budgetkonsekvenser ca. 15 mio. per år.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 14.

Tabel 14 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	46	63	68	68	68
Anbefales ikke	37	51	51	52	52
Totale budgetkonsekvenser	9	12	17	16	16

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøgers analyse er meget usikker jf. ovenstående antagelse om patientpopulationen, samt at budgetkonsekvenserne potentielt bliver underestimerede ved ansøgers tilgang. I mangel på bedre estimater tilretter Amgros dog ikke ansøgers anvendte patientantal, men tilretter analysen i henhold til ændringerne i hovedanalysen.

4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Rettelser i udregningerne for budgetkonsekvenserne
- Omkostningerne fra Amgros' hovedanalyse anvendes med undtagelse af patientomkostninger og diskontering

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af darvadstrocel (Alofisel) vil resultere i budgetkonsekvenser efter 3 år på ca. 19 mio. DKK per år. Budgetkonsekvenserne er usikre og forenkede.

Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 15

Tabel 15 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for N+, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	11	17	26	30	33
Anbefales ikke	2	4	8	11	14
Totale budgetkonsekvenser	9	13	18	19	19

5 DISKUSSION

Amgros vurderer, at behandling med darvadstrocel (Alofisel) i tillæg til SoC er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med behandling med SoC. Meromkostningerne er primært drevet af prisen på darvadstrocel (Alofisel).

Der er høj usikkerhed forbundet med den modellerede langsigtede effektforskel mellem darvadstrocel (Alofisel) og SoC, og den indsendte model er i høj grad baseret på udokumenterede antagelser. Modellens struktur og de indlagte antagelser resulterer dog i en relativt kortvarig effekt af darvadstrocel (Alofisel), og de langsigtede besparelser er således begrænsede.

6 REFERENCER

1. Colitis-Crohn Foreningen. Kirurgisk behandling ved crohns sygdom og colitis ulcerosa. Odense: Colitis-Crohn Foreningen. 2016.
2. Dahlerup JF, Lodberg Hvas C, Jacobsen BA, Ljungmann K, Qvist N, Staun M et al. Diagnostik og behandling af fistler ved Crohns sygdom [Internet]. 2010. Available from: https://www.dsgb.dk/images/guidelines/pdfversion/crohn_fistel_vers_2010.pdf
3. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Nov;14(11):652–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28790453>
4. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* [Internet]. 2006 Jun;55(6):749–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16698746>
5. Yassin NA, Askari A, Warusavitarne J, Faiz OD, Athanasiou T, Phillips RKS, et al. Systematic review: the combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2014 Oct;40(7):741–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25115149>
6. Singer NG, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: mechanisms of inflammation. *Annu Rev Pathol* [Internet]. 2011;6:457–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21073342>
7. de la Portilla F, Alba F, García-Olmo D, Herrerías JM, González FX, Galindo A. Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2013 Mar;28(3):313–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23053677>
8. 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. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2016 Sep 24;388(10051):1281–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27477896>
9. Mueller MH, Geis M, Glatzle J, Kasperek M, Meile T, Jehle EC, et al. Risk of fecal diversion in complicated perianal Crohn's disease. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2007 Apr;11(4):529–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17436140>
10. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RCG, Kamm MA. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2003 May 1;17(9):1145–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12752351>
11. Marie C. Perianale fistler ved Crohns sygdom - forekomst , hospitalsbehandling og hospitalsomkostninger. 2016.

APPENDIX I – DRG-TAKSTER FOR KIRURGI

Tabel 14: Last resort surgery – DRG-codes and costs

Treatment	Procedure code	Rate
Proctectomy		
Resektion af colon sigmoideum med kolostomi	KJFB60	kr. 82.331,00
Laparoskopisk resekction af colon sigmoideum med kolostomi og distal lukning	KJFB61	kr. 82.331,00
Anden tyktarmsresektion med kolostomi og distal lukning	KJFB63	kr. 82.331,00
Anden laparoskopisk colonresektion med kolostomi og distal lukning	KJFB64	kr. 82.331,00
Loop enterostomi	KJFF10	kr. 82.331,00
Laparoskopisk loop enterostomi	KJFF11	kr. 82.331,00
Terminal enterostomi	KJFF13	kr. 82.331,00
Sigmoideostomi	KJFF26	kr. 82.331,00
Laparoskopisk sigmoideostomi	KJFF27	kr. 82.331,00
Anden kolostomi	KJFF30	kr. 82.331,00
Anden laparoskopisk kolostomi	KJFF31	kr. 82.331,00
Anden fremlægning af tyndtarm og tyktarm	KJFF96	kr. 82.331,00
Anden laparoskopisk fremlægning af tyndtarm og tyktarm	KJFF97	kr. 82.331,00
Proktokolektomi og ileostomi	KJFH20	kr. 82.331,00
Laparoskopisk proktokolektomi og ileorektostomi	KJFH21	kr. 82.331,00
Resektion af endetarm	KJGB00	kr. 75.517,00
Resektion af endetarm med kolostomi	KJGB10	kr. 75.517,00
Laparoskopisk resekction af endetarm med kolostomi	KJGB11	kr. 75.517,00
Abdominoperineal resekction af endetarm	KJGB30	kr. 75.517,00
Laparoskopisk og perineal excision af endetarm	KJGB31	kr. 75.517,00
Abdominal og intersphincterisk resekction af endetarm	KJGB32	kr. 75.517,00
Laparoskopisk og intersphincterisk resekction af endetarm	KJGB33	kr. 75.517,00
Resektion af endetarm og anlæggelse af ileostomi	KJGB40	kr. 75.517,00
Anden resekction af endetarm	KJGB96	kr. 75.517,00
Anden laparoskopisk resekction af endetarm	KJGB97	kr. 75.517,00
Average all proctectomy		kr. 79.605,40

Resection	Procedure code	Rate
Lukning af ileostomi uden tarmresektion	KJFG00	9363
Lukning af kolostomi uden tarmresektion	KJFG10	82331
Lukning af ileostomi med tarmresektion	KJFG20	9363
Lukning af terminal ileostomi/anlæggelse af anastom. til tyndtarm	KJFG23	82331
Lukning af terminal ileostomi/anlæggelse af anastom. til tyktarm	KJFG26	82331
Lukning af terminal ileostomi/anlæggelse af anastom. til endetarm	KJFG29	82331
Lukning af kolostomi med tarmresektion	KJFG30	82331
Lukning af terminal kolostomi/anlæggelse af anastom. til tyktarm	KJFG33	82331
Lukning af terminal kolostomi/anlæggelse af anastom. til endetarm	KJFG36	82331
Laparoskop lukning af terminal kolostomi/anastom. til endetarm	KJFG37	82331
Average all resection		kr. 67.737,40

Proctectomy		
Avg. Proctectomy + Avg. Resection		kr. 147.342,80

APPENDIX II – DRG-TAKSTER FOR EUS

Tabel 15: Monitoring DRG codes and costs

Monitoring	Procedure code	Rate
Koloskopi	KUJF32	kr. 5.092,00
Koloskopi med biopsi	KUJF35	kr. 5.092,00
Fleksibel sigmoideoskopi	KUJF42	kr. 5.092,00
Fleksibel sigmoideoskopi med biopsi	KUJF45	kr. 5.092,00
Proktoskopi	KUJG02 *	kr. 4.484,00
Proktoskopi med biopsi	KUJG05*	kr. 4.484,00
Average		kr. 4.889,33

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

Høringsvar til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for darvadstrocel til behandling af komplekse perianale fistler som følge af Crohn's sygdom

Medicinrådets merværdivurdering af Darvadstrocel tages til efterretning ud fra gældende protokol. Takeda er uenig i protokollens udformning og dermed grundlaget for merværdivurderingen, hvilket Medicinrådssekretariatet allerede tidligere er gjort opmærksom på.

Mindste kliniske relevante forskel

Ved en systematisk gennemgang af grænseværdierne for de mindste kliniske relevante forskelle for effektmål i de hidtidige protokoller, fremgår det, at disse i overvejende grad ligger på mellem 10-15%. For darvadstrocel ønskes imidlertid en mindste kliniske relevant forskel på 20-30%. Den mindste kliniske relevante forskel for darvadstrocel ligger således 100-150% over øvrige lægemidler.

Adspurgt til hvorledes Fagudvalget er nået frem til disse grænseværdier, henviser Sekretariatet til et fagligt skøn, eftersom der ingen evidens er på området. Det til trods for, at infliximab som er den eneste godkendte medicinske behandling, demonstrerer en absolut forskel overfor placebo på 13,2 % for effektmålet klinisk remission efter 1 år¹. Dertil fremgår det af Metodehåndbogen at: *"Den mindste klinisk relevante forskel skal tage udgangspunkt i niveauet for behandlingseffekten for gældende standardbehandling i Danmark og patientpopulationens størrelse."* hvilket er infliximab.²

Det fremgår endvidere af Metodehåndbogen at: *"den mindste klinisk relevante forskel er udtryk for den forskel i effekt, som afgør, om den velinformerede patient eller kliniker vil vælge ét lægemiddel frem for et andet."*³ Her bør det nævnes, at en nyligt publiceret opgørelse over IOIBD-medlemmers (International Organisation for Inflammatory Bowel Disease) perception af klinisk betydende forskelle for nærværende patientpopulation har vist, at en absolut forskel på 10% og 15% for hhv. klinisk remission og endoskopisk remission anses som værende klinisk betydende.⁴

Orphan drug status og kliniske merværdivurdering ud fra statistisk signifikans i subgrupper

I erkendelse af, at nogle patientgrupper er så små, at størrelsen udfordrer generering af evidens, samt begrænser det økonomiske incitament til at udvikling af medicin, kategoriseres disse som såkaldt Orphan

¹ Sands B, et al. N Engl J Med 2004;350:876-85.

² Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser v.2.0, s.15

³ Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi v.1.1 s.9

⁴ Olivera P, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2018;1-11

drugs. Denne status tildeles af det Europæiske medicinske agentur (EMA) og er oftest forbundet med særlige omstændigheder vedr. evalueringen af disse lægemidler. Medicinrådets proces tager dog ikke højde herfor. Orphan drugs vurderes således efter samme principper som øvrige lægemidler.

Hertil kommer at man ikke tager højde for begrænsninger i Metodehåndbogens tilgang til vurdering af merværdi ud fra statistisk signifikans, når Medicinrådet beder om data i subgrupper, for hvilket studiet ikke er designet til at kunne vise statistisk signifikans. Dette fremgår også af Merværdirapporten fra Medicinrådet s. 38 sidste afsnit. For at opnå en tilstrækkelig statistisk styrke ville det kræve en ca. 4-5 gange større studiepopulation, hvilket ikke er realistisk med denne sygdoms lave prævalens, ej heller etisk forsvarligt.

Det forhold at lægemidlet er udviklet til en lille patientpopulation bliver således en hindring for godkendelsen af darvadstrocel som standardbehandling. Takeda finder ikke, at dette er i overensstemmelse med et generelt udtrykt ønske fra myndigheder og patientgrupper mfl. om at fremme udviklingen af lægemidler til små patientgrupper.

Denne problematik illustreres tydeligt i nærværende vurdering. Af Merværdirapporten fremgår det, at *"Fagudvalget er opmærksom på, at samtlige analyser er foretaget på subpopulationer af små størrelser, hvilket medfører statistisk usikkerhed omkring punkttestimatet (s. 9)."* Problematikken opstår, idet der ikke tages konsekvens af dette paradoks, hvor der jf. Metodehåndbogen fastholdes, at klinisk merværdi vurderes ud fra statistisk signifikans. Dette illustreres eks. på s. 18. for vurdering af klinisk merværdi for IBDQ (uge 52): *"...På trods af at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb muligvis har en merværdi ved uge 24 og 52 sammenlignet med kirurgisk indgreb alene, vurderer fagudvalget samlet, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb har **ingen klinisk merværdi sammenlignet med kirurgisk indgreb alene vurderet på effektmålet IBDQ. Dette er baseret på, at konfidensintervallerne er meget brede, og effektestimaterne ikke er statistisk signifikante** og dermed indeholder både positiv og negativ merværdi."*

I lyset af ovenstående, mener Takeda at rammerne for merværdivurderingen af darvadstrocel ikke danner et retvisende beslutningsgrundlag og som konsekvens overser vigtige og klinisk betydende effekter for en lille patientgruppe med begrænsede behandlingsmuligheder.

Spørgsmål til Medicinrådets vurderingsrapport af 14. november 2018 af den kliniske merværdi for darvadstrocel

Takeda Pharma A/S har følgende bemærkninger til vurderingsrapporten af 14/11-2018:

Diskrepans mellem Fagudvalgets merværdivurdering og behandlingsvejledning fra det kliniske selskab

Dansk selskab for gastroenterologi- og hepatologi (DSHG) har i deres senerste behandlingsvejledning for diagnostik og behandling af fistler ved Crohn's sygdom, indplaceret stamcellebehandling efter svigt af konventionel behandling.⁵ Vi har noteret os at Fagudvalget til trods mener det er uklart hvor darvadstrocel skal indplaceres i det nuværende behandlingsregime ift. autolog stamcellebehandling, kendetegnet ved fedtvæv som kommer fra patienten selv, og hvor antallet af stamceller som patienten reelt får ikke er standardiseret, hvilket man ved har betydning for effekten⁶.

I relation hertil, ønsker vi at gøre opmærksom på at darvadstrocel er den eneste stamcellebehandling der er dokumenteret i et klinisk kontrolleret studie og har EMA-godkendelse til behandling af fistulerende Crohn's sygdom.

Ud fra et evidensbaseret medicinsk perspektiv jvf. Oxford University har stamcellebehandling med darvadstrocel et evidensniveau svarende til 1b, hvorimod eksperimental autolog fedt/stamcelletransplantation ligger lavere rangeret på 2a-2b (denne bruges af guideline gruppen).⁷

Dertil kommer en netop publiceret systematisk review og meta-analyse over effekten af medicinsk terapi til behandling af fistler ved Crohn's sygdom kommer frem til at injektion af stamceller tilbyder et lovende terapi til de patienter der har svigt af konventionel medicinsk behandling⁸.

Nedgradering for effektmålet Tilbagefald pga. risk of bias

Af rapporten fremgår det på side 24 og 43 at for effektmålet "Tilbagefald (vurderet ved uge 52 hos de patienter, der tidligere har haft klinisk remission ved uge 24)" er randomiseringen bortfaldet, og det er derfor ikke sikkert at de to behandlinger er sammenlignelige, hvorfor effektmålet nedgraderes for risk of bias. Vi vil venligst gøre opmærksom på at dette er faktisk forkert. Studiet forblev dobbeltblindet indtil unblinding ved uge 52⁹.

⁵ DSGH Guideline 2018: Diagnostik og behandling af fistler ved Crohn's sygdom

⁶ De la Portilla F, et al. Int J Colorectal Dis (2013) 28:313–323.

⁷ <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>

⁸ Lee JM, et al. Clin Gastroenterol and Hepatology 2018;16:18-79-1892.

⁹ "The investigators responsible for the patient assessments and the patients remained blinded to the patients' treatment allocation up to the time of the Week 52 CSR" - CLINICAL STUDY REPORT – WEEK 52 , Takeda Pharma, data on file

Spørgsmål til protokol for godkendelse af darvadstrocel til standardbehandling af komplekse perianale fistler som følge af Crohn's sygdom

Takeda Pharma A/S har tidligere indsendt følgende bemærkninger til protokollen af 28/02-2018:

På baggrund af den foreløbige ansøgning, indsendt af Takeda, har medicinrådet udarbejdet en protokol, som udgør grundlaget for evalueringen af den endelige ansøgning.

Takeda har indvendinger mod primært to forhold i protokollen, der vedrører hhv. vurderingen af klinisk merværdi og fastsættelsen af størrelsen på mindste kliniske relevante forskelle. Indvendinger til protokollen er forelagt Medicinrådet både mundtligt og skriftligt, og ses nedenfor.

Takeda er uenig i at størrelsen af klinisk merværdi alene kan baseres på en vurdering af om lægemidlet demonstrerer statistisk signifikante forskelle overfor placebo for absolutte og relative effektmål i subgrupper, som registreringsstudiet på darvadstrocel ikke er designet til at kunne vise. Opnåelse af en tilstrækkelig statistisk styrke vil kræve en ca. 4-5 gange større studiepopulation, hvilket ikke er realistisk med denne sygdoms lave prævalens. Det forhold at lægemidlet er udviklet til en lille patient population bliver således en hindring for godkendelsen af darvadstrocel som standardbehandling. Takeda finder ikke at dette er i overensstemmelse med et generelt udtrykt ønske fra myndigheder og patientgrupper mfl. om at fremme udviklingen af lægemidler til små patientgrupper.

I fastsættelsen af de mindste klinisk relevante forskelle er det vurderet at darvadstrocel skal være 20-30% bedre end komparator. Gældende standardbehandling af komplekse perianale fistler med infliximab har imidlertid kun demonstreret en absolut effektforskel på 13,2% overfor placebo for effektmålet "*klinisk remission (komplet respons) ved uge 54*".ⁱ Dette resultat er opnået i en mindre behandlingsrefraktær patientpopulation hvor kun 30% var i konventionel behandling, hvorfor det må formodes at den absolutte effektforskel der kan opnås i en subgruppe af patienter fra registreringsstudiet på darvadstrocel (ADMIRE-CD) hvor alle er refraktære overfor både konventionel og biologisk behandling vil være mindre.

En netop publiceret opgørelse over IOIBD-medlemmers (International Organisation for Inflammatory Bowel Disease) perception af klinisk betydende forskelle for placebo-kontrollerede studier i biologisk erfarne CD patienter har vist, at langt størstedelen af respondenterne anser en absolut forskel på 10% og 15% for hhv. klinisk remission og endoskopisk remission som værende klinisk betydende.ⁱⁱ Takeda finder derfor at grænserne er sat uforholdsmæssigt højt.

Spørgsmål til Medicinrådets Protokol for darvadstrocel

Takedas spørgsmål til Protokollen for darvadstrocel er i det nedenstående listet i prioriteret rækkefølge, inddelt efter vigtighed. Spørgsmålene er nummereret fra 1-10 og tager afsæt i udsagn fra protokollen som i det følgende er anført i blå bokse.

Kommentarer og spørgsmål fra Takeda er skrevet under førnævnte bokse og består af argumentation og kilder efterfulgt af spørgsmål som ønskes uddybet af Medicinrådet. Spørgsmålene er anført i fed tekst og markeret med ➤

Spørgsmål til Protokollen:

1. Valg af størrelsen på mindste kliniske relevante forskel (s. 8)

For de to kritiske effektmål "Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger" samt "Tilbagefald" og det vigtige effektmål "Klinisk remission", er der sat en mindste klinisk relevant forskel på hhv. 25%, 30% og 20% for de kliniske spørgsmål 1 og 3.

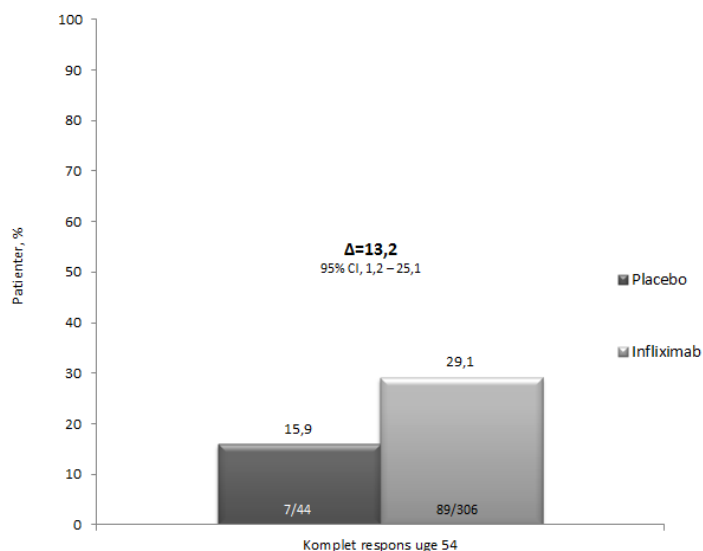
Grænserne for mindste kliniske relevante forskel for det kliniske spørgsmål 1 ("Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel til patienter efter forudgående og under pågående konventionel og biologisk behandling") er sat uforholdsmæssigt højt, idet der er tale om en patientpopulation der er refraktær på den nuværende medicinske behandling.

Såfremt de fastholdes vil det medføre at vigtige og klinisk betydnende forskelle overses på grund af følgende:

1. I protokollen fremgår det, at "Medicinsk behandling af fistler kan give symptomfrihed eller betydnende bedring" (s.5). Gældende standardbehandling af komplekse perianale fistler med infliximab har imidlertid kun demonstreret en absolut risikoforskel på 13 % for effektmålet "klinisk remission ved uge 52" (figur 1, vær opmærksom på at data opgjort i artiklen kun er på de patienter der responderede på induktionsbehandlingen).ⁱⁱⁱ Dette resultat er opnået i en population hvor kun 30% var i konventionel behandling, hvorfor der må formodes at en mindre absolut effekt-forskel kan opnås i en subgruppe af patienter der alle er refraktære til både konventionel og biologisk behandling (jf. klinisk spørgsmål 1).

Figur 1. Effekt af infliximab på klinisk remission (komplet respons) af perianale fistler ved uge 54.²

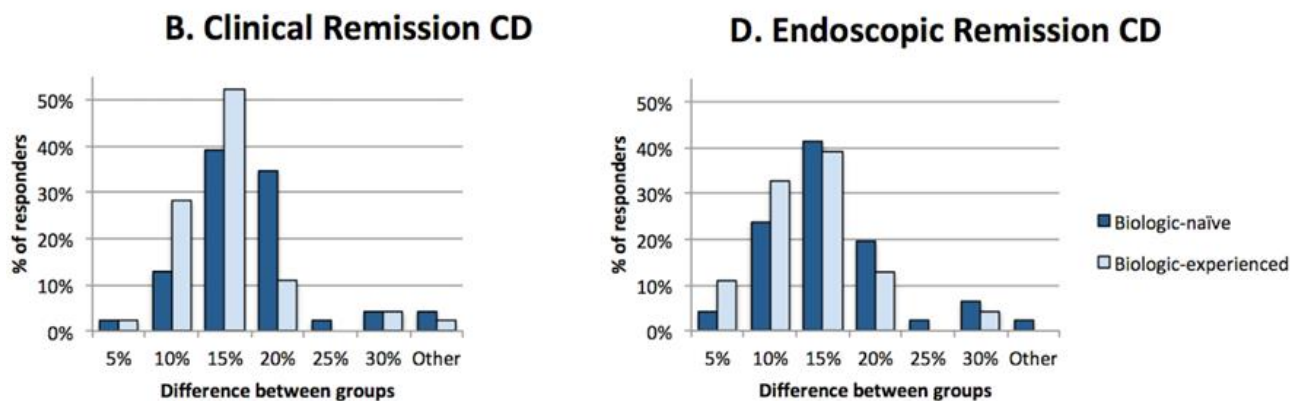
Klinisk remission (komplet respons) defineret som klinisk vurderet lukning af alle behandlede eksterne åbninger, der drænedes forud for behandling trods let bimanuel fingerkompression. ,



- En netop publiceret opgørelse over IOIBD-medlemmers (International Organisation for Inflammatory Bowel Disease) perception af klinisk betydende forskelle for placebo-kontrollerede studier i biologisk erfarne CD patienter har vist, at langt størstedelen af respondenterne anser en absolut forskel på 10 og 15% for klinisk remission og endoskopisk remission som værende klinisk betydende (mht. at skifte behandlingspraksis) (figur 2).^{iv}

Figur 2. Physicians' perspective on the clinical meaningfulness of inflammatory bowel disease trial results: an International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD) survey.³

Most frequently voted differences considered clinically relevant (MCID) in IBD superiority trials (placebo-controlled trials)



- Resultaterne fra IOIBD-undersøgelsen er i overensstemmelse med de absolutte risikoforskelle biologiske lægemidler generelt opnår i studier med Crohns patienter som svigter på anti-TNF-behandling. Som eksempel har senest lægemidlet Vedolizumab demonstreret en absolut risikoforskel på 11% for steroid-fri klinisk remission uge 52 i GEMINI II-studiet og lægemidlet Ustekinumab vist en absolut risiko forskel på 10% for klinisk remission uge 52 i IM-UNITI.^{v,vi} Tallene kan umiddelbart synes lave, men afspejler ikke den reelle terapeutiske betydning i klinisk praksis. For begge lægemidler gælder, at de i klinisk praksis har haft stor betydning for mange patienter med svigt på anti-TNF behandling, hvilket talrige retrospektive opgørelser vidner om.^{vii,viii,ix}

I lyset af ovenstående, er en absolut effekt-forskel på 10% overfor placebo i klinisk kontrolleret studier en klinisk relevant forskel for *Klinisk spørgsmål 1*.

Vi undrer os yderligere over hvordan den mindste klinisk relevante forskel kan være den samme for klinisk spørgsmål 1 og 3.

Der er tale om to forskellige patientpopulationer der hhv. har svigt af 2 (klinisk spørgsmål 1) og 1 behandling (klinisk spørgsmål 3). Den relevante absolutte effekt-forskel må derfor formodes at være mindre for patientpopulationen i klinisk spørgsmål 1 (patienter der har modtaget og fortsat modtager

konventionel og biologisk behandling) sammenlignet med patientpopulationen i klinisk spørgsmål 3 (patienter der har modtaget og fortsat modtager konventionel behandling samt ikke er egnede kandidater til at få biologisk behandling).

For patientpopulationen i Klinisk spørgsmål 1 eksisterer der pt. yderst begrænsede alternativer idet de kirurgiske behandlingsmuligheder er vanskelige at udføre og forbundet med risiko for inkontinens. Hertil kommer at effekten af disse ikke er veldokumenteret som følge af mangel på randomiseret klinisk kontrolleret undersøgelser. Effekten og sikkerheden af darvadstrocel er evalueret på baggrund af et dobbeltblindet og randomiseret klinisk kontrolleret multicenterstudie. Endvidere anbefales det af ECCO-ESCP at den mindst invasive kirurgiske procedure bør overvejes som første valg.^x Darvadstrocel er sammenlignet med de andre kirurgiske alternative det mindst invasive kirurgiske indgreb uden risiko for inkontinens.

Takeda er naturligvis bekendt med, at der I dag anvendes en vifte af etablerede kirurgiske metoder, som anerkendes for deres kliniske effekt, på trods af manglende evidens fra randomiserede, klinisk kontrollerede undersøgelser.

I protokollen for darvadstrocel står der imidlertid at ”på lang sigt er det vigtigt, at inkontinens (samt stomi) undgås” og ”oplever patienten ikke tilfredsstillende effekt ved kirurgisk eller medicinsk behandling, kan en blivende stomi eller protektomi tilbydes. Dette er tilfældet for ca. 20 % af patienterne.”(s.5) I dette perspektiv må det med rimelighed kunne antages, at der eksisterer et stort behov for nye og mere velafprøvede behandlinger til patienter med perianal fistulerende Crohns sygdom og et en absolut effekt-forskel mindre end 25 og 30% også er klinisk relevant. Registreringsstudiet for darvadstrocel er det eneste randomiseret klinisk kontrolleret studie der har dokumenteret en klinisk effekt for denne patientpopulation i de sidste 14 år.

Yderligere undrer vi os over, at den mindste klinisk relevante effekt-forskel er højere for *Tilbagefald* end den er for *Kombineret remission* og *Klinisk remission*. Tab af respons er et velkendt problemstilling for denne patientpopulation hvorfor det alt andet lige vil være sværere at opnå en given effekt over længere tid. Dette bør afspejles i grænserne for mindste kliniske relevante effekt-forskelle, således at grænserne for *Tilbagefald* er lavere end for *Kombineret remission* og *Klinisk remission*.

2. Vurdering af klinisk merværdi for Orphan drug lægemidler (s.6)

Takeda anerkender fuldt ud Medicinrådets ønske om at vurdere darvadstrocels merværdi for de tre forskellige patientpopulationer, defineret i de tre kliniske spørgsmål.

Efter vores opfattelse er det imidlertid vanskeligt at applicere Medicinrådets kriterier for vurdering af klinisk merværdi på lægemidler med status som Orphan drugs.

Orphan drugs er karakteriseret ved at være rettet mod sygdomme som har en meget lav incidens og prævalens.

Grundet det meget lave patientantal har det europæiske lægemiddelagentur (EMA) etableret en særlig godkendelsesordning for lægemidler med status som Orphan drug. For ordningen gælder blandt andet at Orphan drug status kun gives til lægemidler hvor følgende gør sig gældende:

- *“no satisfactory method of diagnosis, prevention or treatment of the condition concerned can be authorised, or, if such a method exists, the medicine must be of significant benefit to those affected by the condition.”*
- *“developing medicines intended for small numbers of patients has little commercial incentive under normal market conditions.” - EMA*

Den lave forekomst af patienter er en betydelig udfordring ved rekruttering af forsøgsdeltagere, hvilket begrænser det opnåelige antal forsøgsdeltagere og dermed den mængde data og statistisk sikkerhed, som kan opnås i forbindelse med udviklingsprogrammet for et Orphan drug.

Karakteristisk for studier med Orphan drugs er, at den statistiske styrke vedrører den totale population. Ovennævnte begrænsninger med patientantal medfører, at det er yderst vanskeligt og i dette konkrete tilfælde for darvadstocel, ikke muligt, at designe et studie, hvor der også er tilstrækkeligt antal deltagere til at kunne vise signifikante forskelle mellem subgrupper. I så fald, vil det kræve en ca. 4-5 gange større studiepopulation, som i sagens natur er vanskelig at rekruttere grundet sygdommens lave incidens og prævalens.

Ovennævnte forhold for Orphan drugs er således i konflikt med vejledningen i Medicinrådets metodehåndbog, hvoraf det fremgår, at vurderingen af klinisk merværdi bør baseres på statistisk signifikans i subgrupper.

Det er således vores opfattelse, at Medicinrådets kriterier for vurdering af klinisk merværdi ud fra statistisk signifikans i subgrupper ikke kan appliceres på vurderingen af den kliniske merværdi for lægemidler med status som Orphan drug.

For vurderingen af den kliniske merværdi af lægemidler med status som Orphan drugs er det således nødvendigt at etablere et kompromis mellem hvad der ideelt ønskes af statistisk signifikante beregninger (statistisk signifikans også i subgrupper) og hvad der reelt kan leveres fra et klinisk studie af et Orphan drug (begrænset patientantal og dermed begrænset statistisk styrke).

Vi ser to muligheder til vurdering af klinisk merværdi for lægemidler med Orphan drug status:

1. Medicinrådet forholder sig til den originale studiepopulation, idet det er den population, som er baseret på den statistiske styrkeberegning. For de respektive subgrupper kan man vurdere effekten ud fra punkttestimatet samt retningen af konfidensintervallet.
2. Medicinrådet kunne skele til den særskilte metode, som anvendes af det tyske "medicinråd" IQWiG/G-BA til vurdering af den kliniske merværdi for lægemidler med status som Orphan drug. Dette indebærer bl.a.^{xi}
 - a. Når et produkt er tildelt Orphan drug status af EMA er klinisk merværdi betragtet som værende dokumenteret
 - b. Ingen yderligere vurdering af merværdi er påkrævet, hvis de totale omkostninger forventes at være mindre en 50 millioner euro pr. år (373 mio. kr.). Omregnet til danske forhold, vil den tyske grænseværdi svare til en dansk grænseværdi på ca. 26 mio. kr.
<https://www.iqwiq.de/en/about-us/10-years-of-iqwig/amnoq-since-2011.6333.html>
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp

Valg af effektmål

3. Kommentar til Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger (s. 9)

Data eksisterer ikke, pga. teknologisk begrænsning i MR scanning der på nuværende tidspunkt ikke tillader tilstrækkelig præcis vurdering af ansamlinger <0,8 cm. Der forefindes imidlertid post-hoc analyse på ansamlinger >1,2 cm, >1,5 cm og >1,7 cm. Disse post-hoc analyser understøtter, at der er konsistent statistisk og klinisk relevant effekt mellem darvadstrocel og placebo på radiologisk remission uafhængigt af hvilket cut-off der anvendes for ansamlingens størrelse.^{xii}

I stedet for data for "Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger" leveres data på "Kombineret remission" jf. afsnittet "Mindre vigtige effektmål" (s. 11). Jf. protokollen nedgraderes effektmålet fra **kritisk til vigtigt**, men Medicinrådet fastholder at procentsatsen for mindste kliniske relevante forskel skal forblive uændret.

Dette finder vi inkonsistent jf. Metodehåndbogen hvori det står beskrevet at kravene til vigtig og stor merværdi er lavere for kritiske effektmål sammenlignet med vigtige effektmål.^{xiii}

4. Klinisk spørgsmål 2

"Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående konventionel behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med biologisk behandling i kombination med kirurgisk behandling?" (s. 7)

Det er ikke tydeligt hvad Medicinrådet efterspørger i Klinisk Spørgsmål 2.

Under komparator er der anført: "Infliximab i kombination med kirurgisk behandling (som beskrevet i afsnit 2.2)" Betyder det, at der ønskes en indirekte sammenligning af "anti-TNF gruppen" i ADMIRE studiet med "IMM kun" gruppen i ADMIRE studiet?

Ud fra "Tabel 3 Litteratursøgning for klinisk spørgsmål 2" s.13, fremgår det imidlertid, at der efterspørges en indirekte sammenligning. Tænkes der her på studiet af ACCENT 2 (Sands et al, Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease, NEJM)?

I så fald, vil en indirekte sammenligning imidlertid ikke være meningsfyldt eftersom kun 30% af patientpopulationen i ACCENT 2 studiet var i konventionel behandling og intet kirurgisk indgreb som beskrevet i afsnit 2.2 blev foretaget.^{xiv} Pga. manglende data fra ACCENT 2 studiet vil det ikke være muligt at fortage analyse for 9 ud af 13 efterspurgte effektmål.

MR argumenterer i Protokollen (s. 15) mod indirekte sammenligninger grundet metodiske usikkerheder.

- På baggrund af ovenstående vurderer Medicinrådet da forsat at Klinisk spørgsmål 2 er relevant?
- Hvis ja, ønskes en præcisering af komparator

5. Klinisk spørgsmål vedr. vurdering af klinisk merværdi for patienter der ikke har fået konventionel eller biologisk behandling? (s.7-8)

Der eksisterer en gruppe af patienter, hvor patientens perianale fistel er den primære problematik i deres sygdom, idet de har fravær af lumenale symptomer. Samtidig vil det være patienter der ikke er egnet til konventionel eller biologisk behandling. For denne patientgruppe vil lokal behandling være særligt relevant.

- **Hvilke overvejelser har Medicinrådet gjort sig vedr. denne patientgruppe?**

6. *"Forud for enhver kirurgisk behandling må der etableres kontrol af den akutte betændelse med drænage inklusiv anlæggelse af en Seton-tråd i fistlen (for at hindre abscesdannelse og sikre drænage af fistelkanalen) og maksimal kontrol af luminal sygdom."* (s.5)

"Patienten undergår to kirurgiske indgreb ved behandling med darvadstrocel". (S.6)

Det må antages at alle patienter med perianale fistler modtager oprensning, og seton om nødvendigt, ved første akutte konsultation i overensstemmelse med den danske behandlingsvejledning samt ECCO, hvori det fremgår at der til komplekse fistler anbefales primær anlæggelse af en løs Seton-tråd i fistlen for at hindre abscesdannelse og for at undgå læsion på analsfinkter^{xv}

Fra ECCO guideline:

"In general, symptomatic fistulas require intervention. Before any form of treatment, be it medical or surgical, the sepsis must be drained using loose setons. This allows the inflammation around the tract to subside, and it prevents recurrence of the abscesses." - ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease, Willem A Bemelman et. al. 017 <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/12/1/1/3813784>

Der er således kun tale om ét ekstra kirurgisk indgreb ifm. ordination af darvadstrocel.

7. Litteratur søgning

- **Er litteratur søgning for de kliniske spørgsmål 1 og 3 og 2 begrænset til randomiserede kliniske studier?**

8. IBDQ

Jf. protokollen ønskes der en analyse af andelen af patienter, for alle 3 kliniske spørgsmål, som opnår en IBDQ score på minimum 170.

Imidlertid havde studiepopulationen i registreringsstudiet, allerede ved baseline en gennemsnitlig IBDQ score over 170 (mean [SD] for darvadstrocel og placebo hhv. 174 [31,6] og 169 [36,1] svarende til at patienterne var i remission.

- Ønskes der ny subgruppe analyse af patienter med IBDQ under 170 ved baseline (der vil således blive tale om en subgruppe analyse af en subgruppe)?

9. Klinisk spørgsmål 3:

"Population

Voksne patienter med komplekse perianale fistler ifm. inaktiv til mild luminal Crohns sygdom, der har modtaget og fortsat modtager konventionel behandling samt ikke er egnede kandidater til at få biologisk behandling."

- Hvilke patienter refereres der til her?
Ikke egnede til biologisk behandling fremgår ikke som en særskilt definition i studiet.

10. Fistler udgør en del-mængde af komplekse fistler." (s.4)

I protokollen udregnes antallet af patienter med perianale fistler på følgende måde ud fra andel af Crohns patienter som har fistler, hvor mange fistler er komplekse, og siden hvor mange af de komplekse fistler er perianale: CD → Fistler → komplekse fistler → perianale fistler

Takeda foreslår at udføre beregningen på følgende måder:

Lavt estimat	Andel	Personer	Kilde
Total population	5.778.570	5.778.570	1
Adult population	79,83%	4.613.032	2
Prevalence of Crohn's disease	0,25%	11.468	3
Non-active or mildly active Crohn's disease (%)	50,00%	5.734	4
Prevalence of fistulae (%)	14,00%	803	5
Perianal fistula	54,00%	433	6
Complex perianal fistula	71,00%	308	7

Højt estimat	Andel	Personer	Kilde
Total population	5.778.570	5.778.570	1
Adult population	79,83%	4.613.032	2
Prevalence of Crohn's disease	0,25%	11.468	3
Non-active or mildly active Crohn's disease (%)	50,00%	5.734	4
Prevalence of fistulae (%)	26,00%	1.491	5
Perianal fistula	65,00%	969	6
Complex perianal fistula	78,00%	756	7

Kilder:1: Danmarksstatistik 2: Danmarksstatistik 3: The incidence of inflammatory bowel disease in Denmark 1980–2013: a nationwide cohort study S.n. Iophaven et al.; Diagnostik og behandling af fistler ved Crohns sygdom Jens Frederik Dahlerup et al. 4:KOL statement – antagelse 5: Schwartz DA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: an epidemiological update. World J Gastroenterol, Tang LY, Rawsthorne P, Bernstein CN. Are perineal and luminal fistulas associated in Crohn's disease? A population-based study. 2006; 6: Schwartz DA, et al. Gastroenterology 2002; 122:875-880 + Bell SJ, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 17:1145-51 7: Bell SJ, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:1145-51. Eglinton TW, et al. Dis Colon Rectum. 2012;55:773-7. Molendijk I, et al. Inflamm Bowel Dis. 2014;20:2022-8.

ⁱ Sands B, et al. N Engl J Med 2004;350:876-85

ⁱⁱ Olivera P, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2018;1–11

ⁱⁱⁱ Sands B, et al. N Engl J Med 2004;350:876-85

^{iv} Olivera P, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2018;1–11

^v Sandborn WJ, et al. N Engl J Med 2013;369:711-21.

^{vi} Feagan B, et al. N Engl J Med 2016; 375:1946-1960

^{vii} Engel T, et al. J Crohns Colitis. 2018 Jan 24;12(2):245-257

^{viii} Kopylov U, et al. Journal of Crohn's and Colitis (2014) 8, 1516–1522

^{ix} Wils P, et al. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2016;14:242–250

^x Bemelam WA, et al. Journal of Crohn's and Colitis 2018, 1-16.

^{xi} <https://www.iqwig.de/en/about-us/10-years-of-iqwig/amnog-since-2011.6333.html>

^{xii} Data on file, Takeda Pharma

^{xiii} Metodehåndbogen for Medicinrådet. Version 1.1

^{xiv} Sands B, et al. N Engl J Med 2004;350:876-85

^{xv} Dahlerup JF, et al. Diagnostik og behandling af fistler ved Crohns sygdom. Dansk Kirurgisk Selskab 2010

Nicoline Kerzel Duel

Fra: Nicoline Kerzel Duel
Sendt: 26. november 2018 16:00
Til: Ipland, Nils-Peter
Cc: Carstensen, Mads; Jeppe Schultz Christensen
Emne: SV: Høring over udkast til vurdering af klinisk merværdi for darvadstrocel

Kære Nils-Peter

Mange tak for jeres høringssvar. Vi har talt med fagudvalgsformanden og har følgende svar:

Mindste klinisk relevante forskel

Fastsættelsen af de mindste klinisk relevante forskelle er tidligere blevet behandlet af fagudvalget i forbindelse med at udarbejde og efterfølgende tilrette protokollen. Fagudvalget finder ikke, at protokollen skal ændres igen.

Orphan drug status og kliniske merværdivurdering ud fra statistisk signifikans i subgrupper

Vedr. orphan drug: vurderingen af darvadstrocel følger Medicinrådets metodehåndbog.

Vedr. subpopulationerne: følgende fremgår af vurderingsrapporten:

- *Fagudvalget er opmærksom på, at samtlige analyser er foretaget på subpopulationer af små størrelser, hvilket medfører statistisk usikkerhed omkring punktestimaterne. Fagudvalget fremhæver, at subpopulationerne var prædefinerede, og at randomiseringen blev stratificeret derefter, hvilket øger tiltroen til effektestimaterne.*
- *Fagudvalget er bevidst om, at de kliniske spørgsmål lægger op til subgruppeanalyser, og at studiet ikke har styrke til at påvise merværdi for disse subpopulationerne. Fagudvalget fastholder imidlertid, at subgruppeanalyserne er nødvendige, da de afspejler de klinisk relevante spørgsmål.*

Der er derfor ikke grundlag for, at dette punkt medfører ændring af merværdikategoriseringen.

Mange hilsner
Jeppe og Nicoline

Fra: Ipland, Nils-Peter <Nils-Peter.Ipland@takeda.com>

Sendt: 21. november 2018 15:04

Til: Nicoline Kerzel Duel <NKD@medicinraadet.dk>

Cc: Carstensen, Mads <Mads.Carstensen@takeda.com>; Jeppe Schultz Christensen <JCC@medicinraadet.dk>

Emne: RE: Høring over udkast til vurdering af klinisk merværdi for darvadstrocel

Kære Nicoline og Jeppe

Hermed høringssvar fra Takeda vedr. merværdivurderingen for darvadstrocel.

Venlig hilsen

Nils-Peter Ipland

Health Economist and
Market Access Manager
M.Sc. Medicine w. Industrial Specialization

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

M: +45 40253099

Email: Nils-Peter.Ipland@takeda.com

www.takeda.dk



From: Nicoline Kerzel Duel [<mailto:NKD@medicinraadet.dk>]
Sent: 7. november 2018 13:15
To: Ipland, Nils-Peter; Carstensen, Mads
Cc: Jeppe Schultz Christensen
Subject: Høring over udkast til vurdering af klinisk merværdi for darvadstrocel

Kære Nils Peter og Mads

Sekretariatet fremsender hermed udkast til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for darvadstrocel til komplekse perianale fistler.

Medicinrådet drøfter vurderingen af klinisk merværdi den 14. november. I får besked fra sekretariatet, hvis Rådet har ændringer til vurderingen.

I har i alt 14 dage til at sende eventuelle bemærkninger til kategoriseringen af den kliniske merværdi. **Jeres frist for at indgive høringssvar er derfor den 21. november.** I er selvfølgelig velkomne til at sende eventuelle bemærkninger inden denne dato. I må også gerne meddele, hvis I ikke har kommentarer til kategoriseringen.

Vurderer sekretariatet og fagudvalget, at jeres høringssvar giver anledning til at revurdere kategoriseringen af den kliniske merværdi, skal Rådet drøfte vurderingen igen. Det vil med overvejende sandsynlighed udskyde tidspunktet for Rådets drøftelse af anbefalingen.

Jeres eventuelle høringssvar indgår i det materiale, som bliver fremlagt for Medicinrådet i forbindelse med behandlingen af anbefalingen. Jeres eventuelle høringssvar bliver offentliggjort sammen med anbefalingen.

Har I spørgsmål til ovenstående, er I velkomne til at skrive eller ringe.

Mange hilsner
Jeppe og Nicoline

Nicoline Kerzel Duel
Sundhedsvidenskabelig konsulent
Cand.scient.san.publ.
+45 21 34 60 49
nkd@medicinraadet.dk

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3. th.
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk
www.medicinraadet.dk



Medicinrådets behandling af personoplysninger

Når du har kontakt med Medicinrådet (f.eks. når du sender en e-mail til os), indsamler og behandler vi dine personoplysninger (f.eks. kontaktoplysninger i form af navn, e-mailadresse, titel/stilling mv.) I [Medicinrådets persondatapolitik](#) finder du mere information om Medicinrådets behandling af personoplysninger, dine rettigheder og oplysninger om, hvordan du kan kontakte os.

The content of this email and of any files transmitted may contain confidential, proprietary or legally privileged information and is intended solely for the use of the person/s or entity/ies to whom it is addressed. If you have received this email in error you have no permission whatsoever to use, copy, disclose or forward all or any of its contents. Please immediately notify the sender and thereafter delete this email and any attachments.

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for darvadstrocel til behandling af komplekse perianale fistler

Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb til patienter med komplekse perianale fistler ved mild til inaktiv Crohns sygdom giver:

- **Ingen klinisk merværdi** hos patienter, der har modtaget og fortsat modtager konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling sammenlignet med kirurgisk indgreb alene (meget lav evidenskvalitet) (klinisk spørgsmål 1).
- **Ikkedokumenterbar klinisk merværdi** hos patienter, der har modtaget og fortsat modtager konventionel behandling (immunsuppressiva), sammenlignet med infliximab i kombination med kirurgisk indgreb (evidensens kvalitet kan ikke vurderes) (klinisk spørgsmål 2).
- **Ingen klinisk merværdi** hos patienter, der har modtaget og fortsat modtager konventionel behandling (immunsuppressiva) og ikke er egnede kandidater til at få biologisk behandling, sammenlignet med kirurgisk indgreb alene (meget lav evidenskvalitet) (klinisk spørgsmål 3).

Handelsnavn	Alofisel
Generisk navn	Darvadstrocel
Firma	Takeda Pharma A/S
ATC-kode	ATC-kode er endnu ikke tildelt
Virkningsmekanisme	Darvadstrocel er ekspanderede humane allogene mesenkymale voksne stamceller ekstraheret fra fedtvæv. Stamcellerne hæmmer proliferation af aktiverede lymfocytter og reducerer frigivelsen af proinflammatoriske cytokiner, hvilket kan give vævene omkring fistelkanalen mulighed for at hele.
Administration/dosis	Intralæsional injektion. 120 millioner celler (5 millioner celler/ml injektionsvæske) som engangsdosis.
EMA-indikation	Alofisel er indiceret til behandling af komplekse perianale fistler hos voksne patienter med inaktiv eller let aktiv luminal Crohns sygdom, med utilstrækkeligt respons på mindst en konventionel eller biologisk behandling. Alofisel benyttes efter forbehandling af fistlen.
Godkendelsesdato	14.11.18
Offentliggørelsesdato	14.11.18
Dokumentnummer	28477
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se afsnit 12

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Forkortelser

CD:	Crohns sygdom (<i>Crohn's disease</i>)
CDAI:	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
CI:	Konfidensinterval
DSA:	Donorspecifikt antistof (<i>donor-specific antibodies</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
IBDQ:	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LIFT:	Afsnøring af den intersfinkteriske fistelkanal (<i>ligation of the intersphincteric fistula tract</i>)
LL:	Nedre konfidensgrænse (<i>lower confidence limit</i>)
mITT:	<i>Modified intention-to-treat</i>
MRI:	Magnetisk resonansskanning, MR-scanning (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
PDAI:	<i>Perianal Disease Activity Index</i>
RR:	Relativ risiko
TNF:	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
UL:	Øvre konfidensgrænse (<i>upper confidence limit</i>)

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund	5
3	Metode.....	7
4	Litteratursøgning	8
5	Databehandling.....	9
6	Klinisk merværdi	9
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1	10
6.1.1	Gennemgang af studier	10
6.1.2	Resultater og vurdering	12
6.1.3	Evidensens kvalitet	24
6.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 1	24
6.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2	25
6.3	Konklusion klinisk spørgsmål 3	25
6.3.1	Gennemgang af studier	26
6.3.2	Resultater og vurdering	27
6.3.3	Evidensens kvalitet	37
6.3.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 3.....	38
7	Andre overvejelser.....	38
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	39
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	39
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	39
11	Referencer.....	40
12	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	42
13	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler	43
13.1	Cochrane Risk of Bias	43
13.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb	44

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af darvadstrocel til komplekse perianale fistler ved inaktiv eller let aktiv luminal Crohns sygdom (Crohn's disease, CD) er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe.

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om darvadstrocel anbefales som mulig standardbehandling.

2 Baggrund

Crohns sygdom

CD er en inflammatorisk tarmsygdom, der er karakteriseret ved en kronisk betændelsestilstand i mave-tarmkanalen. Sygdommen er kronisk, men hyppigheden af symptomer og varigheden af symptomfrie episoder er varierende. Årsagen til, at CD opstår og udvikler sig, er ukendt. CD rammer hyppigst unge voksne mellem 15-30 år, men kan debutere i tidlig barnealder. Antallet af patienter med CD i Danmark er ca. 15.000, og incidensen er ca. 450 [1].

I den kliniske håndtering af patienten arbejder man især med luminal aktiv CD og fistulerende CD, som kan optræde samtidigt. CD inddeles i remission, mild, moderat eller svær CD. Ved fistulerende CD dannes der fistler; ofte mellem forskellige tarmafsnit, fra tarmen til blæren, fra tarmen til vagina eller fra tarmen til huden. Fistlerne optræder relativt ofte sammen med abscesser, der tit er debutsymptom på fistulerende sygdom. Perianal fistel- og abscesdannelse beskrives som et separat sygdomsfænomen. Generelt skelnes der mellem simple og komplekse fistler:

- Simple: superficiel/lav intersfinkterisk/lav transsfinkterisk, uden tegn til abscesdannelse eller anorektal striktur.
- Komplekse: høj intersfinkterisk/høj transsfinkterisk/ekstrasfinkterisk/suprasfinkterisk; kan have multiple åbninger (og ekstensioner eller kaviteter), eventuelt abscedering, rektovaginal fistulering, anorektal striktur samt rektal inflammation [2].

Der foreligger ikke opgørelser, der kan angive, hvor mange simple versus komplekse perianale fister der typisk forekommer ved fistulerende CD. Fagudvalget vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme (herfra benævnt *fagudvalget*) skønner, at majoriteten af perianale fistler ved CD er komplekse fistler.

Kohortestudier viser, at perianale fistler forekommer på diagnosetidspunktet af CD hos 6-10 % af patienterne [3,4]. Andre studier viser, at efter 10 år har mellem 10-21 % af patienterne oplevet perianale fistler [5,6], og efter 20 år er dette tilfældet for ca. 26 % [6]. Prævalensen af perianal fistulerende CD i et canadisk arbejde med 1581 CD-patienter er anført til at være minimum 13 % [7].

Fistler ved CD medfører ofte betydelig forringelse af livskvaliteten for patienten [8]. Derudover er det vist, at vedvarende remission af CD 10 år efter behandling er mindre sandsynlig ved komplekse fistler end ved simple fistler (37 % vs. 67 %) [9]. Ligeledes er det vist, at sandsynligheden for, at komplekse fistler heler ved behandling, er mindre end ved simple fistler (65 % vs. 88 %) [10]. Komplekse perianale fistler er en af flere prædiktorer for en dårlig langtidsprognose for perianal sygdom [11].

Antallet af fistler for den enkelte patient, der har sygdom med kompleks fistulering, er meget individuel og kan for nogle patienter ikke entydigt bestemmes. Fagudvalget vurderer, at størstedelen maksimalt har tre fistler.

Nuværende behandling

Der er ingen definitive medicinske eller kirurgiske helbredelsesmuligheder af CD. Dog kan patientens symptomer begrænses, og mange patienter opnår remission med forskellige symptomdæmpende behandlinger [12].

For patienter med komplekse perianale fistler ved CD er målet med behandlingen, at fistelgangen heler. Dette behandlingsmål opnås dog ofte ikke. Derfor er det vigtigt at reducere eller eliminere fistelsekretion og abscesrisiko. På langt sigt er det vigtigt, at inkontinens (samt stomi) undgås.

Behandlingen af komplekse fistler består af en kombination af medicinsk og kirurgisk intervention og foregår således i et samarbejde mellem kirurger og medicinske gastroenterologer.

Den konventionelle behandling af patienter med komplekse perianale fistler ved CD indebærer oftest behandling med immunsuppressive lægemidler og antibiotika samt seton-drænage. Fagudvalget fremhæver, at behandlingen af patienterne kan være varierende. Behandlingen falder dog typisk inden for tre hovedgrupper, som er reflekteret i populationerne i de tre kliniske spørgsmål i afsnit 6.

Medicinsk behandles patienter ofte med et forløb/kombination af antibiotika, immunsuppressiva og biologisk behandling med tumor nekrosis faktor (TNF) antistoffer [11]. Medicinsk behandling af fistler kan give symptomfrihed eller betydende bedring, men ved behandlingsophør vil fistlerne oftest recidivere [2]. Fagudvalget estimerer, at kun få patienter (formodentlig < 10-15 %) opnår heling af komplekse perianale fistler ved medicinsk behandling alene.

Forud for enhver kirurgisk behandling skal der etableres kontrol af den akutte betændelse med drænage inklusive anlæggelse af en setontråd i fistlen (for at hindre abscesdannelse og sikre drænage af fistelkanalen) og maksimal kontrol af luminal sygdom. Behandling med setontråd er ikke kurativ, men forbedrer ifølge fagudvalget patientens livskvalitet. Behandlingen kan i nogle tilfælde (ved purulent sekretion) suppleres med antibiotika i 4-12 uger. Antibiotikabehandlingen inducerer ikke fistelheling, men kan reducere sekretionen fra fistlen [2]. Oplever patienten ikke tilstrækkelig effekt ved anlæggelse af setontråd eller medicinsk behandling, er kirurgisk behandling en mulighed. Da den definitive kirurgiske behandling af de komplekse fistler er vanskelig, er det dog ofte at foretrække at bibeholde setontråden, idet den sjældent giver væsentlige gener [2]. Med hensyn til kirurgisk behandling vurderer fagudvalget, at det er meget forskelligt, hvad patienten tilbydes, og valg af kirurgisk teknik vil være helt afhængig af fistelkomplekssets anatomi og patientens kontinensstatus. Anvendte metoder er Advancement flap og LIFT (deling af fistelgangen i det intersphincteriske rum). Sådanne sphincterbevarende kirurgiske teknikker foretrækkes hos patienter med CD, men i sjældne tilfælde vælges fistulektomi med sphincterrekonstruktion. Derudover kan vævsklæbemidler og fistelplugmetoder anvendes, dog med lavere behandlingseffekt. Oplever patienten ikke tilfredsstillende effekt ved kirurgisk eller medicinsk behandling, kan en blivende stomi med eller uden protektomi tilbydes [2,3]. Dette er tilfældet for ca. 20 % af patienterne.

Den samlede effekt af kombinationsbehandling med biologiske lægemidler og kirurgi er usikker. Dog tyder det på, at en sådan kombinationsbehandling har højere succesrate ift. medicinsk eller kirurgisk behandling alene [13], hvilket stemmer overens med fagudvalgets kliniske erfaring.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Darvadstrocel har fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) fået *Orphan drug*-status¹. Darvadstrocel er indiceret til behandling af komplekse perianale fistler hos voksne patienter med inaktiv eller let aktiv luminal CD. Indikationen dækker hermed ikke alle patienter med komplekse perianale fistler (da disse også ses hos patienter med moderat og svær CD) eller alle typer komplekse fistler jf. definitionen ovenfor.

Darvadstrocel er ekspanderede humane allogene mesenkymale voksne stamceller ekstraheret fra fedtvæv [14]. Stamcellerne stammer ikke fra den person, der behandles med stamcellerne. Fedtderiveret mesenkymal stamcellebehandling tilskrives antiinflammatoriske og immunmodulerende egenskaber [15,16].

Inflammatoriske cytokiner aktiverer stamcellerne, hvorefter stamcellerne hæmmer proliferation af aktiverede lymfocytter og reducerer frigivelsen af proinflammatoriske cytokiner. Denne immunmodulerende aktivitet reducerer inflammationen, hvilket kan give vævene omkring fistelkanalen mulighed for at hele.

Darvadstrocel indgives a 120 million celler (5 million celler/ml) som engangsdosis ved intralæsional injektion. Denne dosis administreres til behandlingen af op til to interne åbninger og op til tre eksterne åbninger. Det betyder, at det med én behandling med en dosis på i alt 120 millioner stamceller er muligt at behandle op til tre fistelkanaler, som munder ud i det perianale område. Der er på nuværende tidspunkt begrænset erfaring med hensyn til virkning og sikkerhed ved gentagen administration af darvadstrocel.

Patienten undergår to kirurgiske indgreb ved behandling med darvadstrocel. Ved det forberedende indgreb foretages fistel-curettage, abscesdrainage og anlæggelse af setontråd ved behov. Ved det andet indgreb fjernes setontråden, den interne fistelåbning lukkes kirurgisk ved hjælp af polygalactin absorberbare sutursting, hvorefter op til 60 millioner celler injiceres omkring de(n) interne åbning(er), og 60 millioner celler fordeles i vævet, der omgiver fistelgangen(e) [11,14].

3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 9. april 2018.

Ansøgers endelige ansøgning blev modtaget efter ændringer den 12. september 2018. Efterfølgende efterspurgte fagudvalget yderligere data, som blev indsendt af ansøger den 8. oktober 2018.

Jf. protokollen opstillede fagudvalget følgende tre kliniske spørgsmål, som vil blive besvaret i denne rapport:

1. *Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående **konventionel og biologisk behandling** – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?*
2. *Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående **konventionel behandling** – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med biologisk behandling i kombination med kirurgisk behandling?*

¹ Orphan drugs er lægemidler til livstruende eller kronisk invaliderende sygdomme. Sygdommens prævalens må højst udgøre 5 ud af 10.000 i EU, eller det skal være usandsynligt, at markedsføring af lægemidlet vil give et tilstrækkeligt afkast ift. at retfærdiggøre investeringen i udviklingen. Derudover må der enten ikke i forvejen findes en tilstrækkelig metode til at forebygge eller behandle sygdommen, eller den nye behandling skal udgøre en stor fordel for de sygdomsramte. Orphan drugs er underlagt en særlig regulering fra EU, som giver gunstige forhold for lægemidler, der opnår denne status fra EMA [19].

3. *Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående **konventionel behandling** – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?*

4 Litteratursøgning

Ansøger har gennemført en systematisk søgning som efterspurgt i protokollen.

Til at besvare klinisk spørgsmål 1 og 3 resulterede litteratursøgningen i identifikationen af to publikationer fra ét randomiseret kontrolleret studie (ADMIRE-CD-studiet). De to publikationer er beskrevet i tabel 1.

Tabel 1. Publikationer inkluderet i analysen af den kliniske merværdi af darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb

Reference	Klinisk forsøg	NCT-nummer
<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.</i> Panés et al. 2016. The Lancet. [14]	ADMIRE-CD, 24 uger	NCT01541579
<i>Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease.</i> Panés et al. 2018. Gastroenterology. [17]	ADMIRE-CD, 52 uger	NCT01541579

Til at besvare klinisk spørgsmål 2 resulterede litteratursøgningen i identifikationen af fem studier; de to ovenstående studier om darvadstrocel og tre studier om infliximab. Ansøger vurderer, at studierne er for heterogene med hensyn til studiepopulation, intervention, responseevaluering og effektmål til at tillade en indirekte sammenligning. Ansøger har derfor ikke inkluderet studierne som datagrundlag for klinisk spørgsmål 2.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentligheds kriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Databehandling

De statistiske analyser er udført af ansøger og valideret af Medicinrådets sekretariat. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger. Ansøger har den 8. oktober 2018 indsendt en analyse som efterspurgt af fagudvalget, der supplerer den endelige ansøgning.

Medicinrådet har suppleret dette med beregninger af relativ risiko for effektmålet *Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger > 0,8 cm* i klinisk spørgsmål 1 og 3 for henholdsvis uge 24 og uge 52.

Fagudvalget vurderer, at det indleverede datagrundlag er tilstrækkeligt til at vurdere den kliniske merværdi af darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb. Fagudvalget har følgende bemærkninger til datagrundlaget:

- Ansøger vurderer, at de fem studier, der er identificeret til at besvare klinisk spørgsmål 2, er for heterogene med hensyn til studiepopulation, intervention, responseevaluering og effektmål til at tillade en indirekte sammenligning. Fagudvalget er enig heri, særligt fordi studiepopulationerne i infliximabstudierne ikke modtager kirurgisk behandling. Fagudvalget finder derfor, at der ikke er datagrundlag til at besvare klinisk spørgsmål 2.
- Ansøger har – udover de ønskede data vedrørende subpopulationer – leveret data på den samlede studiepopulation. Fagudvalget har ikke efterspurgt disse data og har derfor ikke fundet det relevant at benytte data i vurderingen af darvadstrocelens kliniske merværdi.
- Fagudvalget konsulterer udover den endelige ansøgning EMAs assessment report (EPAR) vedr. darvadstrocel [18].
- Fagudvalget er opmærksom på, at samtlige analyser er foretaget på subpopulationer af små størrelser, hvilket medfører statistisk usikkerhed omkring punktestimaterne. Fagudvalget fremhæver, at subpopulationerne var prædefinerede, og at randomiseringen blev stratificeret derefter, hvilket øger tiltroen til effektestimaterne.

6 Klinisk merværdi

Ifølge protokollen ønsker fagudvalget at vurdere den kliniske merværdi af darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb til tre populationer:

- 1) Patienter der har modtaget og fortsat modtager konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling. Her skal darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb sammenlignes med kirurgisk indgreb alene, da dette er standardbehandling for populationen.
- 2) Patienter der har modtaget og fortsat modtager konventionel behandling (immunsuppressiva). Her skal darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb sammenlignes med infliximab, da dette er standardbehandling for populationen.
- 3) Patienter der har modtaget og fortsat modtager konventionel behandling (immunsuppressiva) og ikke er egnede kandidater til at få biologisk behandling. Her skal darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb sammenlignes med kirurgisk indgreb alene, da dette er standardbehandling for populationen.

Ovenstående er afspejlet i de tre kliniske spørgsmål. Besvarelsene af de kliniske spørgsmål følger nedenfor. For hvert klinisk spørgsmål vil der være en gennemgang af 1) studier, 2) resultater og vurdering for hvert effektmål, 3) evidensens kvalitet og 4) en samlet konklusion for det kliniske spørgsmål.

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

*Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående **konventionel og biologisk behandling** – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?*

Fagudvalget vurderer, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb til komplekse perianale fistler, ved patienter med inaktiv eller let aktiv luminal CD, der har modtaget forudgående og pågående konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling, giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med kirurgisk indgreb alene (meget lav evidenskvalitet).

Den samlede kategorisering for klinisk spørgsmål 1 er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som kan ses af afsnit 6.1.2, og som er opsummeret i nedenstående tabel.

Tabel 2. Samlet vurdering af klinisk merværdi

Klinisk spørgsmål 1 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger	Kritisk	Ingen	Lav
Tilbagefald	Kritisk	Ingen	Meget lav
Alvorlige bivirkninger	Kritisk	Ingen	Lav
<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> (IBDQ)	Vigtig	Ingen	Lav
Klinisk remission – lukning af alle eksterne fistelåbninger ved let fingerkompression	Vigtig	Ingen	Lav
Forekomst af ny fistel eller absces	Vigtig	Ingen	Lav
<i>Perianal Disease Activity Index</i> (PDAI)	Vigtig	Ingen	Lav
Samlet		Ingen	Meget lav

6.1.1 Gennemgang af studier

Ansøger identificerede ét studie om darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb. Studiets karakteristika og population er beskrevet nedenfor.

Karakteristika

Studiet ADMIRE-CD er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie af darvadstrocelns sikkerhed og effekt sammenlignet med placebo til behandling af komplekse perianale fistler ved CD. Data er publiceret for henholdsvis uge 24 og uge 52 [14,17]. Patienterne var randomiseret 1:1 til placebo eller darvadstrocel – begge i kombination med kirurgisk indgreb. Patienterne skulle være behandlingsrefraktære overfor enten antibiotika, immunsuppressiva eller anti-TNF. Patienterne blev stratificeret ud fra, hvilken af følgende behandling de var i ved randomisering: a) ingen, b) immunsuppressiva alene, c) anti-TNF alene eller d) anti-TNF + immunsuppressiva. Prædefinerede subgruppeanalyser blev udført for alle fire strata.

Effektanalyser, der benyttes i Medicinrådets vurdering af darvadstrocel, er baseret på *modified-intention-to-treat* (mITT)-populationen, dvs. alle randomiserede patienter, som modtog studiebehandlingen og havde mindst én effektvurdering efter baseline. Sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, der modtog studiebehandlingen. Studiets relevante effektmål er kombineret remission, tilbagefald, alvorlige bivirkninger, IBDQ, klinisk remission, forekomst af ny fistel eller absces og PDAI.

Population

Til at besvare klinisk spørgsmål 1 benytter fagudvalget sig af en subgruppeanalyse baseret på stratificeringen af studiepopulationen ved randomisering. Subpopulationen består af patienter, der har modtaget og fortsat modtager konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling. Baselinekarakteristika for de patienter i subgruppen, der modtog studiebehandlingen og havde mindst én effektvurdering efter baseline (mITT-populationen), er oplistet i tabel 3.

Tabel 3: Baselinekarakteristika for subpopulation, der har modtaget og fortsat modtager konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling

Baselinekarakteristika Patienter der har modtaget og fortsat modtager konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling	Darvadstrocel + kirurgisk indgreb (n = 27)	Placebo + kirurgisk indgreb (n = 30)
Alder (gennemsnit ± SD)	40,0 (14,7)	38,3 (12,9)
Mænd (%)	77,8 %	53,3 %
Etnisk oprindelse (%)		
- Kaukasier	92,6 %	93,3 %
- Sort	0 %	3,3 %
- Mangler	7,4 %	3,3 %
Vægt, kg (gennemsnit ± SD)	79,5 (13,7)	76,2 (16,7)
CD-sygdomsvarighed, år (gennemsnit ± SD)	9,2 (7,9)	10,1 (9,0)
CD-behandling de sidste 6 måneder (%)		
- Antibiotika	74,1 %	70 %
- Immunsuppressiva	100 %	100 %
- Anti-TNF	100%	100 %
CD-behandling samtidig med darvadstrocel (%)		
- Kun anti-TNF	0 %	0 %
- Kun immunsuppressiva	0 %	0 %
- Anti-TNF og immunsuppressiva	100 %	100 %
PDAI-score (gennemsnit ± SD)	6,8 (3,0)	6,9 (2,4)
Antal interne fistelåbninger (%)		
- 0	0 %	3,3 %
- 1	85,2 %	93,3 %
- 2	14,8 %	3,3 %
Antal eksterne fistelåbninger (%)		
- 1	55,6 %	76,7 %
- 2	33,3 %	16,7 %
- > 2	11,1 %	6,7 %
CDAI-score (gennemsnit ± SD)	80,4 (51,0)	96,6 (46,6)
IBDQ-score (gennemsnit ± SD)	177,9 (34,9)	162,6 (38,4)
C-reaktivt protein, nmol/L (gennemsnit ± SD)	4,13 (10,93)	5,85 (11,87)
Hæmoglobin, g/L (gennemsnit ± SD)	8,59 (0,81)	8,44 (0,83)

Fagudvalget finder, at der er forskelle i baselinekarakteristika mellem studiearmene med hensyn til køn, antal interne og eksterne fistler, CDAI score og IBDQ score. Dette er forventeligt med så få patienter i hver behandlingsarm. Derudover undrer det fagudvalget, at der ikke er information om patienternes rygestatus, da rygning påvirker sygdomsforløbet hos patienter med CD [1].

Fagudvalget vurderer, at patientkarakteristika i studierne ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation.

6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som henholdsvis kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger (kritisk)

Dette effektmål er defineret ved en klinisk undersøgelse af, hvorvidt alle behandlede eksterne åbninger, der drænede forud for behandling, er lukkede – også ved let fingerkompression – samt fravær af ansamlinger ved de behandlede perianale fistler vurderet ved magnetisk resonans skanning (MRI, MR-scanning).

Ansøger har ikke leveret data på dette effektmål, da der ikke eksisterer data for *ingen ansamlinger*. Ansøger har i stedet leveret data på effektmålet *lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger > 0,8 cm*. Fagudvalget vurderer, at dette effektmål er tilsvarende det efterspurte effektmål, da det ikke er muligt at detektere ansamlinger < 0,8 cm på grund af en teknologisk begrænsning i MR-scanning. Ansøger har leveret data ved henholdsvis uge 24 og 52.

Uge 24

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger > 0,8 cm (uge 24)

Klinisk spørgsmål 1 – *Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?*

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	20 procentpoint		15,2 procentpoint [-14,0;44,4]
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00	RR = 1,41 [0,78;2,56]
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse)

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse)

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ved uge 24 var alle fistelåbninger lukkede, og der var ingen ansamlinger > 0,8 cm hos 51,9 % (n=14) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, og hos 36,7 % (n = 11) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Den absolutte effektforskel på 15,2 procentpoint er ikke større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel og er ikke statistisk signifikant. Derudover indeholder konfidensintervallet for den relative effektforskel 1,0, hvilket indikerer ingen merværdi.

Uge 52

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger > 0,8 cm (uge 52)

Klinisk spørgsmål 1 – *Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?*

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	20 procentpoint		11,9 procentpoint [-17,6;41,3]
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00	RR = 1,3 [0,73;2,29]
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse)

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse)

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ved uge 52 var alle fistelåbninger lukkede og der var ingen ansamlinger > 0,8 cm hos 51,9 % (n=14) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, og ved 40,0 % (n = 12) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Den absolutte effektforskel på 11,9 procentpoint er ikke større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel og er ikke statistisk signifikant. Derudover indeholder konfidensintervallet for den relative effektforskel 1,0, hvilket indikerer ingen merværdi.

Samlet

Fagudvalget vurderer på baggrund af de absolutte og relative effektforskelle, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med kirurgisk indgreb alene vurderet på effektmålet *lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger*. Evidensens kvalitet er lav.

Tilbagefald (kritisk)

Tilbagefald er defineret ved, at patienter, der tidligere har haft lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger > 2 cm, enten oplever genåbning af en eller flere af de behandlede eksterne åbninger med aktiv dræning eller oplever udvikling af ansamlinger >2 cm af den behandlede perianale fistel vurderet ved MR-scanning.

Effektmålet er vurderet ved uge 52 på den subpopulation, der ved uge 24 opnåede lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger > 2 cm (n = 18 i darvadstrocelarmen og n = 14 i placeboarmen).

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Tilbagefald (uge 52)

Klinisk spørgsmål 1 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	30 procentpoint	-2,4 procentpoint [-35,6;30,9]	
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	RR = 0,93 [0,4;2,4]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse)

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse)

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ved uge 52 havde 33,3 % (n = 6) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, haft tilbagefald, hvilket var tilfældet for 35,7 % (n = 5) af patienterne der modtog placebo. Den absolutte effektforskel er på -2,4 procentpoint, og effekten er dermed ikke større end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel og er ikke statistisk signifikant. Derudover indeholder konfidensintervallet for den relative effektforskel 1,0, hvilket indikerer ingen merværdi.

Fagudvalget vurderer på baggrund af den absolutte og relative effektforskel, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med kirurgisk indgreb alene vurderet på effektmålet *tilbagefald*. Evidensens kvalitet er meget lav.

Alvorlige bivirkninger (kritisk)

Fagudvalget ønskede bivirkninger opgjort som andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger ved uge 24 og 52. Derudover har fagudvalget foretaget en kvalitativ gennemgang af bivirkninger.

Uge 24

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige bivirkninger (uge 24)

Klinisk spørgsmål 1 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 procentpoint		8,9 procentpoint [-11,0;28,7]
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	RR = 1,67 [0,5;5,3]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse)

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse)

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatets snit, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Efter 24 ugers opfølgning oplevede 22,2 % (n = 6) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, alvorlige bivirkninger, hvilket var tilfældet for 13,3 % (n = 4) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Den absolutte effektforskel på 8,9 procentpoint er større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel for en negativ merværdi, men estimatet er ikke statistisk signifikant. Derudover indeholder konfidensintervallet for den relative effektforskel 1,0, hvilket indikerer ingen merværdi.

Uge 52

Tablet 8. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige bivirkninger (uge 52)

Klinisk spørgsmål 1 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 procentpoint		-0,7 procentpoint [-23,6;22,1]
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	RR = 0,97 [0,4;2,3]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse)

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse)

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Efter 52 ugers opfølgning oplevede 25,9 % (n = 7) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, alvorlige bivirkninger, hvilket var tilfældet for 26,7 % (n = 8) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Bivirkningsfrekvensen var således ens for de to behandlingsarme. Den absolutte effektforskel er på -0,7 procentpoint, og effekten er dermed ikke større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel og er ikke statistisk signifikant. Derudover indeholder konfidensintervallet for den relative effektforskel 1,0, hvilket indikerer ingen merværdi.

Kvalitativ gennemgang

Fagudvalget har konsulteret EPAR'en for darvadstrocel for en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Det fremhæves i EPAR'en, at sikkerhedsdatabasen er begrænset, men dog tilbyder en tilstrækkelig karakteristik af darvadstrocels sikkerhedsprofil. Fagudvalget ønsker at fremhæve følgende elementer fra EPAR'en:

- Antallet af uønskede hændelser (76,7 % i darvadstrocel og 72,5 % i placebo) og alvorlige uønskede hændelser (24,3 % i darvadstrocel og 20,6 % i placebo) var ens i de to behandlingsarme ved uge 52.
- De hyppigste uønskede hændelser uanset sværhedsgrad var proktalgia (smerte i anus/rectum) og anale abscesser. Forekomsten af anale abscesser var ens ved uge 24, men ved uge 52 blev der rapporteret flere ved behandling med darvadstrocel (19,4 %) end ved placebo (13,7 %). Den hyppigste alvorlige uønskede hændelse var ligeledes anal absces, hvilket forekom oftere ved behandling med darvadstrocel (14,6 %) end placebo (7,8 %) op til uge 104.
- Behandling med darvadstrocel var ikke associeret med færre tilfælde af alvorlige abscesdannelser i den behandlede fistel sammenlignet med placebo. Størstedelen af de alvorlige uønskede hændelser i darvadstrocelarmen relaterede sig til den fistel, der var blevet behandlet med darvadstrocel.
- I en delgruppe af studiepopulationen (n = 63 modtog darvadstrocel og n = 60 modtog placebo) udviklede 36,5 % af patienterne, der modtog darvadstrocel, donorspecifikt antistof (DSA), hvilket var tilfældet for 0 % af de placebobehandlede. Dannelsen af DSA har tilsyneladende ikke betydning for sikkerheden ved behandling med darvadstrocel, men data herfor er meget begrænset. I forlængelse heraf er det usikkert, om gentagen behandling med darvadstrocel er associeret med øget dannelse af DSA.
- Studierne af darvadstrocel viser ingen tegn på opportunistiske infektioner eller tumordannelse, og der er ikke rapporteret dødsfald.
- Der foreligger ikke sikkerhedsdata på længere sigt eller ved gentagen behandling med darvadstrocel.

Generelt er fagudvalget bekymret for, om darvadstrocel's sikkerhedsprofil er fuldt belyst, da information herom er baseret på ét studie med en relativ kort opfølgningstid og der dermed ikke foreligger sikkerhedsdata med længere opfølgning. Derudover fremhæver fagudvalget, at der ikke er viden om potentielle risici ved genbehandling med darvadstrocel.

Samlet

Darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb har muligvis en negativ merværdi angående alvorlige bivirkninger ved uge 24 sammenlignet med kirurgisk indgreb alene. Fagudvalget vurderer dog samlet, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med kirurgisk indgreb alene vurderet på effektmålet *alvorlige bivirkninger*. Dette er baseret på, at effektestimatet ved uge 24 ikke er statistisk signifikant, og at der ikke er påvist en negativ merværdi ved uge 52, hvilket fagudvalget vægter højest. Data ved uge 52 er ligeledes behæftet med usikkerhed. Derudover vækker den kvalitative gennemgang af bivirkninger ikke umiddelbar bekymring, omend fagudvalget fremhæver en bekymring for, om darvadstrocel's sikkerhedsprofil er fuldt belyst. Evidensens kvalitet er lav.

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) (vigtig)

IBDQ er et velvalideret, sygdomsspecifikt livskvalitetsinstrument, der vægter symptomer og problemer, der er særlige for patienter med inflammatoriske tarmsygdomme. Fagudvalget ønskede effektmålet opgjort som andelen af patienter, der opnår en samlet score på minimum 170 (valideret grænse for klinisk remission [5]), ved henholdsvis uge 24 og 52.

Uge 24

Tabel 9. Vurdering af klinisk merværdi: IBDQ (uge 24)

Klinisk spørgsmål 1 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	10 procentpoint	21,5 procentpoint [-1,4;44,3]
Evidensens kvalitet	Lav	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ved uge 24 blev IBDQ ≥ 170 opnået ved 81,5 % (n = 22) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, og ved 60,0 % (n = 18) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Den absolutte effektforskel på 21,5 procentpoint er ikke statistisk signifikant og indikerer dermed ingen merværdi, omend estimatet er større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel.

Uge 52

Tabel 10. Vurdering af klinisk merværdi: IBDQ (uge 52)

Klinisk spørgsmål 1 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	10 procentpoint	19,6 procentpoint [-5,8;45,1]
Evidensens kvalitet	Lav	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ved uge 52 blev IBDQ ≥ 170 opnået ved 63,0 % (n = 17) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, og ved 43,3 % (n = 13) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Den absolutte effektforskel på 19,6 procentpoint er ikke statistisk signifikant og indikerer dermed ingen merværdi, omend estimatet er større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel.

Samlet

På trods af at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb muligvis har en merværdi ved uge 24 og 52 sammenlignet med kirurgisk indgreb alene, vurderer fagudvalget samlet, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med kirurgisk indgreb alene vurderet på effektmålet *IBDQ*. Dette er baseret på, at konfidensintervallerne er meget brede, og effektestimaterne ikke er statistisk signifikante og dermed indeholder både positiv og negativ merværdi. Evidensens kvalitet er lav.

Klinisk remission – lukning af alle eksterne fistelåbninger ved let fingerkompression (vigtig)

Dette effektmål er defineret ved en klinisk undersøgelse af, hvorvidt alle behandlede eksterne åbninger, der drænede forud for behandling, er lukkede – også ved let fingerkompression. Fagudvalget ønskede at få belyst andelen af patienter, der opnår remission ved henholdsvis uge 24 og 52.

Uge 24

Tabel 11. Vurdering af klinisk merværdi: Klinisk remission – lukning af alle eksterne fistelåbninger ved let fingerkompression (uge 24)

Klinisk spørgsmål 1 – *Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?*

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	20 procentpoint		6,7 procentpoint [-18,3;31,6]
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00	RR = 1,11 [0,8;1,7]
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse)

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse)

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ved uge 24 var klinisk remission opnået hos 66,7 % (n = 18) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, og hos 60,0 % (n = 18) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Den absolutte effektforskel på 6,7 procentpoint er ikke større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel og er ikke statistisk signifikant. Derudover indeholder konfidensintervallet for den relative effektforskel 1,0, hvilket indikerer ingen merværdi.

Uge 52

Tabel 12. Vurdering af klinisk merværdi: Klinisk remission – lukning af alle eksterne fistelåbninger ved let fingerkompression (uge 52)

Klinisk spørgsmål 1 – *Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?*

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	20 procentpoint		1,5 procentpoint [-24,5;27,4]
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00	RR = 1,03 [0,6;1,8]
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse)

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse)

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ved uge 52 var klinisk remission opnået hos 48,1 % (n = 13) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, og hos 46,7 % (n = 14) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Den absolutte effektforskel på 1,5 procentpoint er ikke større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel og er ikke statistisk signifikant. Derudover indeholder konfidensintervallet for den relative effektforskel 1,0, hvilket indikerer ingen merværdi.

Samlet

Fagudvalget vurderer på baggrund af de absolutte og relative effektforskelle, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med kirurgisk indgreb alene vurderet på effektmålet *klinisk remission – lukning af alle eksterne fistelåbninger ved let fingerkompression*. Evidensens kvalitet er lav.

Forekomst af ny fistel eller absces (vigtig)

Dette effektmål er defineret ved, om der efter behandling opstår ny(e) fistel(er) eller absces(ser) vurderet ved klinisk undersøgelse og ved MR-scanning. Fagudvalget ønskede at få andelen af patienter, der får ny fistel eller absces, belyst ved henholdsvis uge 24 og 52.

Uge 24

Tabel 13. Vurdering af klinisk merværdi: Forekomst af ny fistel eller absces (uge 24)

Klinisk spørgsmål 1 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	15 procentpoint		-1,9 procentpoint [-20,8;17,1]
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	RR = 0,89 [0,3;3,0]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse)

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse)

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ved uge 24 havde 14,8 % (n = 4) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, fået ny fistel eller absces, hvilket var tilfældet for 16,7 % (n = 5) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Den absolutte effektforskel er på -1,9 procentpoint, og effekten er dermed ikke større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel og er ikke statistisk signifikant. Derudover indeholder konfidensintervallet for den relative effektforskel 1,0, hvilket indikerer ingen merværdi.

Uge 52

Tablet 14. Vurdering af klinisk merværdi: Forekomst af ny fistel eller absces (uge 52)

Klinisk spørgsmål 1 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	15 procentpoint		-4,4 procentpoint [-26,7;17,8]
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	RR = 0,83 [0,3;2,1]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse)

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse)

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ved uge 52 havde 22,2 % (n = 6) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, fået ny fistel eller absces, hvilket var tilfældet for 26,7 % (n = 8) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Den absolutte effektforskel er på -4,4 procentpoint, og effekten er dermed ikke større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel og er ikke statistisk signifikant. Derudover indeholder konfidensintervallet for den relative effektforskel 1,0, hvilket indikerer ingen merværdi.

Samlet

Fagudvalget vurderer på baggrund af de absolutte og relative effektforskelle, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med kirurgisk indgreb alene vurderet på effektmålet *forekomst af ny fistel eller absces*. Evidensens kvalitet er lav.

Perianal Disease Activity Index (PDAI) (vigtig)

PDAI er et valideret måleredskab, der anvendes som effektmål ved vurdering af perianale fistlers heling. Fagudvalget ønskede at få andelen af patienter, der opnår en samlet score på maksimalt 4 (som indikerer inaktiv perianal sygdomsaktivitet), belyst ved henholdsvis uge 24 og 52.

Uge 24

Tabel 15. Vurdering af klinisk merværdi: PDAI (uge 24)

Klinisk spørgsmål 1 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 procentpoint		12,6 procentpoint [-13,1;38,3]
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00	RR = 1,27 [0,8;2,1]
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse)

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse)

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ved uge 24 blev PDAI ≤ 4 opnået hos 59,3 % (n = 16) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, og hos 46,7 % (n = 14) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Den absolutte effektforskel på 12,6 procentpoint er større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel, men er ikke statistisk signifikant. Derudover indeholder konfidensintervallet for den relative effektforskel 1,0, hvilket indikerer ingen merværdi.

Uge 52

Tabel 16. Vurdering af klinisk merværdi: PDAI (uge 52)

Klinisk spørgsmål 1 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 procentpoint		-5,2 procentpoint [-31,1;20,8]
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00	RR = 0,90 [0,5;1,5]
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse)

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse)

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ved uge 52 blev PDAI ≤ 4 opnået hos 48,1 % (n = 13) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, og hos 53,3 % (n = 16) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Den absolutte effektforskel er på -5,2 procentpoint, og effekten er dermed ikke større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel og er ikke statistisk signifikant. Derudover indeholder konfidensintervallet for den relative effektforskel 1,0, hvilket indikerer ingen merværdi.

Samlet

På trods af at darvadstrocel i kombination med kirurgisk behandling muligvis har en merværdi ved uge 24 sammenlignet med kirurgisk behandling alene, vurderer fagudvalget samlet, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb har **ingen klinisk merværdi** vurderet på effektmålet *PDAI* sammenlignet med kirurgisk indgreb alene. Dette er baseret på, at effektestimateret ikke er statistisk signifikant, og at der ikke er påvist en merværdi ved uge 52, hvilket fagudvalget vægter højest. Evidensens kvalitet er lav.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 1 er samlet set vurderet at være **meget lav**. Den samlede evidenskvalitet er baseret på en vurdering af, at evidensens kvalitet er meget lav for ét af tre kritiske effektmål.

Der er for alle effektmål nedgraderet for *inconsistency*, da vurderingen kun er baseret på ét studie, og for *imprecision*, da konfidensintervallets nedre grænse (ved positive effektmål) eller øvre grænse (ved negative effektmål) for den relative effekt overskrider væsentlighedskriteriet for merværdi. For effektmålet *tilbagefald* er der nedgraderet for *risk of bias*, da randomiseringen ved dette effektmål er bortfaldet, og det derfor ikke er sikkert, at de to behandlingsarme er sammenlignelige.

Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

6.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget vurderer, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb til komplekse perianale fistler, giver **ingen klinisk merværdi** for patienter med inaktiv eller let aktiv luminal CD, der har modtaget forudgående og pågående konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling, sammenlignet med kirurgisk indgreb alene (meget lav evidenskvalitet).

Den samlede kategorisering af klinisk spørgsmål 1 er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som er opsummeret i nedenstående tabel.

Tabel 17. Samlet vurdering af klinisk merværdi

Klinisk spørgsmål 1 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger	Kritisk	Ingen	Lav
Tilbagefald	Kritisk	Ingen	Meget lav
Alvorlige bivirkninger	Kritisk	Ingen	Lav
IBDQ	Vigtig	Ingen	Lav
Klinisk remission – lukning af alle eksterne fistelåbninger ved let fingerkompression	Vigtig	Ingen	Lav
Forekomst af ny fistel eller absces	Vigtig	Ingen	Lav
PDAI	Vigtig	Ingen	Lav
Samlet		Ingen	Meget lav

6.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

*Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående **konventionel behandling** – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med biologisk behandling i kombination med kirurgisk behandling?*

I protokollen specificerede fagudvalget, at komparatoren i dette kliniske spørgsmål skulle være infliximab. Ansøger har ikke fundet det muligt at levere data til at besvare klinisk spørgsmål 2. Se afsnit 4 og 5 for en beskrivelse af årsagen til dette.

Fagudvalget vurderer derfor, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb til komplekse perianale fistler, hos patienter med inaktiv eller let aktiv luminal CD, der har modtaget forudgående og pågående konventionel behandling (immunsuppressiva), giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med biologisk behandling i kombination med kirurgisk behandling (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).

6.3 Konklusion klinisk spørgsmål 3

*Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående **konventionel behandling** – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?*

Fagudvalget vurderer, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb til komplekse perianale fistler, hos patienter med inaktiv eller let aktiv luminal CD, der har modtaget forudgående og pågående konventionel behandling (immunsuppressiva), giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med kirurgisk indgreb alene (meget lav evidenskvalitet).

Den samlede kategorisering af klinisk spørgsmål 3 er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som kan ses af afsnit 6.3.2, og som er opsummeret i nedenstående tabel.

Tabel 18. Samlet vurdering af klinisk merværdi

Klinisk spørgsmål 3 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel behandling (immunsuppressiva) – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger	Kritisk	Ingen	Lav
Tilbagefald	Kritisk	Ikkedokumenterbar	Meget lav
Alvorlige bivirkninger	Kritisk	Ingen	Lav
IBDQ	Vigtig	Ingen	Lav
Klinisk remission – lukning af alle eksterne fistelåbninger ved let fingerkompression	Vigtig	Ingen	Lav
Forekomst af ny fistel eller absces	Vigtig	Ingen	Lav
PDAI	Vigtig	Ingen	Lav
Samlet		Ingen	Meget lav

6.3.1 Gennemgang af studier

I afsnit 6.1.1. er studiet, der ligger til grund for vurderingen, beskrevet.

Population

Til at besvare klinisk spørgsmål 3 benytter fagudvalget sig af en subgruppeanalyse baseret på stratificeringen af studiepopulationen ved randomisering. Subpopulationen består af patienter, der har modtaget og fortsat modtager konventionel behandling (immunsuppressiva). Baselinekarakteristika for de patienter i subgruppen, der modtog studiebehandlingen og havde mindst én effektvurdering efter baseline (mITT-populationen), er oplistet i tabel 19.

Tabel 19: Baselinekarakteristika for subpopulation, der har modtaget og fortsat modtager konventionel behandling (immunsuppressiva)

Baselinekarakteristika Patienter der har modtaget og fortsat modtager konventionel behandling (immunsuppressiva)	Darvadstrocel + kirurgisk indgreb (n = 16)	Placebo + kirurgisk indgreb (n = 20)
Alder (gennemsnit ± SD)	38,4 (14,0)	36,5 (12,1)
Mænd (%)	50 %	50 %
Etnisk oprindelse (%)		
- Kaukasier	100 %	90 %
- Mangler	0 %	10 %
Vægt, kg (gennemsnit ± SD)	73, 6 (14,0)	70,7 (14,8)
CD sygdomsvarighed, år (gennemsnit ± SD)	10,5 (9,40)	11,4 (9,4)
CD-behandling de sidste 6 måneder (%)		
- Antibiotika	75 %	75 %
- Immunsuppressiva	100 %	100 %
- Anti-TNF	31,3%	60 %
CD-behandling samtidig med darvadstrocel (%)		
- Kun anti-TNF	0 %	0 %
- Kun immunsuppressiva	100 %	100 %
- Anti-TNF og immunsuppressiva	0 %	0 %
PDAI-score (gennemsnit ± SD)	6,9 (2,0)	6,1 (3,2)
Antal interne fistelåbninger (%)		
- 0	0 %	0 %
- 1	75,0 %	88,2 %
- 2	25,0 %	10,8 %
Antal eksterne fistelåbninger (%)		
- 1	62,5 %	65,0 %
- 2	37,5 %	30,0 %
- > 2	0 %	5,0 %
CDAI-score (gennemsnit ± SD)	96,5 (44,2)	100,3 (58,7)
IBDQ-score (gennemsnit ± SD)	173,1 (28,3)	170,7 (29,8)
C-reaktivt protein, nmol/L (gennemsnit ± SD)	9,49 (15,61)	8,12 (10,98)
Hæmoglobin, g/L (gennemsnit ± SD)	8,09 (0,89)	8,45 (0,76)

Fagudvalget finder, at der er visse forskelle i baselinekarakteristika mellem studiearmene med hensyn til andel af patienter, der har modtaget anti-TNF-behandling, antal interne fistler og CDAI-score. Dette er forventeligt med så få patienter i hver behandlingsarm. Derudover undrer det fagudvalget, at der ikke er information om patienternes rygestatus, da rygning påvirker sygdomsforløbet hos patienter med CD [1].

Fagudvalget vurderer, at patientkarakteristika i studierne ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation.

6.3.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger (kritisk)

Dette effektmål er defineret ved en klinisk undersøgelse af, hvorvidt alle behandlede eksterne åbninger, der drænede forud for behandling, er lukkede – også ved let fingerkompression – samt fravær af ansamlinger ved de behandlede perianale fistler vurderet ved MR-scanning.

Ansøger har ikke leveret data på dette effektmål, da der ikke eksisterer data for *ingen ansamlinger*. Ansøger har i stedet leveret data på effektmålet *lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger > 0,8 cm*. Fagudvalget vurderer, at dette effektmål er tilsvarende det efterspurgte effektmål, da det ikke er muligt at detektere ansamlinger < 0,8 cm på grund af en teknologisk begrænsning i MR-scanning. Ansøger har leveret data ved henholdsvis uge 24 og 52.

Uge 24

Tabel 20. Vurdering af klinisk merværdi: Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger > 0,8 cm (uge 24)
 Klinisk spørgsmål 3 – *Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel behandling (immunsuppressiva) – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?*

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	20 procentpoint		3,8 procentpoint [-24,5;32,0]
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00	RR = 1,3 [0,29;5,38]
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse)

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse)

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ved uge 24 var alle fistelåbninger lukkede, og der var ingen ansamlinger > 0,8 cm hos 18,8 % (n = 3) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, og hos 15,0 % (n = 3) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Den absolutte effektforskel på 3,8 procentpoint er ikke større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel og er ikke statistisk signifikant. Derudover indeholder konfidensintervallet for den relative effektforskel 1,0, hvilket indikerer ingen merværdi.

Uge 52

Tabel 21. Vurdering af klinisk merværdi: Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger > 0,8 cm (uge 52)

Klinisk spørgsmål 3 – *Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel behandling (immunsuppressiva) – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?*

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	20 procentpoint		0,0 procentpoint [-32,6;32,6]
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00	RR = 1,0 [0,32;3,12]
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse)

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse)

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ved uge 52 var alle fistelåbninger lukkede og der var ingen ansamlinger > 0,8 cm hos 25,0 % (n = 4) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, og hos 25,0 % (n = 5) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Den absolutte effektforskel på 0,0 procentpoint er ikke større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel og er ikke statistisk signifikant. Derudover indeholder konfidensintervallet for den relative effektforskel 1,0, hvilket indikerer ingen merværdi.

Samlet

Fagudvalget vurderer på baggrund af de absolutte og relative effektforskelle, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med kirurgisk indgreb alene vurderet på effektmålet *lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger*. Evidensens kvalitet er lav.

Tilbagefald (kritisk)

Tilbagefald er defineret ved, at patienter, der tidligere har haft lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger > 2 cm, enten oplever genåbning af en eller flere af de behandlede eksterne åbninger med aktiv dræning eller oplever udvikling af ansamlinger >2 cm af den behandlede perianale fistel vurderet ved MR-scanning.

Effektmålet er vurderet ved uge 52 på den subpopulation, der ved uge 24 opnåede lukning af alle fistelåbninger og havde ingen ansamlinger > 2 cm (n = 5 i darvadstrocel-armen og n = 6 i placeboarmen).

Tabel 22. Vurdering af klinisk merværdi: Tilbagefald (uge 52)

Klinisk spørgsmål 3 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel behandling (immunsuppressiva) – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	30 procentpoint		-33,3 procentpoint [-71,1;4,4]
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse)

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse)

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ved uge 52 havde 0 % (n = 0) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, haft tilbagefald, hvilket var tilfældet for 33,3 % (n = 2) af patienterne der modtog placebo. Den absolutte effektforskel er på -33,3 procentpoint, og effekten er dermed større end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel, men er ikke statistisk signifikant. Det er ikke muligt at fastsætte en relativ effektforskel, da der er 0 hændelser i darvadstrocelarmen.

Fagudvalget vurderer på baggrund af den absolutte effektforskel, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb har **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med kirurgisk indgreb alene vurderet på effektmålet *tilbagefald*. Dette er baseret på, at estimerne er meget usikre grundet bortfald af randomiseringen, og at analysen er foretaget på en meget lille population (n = 11). Evidensens kvalitet er meget lav.

Alvorlige bivirkninger (kritisk)

Fagudvalget ønskede bivirkninger opgjort som andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger ved henholdsvis uge 24 og 52. Derudover har fagudvalget foretaget en kvalitativ gennemgang af bivirkninger.

Uge 24

Tabel 23. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige bivirkninger (uge 24)

Klinisk spørgsmål 3 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel behandling (immunsuppressiva) – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 procentpoint		8,8 procentpoint [-14,5;32,0]
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	RR = 1,88 [0,4;9,9]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse)

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse)

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatets afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Efter 24 ugers opfølgning oplevede 18,8 % (n = 3) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, alvorlige bivirkninger, hvilket var tilfældet for 10,0 % (n = 2) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Den absolutte effektforskel på 8,8 procentpoint er større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel, men er ikke statistisk signifikant. Derudover indeholder konfidensintervallet for den relative effektforskel 1,0, hvilket indikerer ingen merværdi.

Uge 52

Tablet 24. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige bivirkninger (uge 52)

Klinisk spørgsmål 3 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel behandling (immunsuppressiva) – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 procentpoint		8,8 procentpoint [-14,4;32,0]
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	RR = 1,88 [0,4;9,9]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse)

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse)

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Efter 52 ugers opfølgning oplevede 18,8 % (n = 3) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, alvorlige bivirkninger, hvilket var tilfældet for 10,0 % (n = 2) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Den absolutte effektforskel på 8,8 procentpoint er større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel, men er ikke statistisk signifikant. Derudover indeholder konfidensintervallet for den relative effektforskel 1,0, hvilket indikerer ingen merværdi.

Kvalitativ gennemgang

Fagudvalget har konsulteret EPAR'en for darvadstrocel for en kvalitativ gennemgang af bivirkninger (se afsnit 6.1.2).

Samlet

Darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb har muligvis en negativ merværdi ved uge 24 og 52 sammenlignet med kirurgisk indgreb alene. Fagudvalget vurderer dog samlet, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med kirurgisk indgreb alene vurderet på effektmålet *alvorlige bivirkninger*. Dette er baseret på, at effektestimaterne ikke er statistisk signifikante. Derudover vækker den kvalitative gennemgang af bivirkninger ikke umiddelbar bekymring, omend fagudvalget fremhæver en bekymring for, om darvadstrocel's sikkerhedsprofil er fuldt belyst. Evidensens kvalitet er lav.

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) (vigtig)

IBDQ er et velvalideret, sygdomsspecifikt livskvalitetsinstrument, der vægter symptomer og problemer, der er særlige for patienter med inflammatoriske tarmsygdomme. Fagudvalget ønskede effektmålet opgjort som andelen af patienter, der opnår en samlet score på minimum 170 (valideret grænse for klinisk remission [5]), ved henholdsvis uge 24 og 52.

Uge 24

Tabel 25. Vurdering af klinisk merværdi: IBDQ (uge 24)

Klinisk spørgsmål 3 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel behandling (immunsuppressiva) – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	10 procentpoint	-2,5 procentpoint [-34,1;29,1]
Evidensens kvalitet	Lav	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ved uge 24 blev IBDQ ≥ 170 opnået hos 62,5 % (n = 10) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, og hos 65,0 % (n = 13) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Den absolutte effektforskel er på -2,5 procentpoint, og effekten er dermed ikke større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel og er ikke statistisk signifikant.

Uge 52

Tabel 26. Vurdering af klinisk merværdi: IBDQ (uge 52)

Klinisk spørgsmål 3 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel behandling (immunsuppressiva) – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	10 procentpoint	-22,5 procentpoint [-54,5;9,5]
Evidensens kvalitet	Lav	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

Ved uge 52 blev IBDQ ≥ 170 opnået hos 37,5 % (n = 6) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, og hos 60,0 % (n = 12) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Den absolutte effektforskel på -22,5 procentpoint er ikke statistisk signifikant og indikerer dermed ingen merværdi, omend estimatet indikerer dårligere effekt af darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb.

Samlet

Darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb har muligvis en negativ merværdi ved uge 52 sammenlignet med kirurgisk indgreb alene, men fagudvalget vurderer samlet, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb har **ingen klinisk merværdi** vurderet på effektmålet IBDQ sammenlignet med kirurgisk indgreb alene. Dette er baseret på, at konfidensintervallerne er meget brede, og effektestimaterne ikke er statistisk signifikante og dermed indeholder både positiv og negativ merværdi. Evidensens kvalitet er lav.

Klinisk remission – lukning af alle eksterne fistelåbninger ved let fingerkompression (vigtig)

Dette effektmål er defineret ved en klinisk undersøgelse af, hvorvidt alle behandlede eksterne åbninger, der drænede forud for behandling, er lukkede – også ved let fingerkompression. Fagudvalget ønskede at få andelen af patienter, der opnår remission, belyst ved henholdsvis uge 24 og 52.

Uge 24

Tabel 27. Vurdering af klinisk merværdi: Klinisk remission – lukning af alle eksterne fistelåbninger ved let fingerkompression (uge 24)

Klinisk spørgsmål 3 – *Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel behandling (immunsuppressiva) – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?*

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	20 procentpoint		2,5 procentpoint [-29,1;34,1]
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00	RR = 1,07 [0,5;2,6]
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse)

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse)

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ved uge 24 var klinisk remission opnået hos 37,5 % (n = 6) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, og hos 35,0 % (n = 7) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Den absolutte effektforskel på 2,5 procentpoint er ikke større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel og er ikke statistisk signifikant. Derudover indeholder konfidensintervallet for den relative effektforskel 1,0, hvilket indikerer ingen merværdi.

Uge 52

Tabel 28. Vurdering af klinisk merværdi: Klinisk remission – lukning af alle eksterne fistelåbninger ved let fingerkompression (uge 52)

Klinisk spørgsmål 3 – *Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel behandling (immunsuppressiva) – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?*

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	20 procentpoint		-2,5 procentpoint [-34,5;29,5]
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00	RR = 0,94 [0,4;2,2]
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse)

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse)

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ved uge 52 var klinisk remission opnået hos 37,5 % (n = 6) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, og hos 40,0 % (n = 8) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Den absolutte effektforskel på -2,5 procentpoint er ikke større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel og er ikke statistisk signifikant. Derudover indeholder konfidensintervallet for den relative effektforskel 1,0, hvilket indikerer ingen merværdi.

Samlet

Fagudvalget vurderer på baggrund af de absolutte og relative effektforskelle, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med kirurgisk indgreb alene vurderet på effektmålet *alvorlige bivirkninger*. Evidensens kvalitet er lav.

Forekomst af ny fistel eller absces (vigtig)

Dette effektmål er defineret ved, om der efter behandling opstår ny(e) fistel(er) eller absces(ser) vurderet ved klinisk undersøgelse og ved MR-scanning. Fagudvalget ønskede at få andelen af patienter, der får en ny fistel eller absces, belyst ved henholdsvis uge 24 og 52.

Uge 24

Tabel 29. Vurdering af klinisk merværdi: Forekomst af ny fistel eller absces (uge 24)

Klinisk spørgsmål 3 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel behandling (immunsuppressiva) – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	15 procentpoint		10,0 procentpoint [-16,4;36,4]
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	RR = 1,67 [0,4;6,4]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse)

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse)

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ved uge 24 havde 25,0 % (n = 4) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, udviklet en ny fistel eller absces, hvilket var tilfældet for 15,0 % (n = 3) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Den absolutte effektforskel på 10,0 procentpoint er ikke større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel og er ikke statistisk signifikant. Derudover indeholder konfidensintervallet for den relative effektforskel 1,0, hvilket indikerer ingen merværdi.

Uge 52

Tabel 30. Vurdering af klinisk merværdi: Forekomst af ny fistel eller absces (uge 52)

Klinisk spørgsmål 3 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel behandling (immunsuppressiva) – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	15 procentpoint		5,0 procentpoint [-22,5;32,5]
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	RR = 1,25 [0,4;4,2]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse)

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse)

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ved uge 52 havde 25,0 % (n = 4) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, udviklet en ny fistel eller absces, hvilket var tilfældet for 20,0 % (n = 4) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Den absolutte effektforskel på 5,0 procentpoint er ikke større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel og er ikke statistisk signifikant. Derudover indeholder konfidensintervallet for den relative effektforskel 1,0, hvilket indikerer ingen merværdi.

Samlet

Fagudvalget vurderer på baggrund af de absolutte og relative effektforskelle, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med kirurgisk indgreb alene vurderet på effektmålet *forekomst af ny fistel eller absces*. Evidensens kvalitet er lav.

Perianal Disease Activity Index (PDAI) (vigtig)

PDAI er et valideret måleredskab, der anvendes som effektmål ved vurdering af perianale fistlers heling. Fagudvalget ønskede at få andelen af patienter, der opnår en samlet score på maksimalt 4 (som indikerer inaktiv perianal sygdomsaktivitet), belyst ved henholdsvis uge 24 og 52.

Uge 24

Tabel 31. Vurdering af klinisk merværdi: PDAI (uge 24)

Klinisk spørgsmål 3 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel behandling (immunsuppressiva) – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 procentpoint		-22,5 procentpoint [-54,5;9,5]
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00	RR = 0,63 [0,3;1,3]
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse)

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse)

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ved uge 24 blev PDAI ≤ 4 opnået hos 37,5 % (n = 6) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, og hos 60,0 % (n = 12) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Den absolutte effektforskel på -22,5 procentpoint indikerer dårligere effekt af darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb men er ikke statistisk signifikant. Derudover indeholder konfidensintervallet for den relative effektforskel 1,0, hvilket indikerer ingen merværdi.

Uge 52

Tabel 32. Vurdering af klinisk merværdi: PDAI (uge 52)

Klinisk spørgsmål 3 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel behandling (immunsuppressiva) – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 procentpoint		-33,8 procentpoint [-64,6;-2,9]
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00	RR = 0,48 [0,22;1,06]
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: Lower confidence limit (nedre konfidensgrænse)

UL: Upper confidence limit (øvre konfidensgrænse)

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ved uge 52 blev $PDAI \leq 4$ opnået hos 31,3 % (n = 5) af patienterne, der modtog darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, og hos 65,0 % (n = 13) af patienterne der modtog placebo i kombination med kirurgisk indgreb. Den absolutte effektforskel på -33,8 procentpoint indikerer dårligere effekt af darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb, og estimatet er statistisk signifikant. Dog indeholder konfidensintervallet for den relative effektforskel 1,0, hvilket indikerer ingen merværdi.

Samlet

Baseret på de absolutte effektforskelle har darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb en negativ merværdi ved uge 52 og muligvis også ved uge 24 sammenlignet med kirurgisk indgreb alene. Fagudvalget vurderer dog samlet, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb har **ingen klinisk merværdi** vurderet på effektmålet *PDAI* sammenlignet med kirurgisk indgreb alene. Dette er baseret på, at effektestimatet for uge 24 ikke er statistisk signifikant, og at de relative effektforskelle ikke påviser en negativ merværdi. Evidensens kvalitet er lav.

6.3.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 3 er samlet set vurderet at være **meget lav**. Den samlede evidenskvalitet er baseret på en vurdering af, at evidensens kvalitet er meget lav for et af tre kritiske effektmål.

Der er for alle effektmål nedgraderet for *inconsistency*, da vurderingen kun er baseret på ét studie. Der er for alle effektmål nedgraderet for *imprecision*, da den nedre grænse (ved positive effektmål) eller øvre grænse (ved negative effektmål) for konfidensintervallet for den relative effekt overskrider væsentlighedskriteriet for merværdi, eller fordi det ikke har været muligt at fastsætte en relativ effektforskel. For effektmålet *tilbagefald* er der nedgraderet for *risk of bias*, da randomiseringen ved dette effektmål er bortfaldet, og det derfor ikke er sikkert, at de to behandlingsarme er sammenlignelige.

Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

6.3.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 3

Fagudvalget vurderer, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb til komplekse perianale fistler, giver **ingen klinisk merværdi** for patienter med inaktiv eller let aktiv luminal CD, der har modtaget forudgående og pågående konventionel behandling (immunsuppressiva), sammenlignet med kirurgisk indgreb alene (meget lav evidenskvalitet).

Den samlede kategorisering er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som kan ses af afsnit 6.3.2, og som er opsummeret i nedenstående tabel.

Tabel 33. Samlet vurdering af klinisk merværdi

Klinisk spørgsmål 3 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel behandling (immunsuppressiva) – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger	Kritisk	Ingen	Lav
Tilbagefald	Kritisk	Ikkedokumenterbar	Meget lav
Alvorlige bivirkninger	Kritisk	Ingen	Lav
IBDQ	Vigtig	Ingen	Lav
Klinisk remission – lukning af alle eksterne fistelåbninger ved let fingerkompression	Vigtig	Ingen	Lav
Forekomst af ny fistel eller absces	Vigtig	Ingen	Lav
PDAI	Vigtig	Ingen	Lav
Samlet		Ingen	Meget lav

7 Andre overvejelser

Fagudvalget er bekymret for, om darvadstrocel's sikkerhedsprofil er fuldt belyst. Den tilgængelige information vedrørende sikkerhed stammer kun fra ét studie med inklusion af 212 patienter, hvoraf 103 har fået darvadstrocel med en relativ kort opfølgningstid (52 uger). Derudover fremhæver fagudvalget, at der ikke er information om potentielle risici ved genbehandling med darvadstrocel.

Fagudvalget fremhæver, at Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi for nyligt har offentliggjort en national guideline for diagnostik og behandling af fistler ved Crohns sygdom [2]. I denne fremgår det, at stamcellebehandling i protokollert regi kan overvejes som mulig videre behandling af komplekse perianale fistler. Fagudvalget fremhæver, at darvadstrocel's indplacering i denne behandlingsalgoritme i forhold til autolog stamcellebehandling (hvor fedtvævet kommet fra patienten selv) er uklar.

Fagudvalget er bevidst om, at de kliniske spørgsmål lægger op til subgruppeanalyser, og at studiet ikke har styrke til at påvise merværdi for disse subpopulationerne. Fagudvalget fastholder imidlertid, at subgruppeanalyserne er nødvendige, da de afspejler de klinisk relevante spørgsmål.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme vurderer, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb til patienter med komplekse perianale fistler ved mild til inaktiv CD giver:

- **Ingen klinisk merværdi** hos patienter, der har modtaget og fortsat modtager konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling sammenlignet med kirurgisk indgreb alene (meget lav evidens kvalitet) (klinisk spørgsmål 1).
- **Ikkedokumenterbar klinisk merværdi** hos patienter, der har modtaget og fortsat modtager konventionel behandling (immunsuppressiva), sammenlignet med infliximab i kombination med kirurgisk indgreb (evidensens kvalitet kan ikke vurderes) (klinisk spørgsmål 2).
- **Ingen klinisk merværdi** hos patienter, der har modtaget og fortsat modtager konventionel behandling (immunsuppressiva) og ikke er egnede kandidater til at få biologisk behandling, sammenlignet med kirurgisk indgreb alene (meget lav evidens kvalitet) (klinisk spørgsmål 3).

Fagudvalget har i vurderingen af den kliniske merværdi særligt lagt vægt på 52 ugers data, da det finder, at langtidseffekten af behandlingen med darvadstrocel er vigtig.

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb til patienter med komplekse perianale fistler ved mild til inaktiv CD giver:

- **Ingen klinisk merværdi** hos patienter, der har modtaget og fortsat modtager konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling sammenlignet med kirurgisk indgreb alene (meget lav evidens kvalitet) (klinisk spørgsmål 1).
- **Ikkedokumenterbar klinisk merværdi** hos patienter, der har modtaget og fortsat modtager konventionel behandling (immunsuppressiva), sammenlignet med infliximab i kombination med kirurgisk indgreb (evidensens kvalitet kan ikke vurderes) (klinisk spørgsmål 2).
- **Ingen klinisk merværdi** hos patienter, der har modtaget og fortsat modtager konventionel behandling (immunsuppressiva) og ikke er egnede kandidater til at få biologisk behandling, sammenlignet med kirurgisk indgreb alene (meget lav evidens kvalitet) (klinisk spørgsmål 3).

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger en RADS-behandlingsvejledning vedrørende dyre lægemidler til behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme. Fagudvalget vurderer, at Medicinrådets vurdering af darvadstrocel ikke påvirker denne behandlingsvejledning.

11 Referencer

1. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(1):3–25.
2. Agnholt JS, Burisch J, Dahlerup JF, Lodberg C, Jacobsen BA, Lundby L, et al. Diagnostik og behandling af fistler ved Crohns sygdom [internet]. 2018. Tilgængelig fra: https://www.dsgh.dk/images/guidelines/pdfversion/DSGH_guideline_fistel.pdf
3. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjær M, et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003–2005: A population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1274–82.
4. Nuij VJAA, Zelinkova Z, Rijk MCM, Beukers R, Ouwendijk RJT, Quispel R, et al. Phenotype of inflammatory bowel disease at diagnosis in the Netherlands: A population-based inception cohort study (the Delta Cohort). *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(10):2215–22.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122:512–30.
6. Schwartz DA, Loftus E V., Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122:875–80.
7. Tang LY, Rawsthorne P, Bernstein CN. Are Perineal and Luminal Fistulas Associated in Crohn's Disease? A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1130–4.
8. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, José F, Dias M, Rogler G, et al. ECCO Guideline / Consensus Paper 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohn's Colitis*. 2017;135–49.
9. Schwartz DA, Herdman CR. Review article: the medical treatment of Crohn's perianal fistulas. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:953–67.
10. Molendijk I, Nuij VJAA, van der Meulen-de Jong AE, Janneke van der Woude C. Disappointing Durable Remission Rates in Complex Crohn's Disease Fistula. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(11):2022–8.
11. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;
12. Colitis-Crohn Foreningen. Kirurgisk behandling ved Crohns sygdom og colitis ulcerosa. Odense: Colitis-Crohn Foreningen; 2016. 32 sider.
13. Yassin NA, Askari A, Warusavitarne J, Faiz OD, Athanasiou T, Phillips RKS, et al. Systematic review: The combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:741–9.
14. 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. *Lancet*. 2016;388(10051):1281–90.
15. Singer NG, Caplan AI. Mesenchymal Stem Cells: Mechanisms of Inflammation. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2011;6:457–78.

16. de la Portilla F, Alba F, García-Olmo D, Herrerías JM, González FX, Galindo A. Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28:313–23.
17. 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.* 2018;154:1334–42.
18. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Alofisel [internet]. 2018. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/alofisel-epar-public-assessment-report_en.pdf
19. EMA - European Medicines Agency. Orphan incentives [internet]. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000393.jsp&mid=WC0b01ac058061f017

12 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme

Formand	Indstillet af
Jens Kjeldsen Professor, overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Jan Fallingborg Ledende overlæge	Region Nordjylland
Jens Frederik Dahlerup Specialeansvarlig overlæge, dr.med.	Region Midtjylland
Ove B. Schaffalitzky de Muckadell Professor, overlæge	Region Syddanmark
Lars Kristian Munck Overlæge, dr.med., lektor	Region Sjælland
Inge Nordgaard-Lassen Ledende overlæge, dr.med.	Region Hovedstaden
Thomas Loof Hedegård Cand.pharm., farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas Professor, overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Charlotte Nielsen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Anders Pærregaard Overlæge, dr.med.	Inviteret af formanden
Lilli Lundby Overlæge, Ph.d.	Inviteret af formanden
Niels Qvist Professor, overlæge, Ph.d.	Inviteret af formanden

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Nicoline Kerzel Duel (projekt- og metodeansvarlig) Jeppe Schultz Christensen (projektdeltager) Jan Odgaard-Jensen (biostatistikere) Bettina Fabricius S. Christensen (informationsspecialist) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Tenna Bekker (teamleder)

13 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

13.1 Cochrane Risk of Bias

Risk of bias domæne	Vurdering	Begrundelse
Selection bias - random sequence generation	Low risk	<p><i>“Patients were randomly assigned (1:1) by a centrally located computer-generated randomisation list to Cx601 or placebo after the fistula preparation visit at least 2 weeks before investigational product administration”.</i></p> <p>Ved effektmålet tilbagefald er randomiseringen bortfaldet. For dette effektmål vurderes der derfor at være risiko for bias.</p>
Selection bias - allocation concealment	Low risk	<p><i>“Patients were randomly assigned (1:1) by a centrally located computer-generated randomisation list to Cx601 or placebo after the fistula preparation visit at least 2 weeks before investigational product administration”.</i></p>
Performance bias	Low risk	<p><i>“Masking of treatments was not possible because the cell suspension was clearly different to saline solution (ie, placebo). The double-blind study design was maintained by the treatment being administered by an unmasked surgeon, and a masked gastroenterologist and radiologist both assessing the therapeutic effect. The radiologists who centrally read MRI scans were provided with figures to identify the treated fistulas, but were masked to patient data, order of examinations, and treatment received. Surgeons were not permitted to share information about the treatment used in the surgical procedure with the gastroenterologist and were not allowed to participate in any clinical assessment of the fistula during the study”.</i></p>
Detection bias	Low risk	<p><i>“Masking of treatments was not possible because the cell suspension was clearly different to saline solution (ie, placebo). The double-blind study design was maintained by the treatment being administered by an unmasked surgeon, and a masked gastroenterologist and radiologist both assessing the therapeutic effect. The radiologists who centrally read MRI scans were provided with figures to identify the treated fistulas, but were masked to patient data, order of examinations, and treatment received. Surgeons were not permitted to share information about the treatment used in the surgical procedure with the gastroenterologist and were not allowed to participate in any clinical assessment of the fistula during the study”.</i></p> <p><i>“Fistula closure was clinically assessed at weeks 6, 12, 18, and 24 by the masked investigator”.</i></p> <p><i>“Severity of perianal Crohn’s disease was assessed by masked investigators at baseline and all study visits with the Perianal Disease Activity Index (PDAI)”.</i></p>
Attrition bias	Low risk	<p><i>“Efficacy analyses were done in (...) the modified ITT (mITT) population, which included all randomly assigned patients who received study treatment and had at least one efficacy assessment after baseline. We analysed efficacy in the mITT population since its definition more closely resembles the ITT population in other randomised clinical trials and provides a more reliable estimate of treatment effects.”</i></p> <p><i>“A non-response or non-remission was imputed if an MRI scan or clinical assessment was not done after baseline by week 24 and if a rescue event took place before week 24”.</i></p>
Reporting bias	Low risk	<p>Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.</p>
Other bias	Low risk	<p>Der synes ikke at være årsager til bias for dette studie.</p>

13.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb

Klinisk spørgsmål 1 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	darvadstrocel i kombination med kirurgi	placebo i kombination med kirurgi	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	14/27 (51,9 %)	11/30 (36,7 %)	RR 1,41 (0,78 to 2,56)	150 more per 1.000 (from 81 fewer to 572 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger (follow up: 52 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	14/27 (51,9 %)	12/30 (36,7 %)	RR 1,30 (0,73 to 2,29)	120 more per 1.000 (from 108 fewer to 516 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Tilbagefald (follow up: 52 weeks)												
1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	not serious	serious ^d	none	6/18 (33,3 %)	5/15 (35,7 %)	RR 0,93 (0,36 to 2,44)	25 fewer per 1.000 (from 229 fewer to 514 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	darvadstrocel i kombination med kirurgi	placebo i kombination med kirurgi	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Alvorlige bivirkninger (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^d	none	6/27 (22,2 %)	4/30 (13,3 %)	RR 1,67 (0,53 to 5,28)	89 more per 1.000 (from 63 fewer to 571 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Alvorlige bivirkninger (follow up: 52 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^d	none	7/27 (25,9 %)	8/30 (26,7 %)	RR 0,97 (0,41 to 2,32)	8 fewer per 1.000 (from 157 fewer to 352 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
IBDQ (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^e	none	22/27 (81,5 %)	18/30 (60,0 %)	not estimable	22 more per 100 (from 1 fewer to 44 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
IBDQ (follow up: 52 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^e	none	17/27 (63,0 %)	13/30 (43,4 %)	not estimable	20 more per 100 (from 6 fewer to 45 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	darvadstrocel i kombination med kirurgi	placebo i kombination med kirurgi	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Klinisk remission – lukning af alle fistelåbninger (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	18/27 (66,7 %)	18/30 (60,0 %)	RR 1,11 (0,75 to 1,65)	66 more per 1.000 (from 150 fewer to 390 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Klinisk remission – lukning af alle fistelåbninger (follow up: 52 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	13/27 (48,1 %)	14/30 (46,7 %)	RR 1,03 (0,60 to 1,78)	14 more per 1.000 (from 187 fewer to 364 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Forekomst af ny fistel eller absces (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^d	none	4/27 (14,8 %)	5/30 (16,7 %)	RR 0,89 (0,27 to 2,97)	18 fewer per 1.000 (from 122 fewer to 328 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	darvadstrocel i kombination med kirurgi	placebo i kombination med kirurgi	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Forekomst af ny fistel eller absces (follow up: 52 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^d	none	6/27 (22,2 %)	8/30 (26,7 %)	RR 0,83 (0,33 to 2,10)	45 fewer per 1.000 (from 179 fewer to 293 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
PDAI (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	16/27 (59,3 %)	14/30 (46,7 %)	RR 1,27 (0,77 to 2,08)	126 more per 1.000 (from 107 fewer to 504 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
PDA (follow up: 52 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	13/27 (48,1 %)	16/30 (53,3 %)	RR 0,90 (0,54 to 1,51)	53 fewer per 1.000 (from 245 fewer to 272 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Kun ét studie

b. Nedre grænse for CI for den relative effekt overskrider væsentlighedskriteriet for merværdi

c. Randomiseringen er bortfaldet, da effektmålet er vurderet på den subpopulation, der ved uge 24 opnåede lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger > 2 cm.

d. Øvre grænse for CI for den relative effekt overskrider væsentlighedskriteriet for merværdi

e. CI inkluderer ingen forskel

Klinisk spørgsmål 3 – Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og pågående konventionel behandling (immunsuppressiva) – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal CD sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	darvadstrocel i kombination med kirurgi	placebo i kombination med kirurgi	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	3/16 (18,8 %)	3/20 (15,0 %)	RR 1,30 (0,29 to 5,38)	45 more per 1.000 (from 107 fewer to 657 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger (follow up: 52 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	4/16 (25,0 %)	5/20 (25,0 %)	RR 1,00 (0,32 to 3,12)	0 fewer per 1.000 (from 170 fewer to 530 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Tilbagefald (follow up: 52 weeks)												
1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	not serious	serious ^d	none	0/5 (0,0 %)	2/6 (33,3 %)	not estimable	333 fewer per 1.000 (from 711 fewer to 44 more) ^d	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	darvadstrocel i kombination med kirurgi	placebo i kombination med kirurgi	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Alvorlige bivirkninger (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^e	none	3/16 (18,8 %)	2/20 (10,0 %)	RR 1,88 (0,36 to 9,90)	88 more per 1.000 (from 64 fewer to 890 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Alvorlige bivirkninger (follow up: 52 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^e	none	3/16 (18,8 %)	2/20 (10,0 %)	RR 1,88 (0,36 to 9,90)	88 more per 1.000 (from 64 fewer to 890 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
IBDQ (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^f	none	10/16 (62,5 %)	13/20 (65,0 %)	not estimable	25 fewer per 1.000 (from 341 fewer to 291 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
IBDQ (follow up: 52 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^f	none	6/16 (37,5 %)	12/20 (60,0 %)	not estimable	225 fewer per 1.000 (from 545 fewer to 95 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	darvadstrocel i kombination med kirurgi	placebo i kombination med kirurgi	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Klinisk remission - lukning af alle fistelåbninger (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	6/16 (37,5 %)	7/20 (35,0 %)	RR 1,07 (0,45 to 2,56)	25 more per 1.000 (from 193 fewer to 546 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Klinisk remission - lukning af alle fistelåbninger (follow up: 52 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	6/16 (37,5 %)	8/20 (40,0 %)	RR 0,94 (0,41 to 2,15)	24 fewer per 1.000 (from 236 fewer to 460 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Forekomst af ny fistel eller absces (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^e	none	4/16 (25,0 %)	3/20 (15,0 %)	RR 1,67 (0,43 to 6,40)	100 more per 1.000 (from 86 fewer to 810 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Forekomst af ny fistel eller absces (follow up: 52 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^e	none	4/16 (25,0 %)	4/20 (20,0 %)	RR 1,25 (0,37 to 4,23)	50 more per 1.000 (from 126 fewer to 646 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	darvadstrocel i kombination med kirurgi	placebo i kombination med kirurgi	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
PDAI (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	6/16 (37,5 %)	12/20 (60,0 %)	RR 0,63 (0,30 to 1,29)	222 fewer per 1.000 (from 174 more to 420 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
PDAI (follow up: 52 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	5/16 (31,3 %)	13/20 (65,0 %)	RR 0,48 (0,22 to 1,06)	338 fewer per 1.000 (from 39 more to 507 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Kun ét studie

b. Nedre grænse for CI for den relative effekt overskrider væsentlighedskriteriet for merværdi

c. Randomiseringen er bortfaldet, da effektmålet er vurderet på den subpopulation, der ved uge 24 opnåede lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger > 2 cm

d. Det er ikke muligt at fastsætte en relativ effektforskel

e. Øvre grænse for CI for den relative effekt overskrider væsentlighedskriteriet for merværdi

f. CI inkluderer ingen forskel

Application for the assessment of clinically added value of Alofisel® (darvadstrocel) for the treatment of complex perianal fistulas in adult patients with non-active/mildly active luminal Crohn's disease, when fistulas have shown an inadequate response to at least one conventional or biologic therapy. Darvadstrocel should be used after conditioning of fistula.



Contents

1	Basic information.....	4
2	Abbreviations.....	5
3	Summary.....	6
4	Literature search.....	8
4.1	Literature search for clinical question 1 and 3.....	8
4.2	Literature search for clinical question 2.....	9
4.3	Relevant studies.....	10
4.4	Main characteristics of included studies.....	11
5	Clinical questions.....	13
5.1	Clinical question 1.....	13
5.1.1	Presentation of relevant studies.....	13
5.1.2	Results per study.....	13
5.2	Clinical question 2.....	17
5.2.1	Presentation of relevant studies.....	17
5.2.2	Results per study.....	17
5.2.3	Comparative analyses.....	17
5.3	Clinical question 3.....	17
5.3.1	Presentation of relevant studies.....	17
5.3.2	Results per study.....	18
6	References.....	20
7	Appendices.....	21

General information

This is a template of the application form to be submitted to the Danish Medicines Council (*Medicinrådet*) for the assessment of the clinically added value of new medicines and new indications. The purpose of the form is to provide an overview of the basic information, literature search, study, and analysis results that will serve as the basis for the assessment. It indicates the minimum required information needed for the assessment.

The assessment of the pharmaceutical will be based on the outcomes defined in the protocol. Results for all critical and important outcomes (*kritiske og vigtige effektmål*) must be addressed in the application. The results of less important outcomes (*mindre vigtige effektmål*) do not need to be addressed. For all the data provided, a reference is mandatory.

During the completion of this form, elements should not be removed from the document. All sections should be filled in (if a section is not applicable, state “not applicable” and explain why). Table examples are provided in the form. Layout may deviate from the template to accommodate data; however, all requested information must be stated. We accept submission of appendices. Audits of data analyses and literature searches will occur.

In order to minimize any translation errors between the application and the assessment report, submission in the Danish language is preferred.

If confidential data are submitted, highlight the data in yellow and write the expected publication date in a comment. If confidential data are submitted in an appendix, the document must in addition be watermarked as “confidential.”

The application will be published simultaneously with the final assessment and recommendation report on the Danish Medicines Council’s web page (www.medicinraadet.dk). Any data that will be considered in the assessment report will be published with the final application.

Checklist before submitting the application form:

- Are all relevant fields in the application form filled in?
- Is the application explicit and self-explanatory?
- Does the application meet the general requirements defined in the *Process and Methods Guide* of the Danish Medicines Council for new medicines and new indications?
- Does the application meet the specific requirements in the protocol?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) described?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) justified?

1 Basic information

Table 1 Contact information

Name	Nils-Peter Ipland
Title	Health Economist and Market Access Manager
Area of responsibility	Health Economics and negotiation
Phone	+45 4025 3099
E-mail	Nils-peter.ipland@takeda.com
Name	Mads Carstensen
Title	Medical Advisor
Area of responsibility	Medical
Phone	+45 2932 9499
E-mail	Mads.carstensen@takeda.com

Table 2 Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	Alofisel
Generic name	darvadstrocel
Marketing authorization holder in Denmark	Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Denmark
ATC code	L04
Pharmacotherapeutic group	Not yet assigned (L04XX.XX) awaiting WHO Autumn 2018
Active substance(s)	Expanded Human Allogeneic Mesenchymal Adult Stem Cells Extracted From Adipose Tissue
Pharmaceutical form(s)	Suspension for injection
Mechanism of action	Alofisel contains expanded adipose stem cells (eASC), which exhibit immunomodulatory and anti-inflammatory effects at inflammation sites.
Dosage regimen	A single dose of Alofisel consists of 120 million cells distributed in 4 vials. Each vial contains 30 million cells in 6 mL of suspension. The full content of the 4 vials must be administered for the treatment of up to two internal openings and up to three external openings. This means that with a dose of 120 million cells it is possible to treat up to three fistula tracts that open to the perianal area.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Alofisel is indicated for the treatment of complex perianal fistulas in adult patients with non-active/mildly active luminal Crohn's disease, when fistulas have shown an inadequate response to at least one conventional or biologic therapy. Alofisel should be used after conditioning of fistula.
Other approved therapeutic indications	None
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	Monotherapy or co-medication

Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	vial (glass), 4 vials, 5 million cells/ml
Orphan drug designation	Yes

2 Abbreviations

Include a list of abbreviations used in this application.

AIP	Apotekernes indkøbspris
CD	Crohn's disease
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PDAI	Perianal disease activity index

3 Summary

Baggrund

Behandling med darvadstrocel til perianal fistulerende Crohns sygdom (CD) er et nyt innovativt behandlingsprincip med mesenkymale stamceller, som adskiller sig markant fra eksisterende behandlinger, idet der er tale om en minimalt invasiv, sfinkterbevarende engangsbehandling. I den netop opdaterede DSGH behandlingsvejledning for patienter med fistler ved Crohns sygdom, indgår behandling med mesenkymale stamceller i behandlingsalgoritmen til patienter med svigt af medicinsk behandling[1].

Metode

Til ansøgningen er der iht. Medicinrådets protokol foretaget 2 litteratursøgninger efter randomiserede, klinisk kontrollerede studier, for at besvare de kliniske spørgsmål. Søgningerne gav i alt 73 publikationer. Af disse 73 publikationer opfyldte kun ét studie (ADMIRE-CD, registreringsstudiet for darvadstrocel), opgjort over 2 publikationer, de kriterier der er defineret i Medicinrådets protokol. Disse to publikationer samt *data on file* fra samme studie danner baggrund for besvarelse af klinisk spørgsmål 1 og 3. Det har ikke været muligt at finde data til at besvare klinisk spørgsmål 2.

Resultater

For den totale studiepopulation har darvadstrocel overfor komparator vist statistisk og klinisk signifikant absolut forskel for det kritiske effektmål *Vedvarende kombineret remission uge 52* på 18.0% (95% CI 5.75–30.34, p=0.005) samt hhv. 17.7% (95%CI 4.21–31.18, p=0.011) og 13.9% (95% CI 0.38–27.32, p=0.046) for de vigtige effektmål *Kombineret remission uge 52* og *Klinisk remission – lukning af alle fistelåbninger, uge 52*, samtidig med at antal af bivirkninger er på niveau med placebo, idet der for det kritiske effektmål *Alvorlige bivirkninger uge 52* opnås en absolut forskel på 2.7% (95%CI -5.94–11.38, p=0.539).

Diskussion

Darvadstrocel har vist klinisk relevant effekt, samtidig med at antal og karakter af bivirkninger er på niveau med placebo. Det bør noteres, at de opnåede effekt forskelle som minimum er på niveau med hvad infliximab nåede i det pivotale fistelstudie, i en patientpopulation der var mindre refraktær, og at absolutte effektforskelle på mellem 10% og 15% er bredt anerkendt som værende klinisk relevante forskelle i denne patientpopulation[2, 3].

Idet der er tale om en meget begrænset patient population, jf. lægemidlets status som orphan drug, er det ikke realistisk at designe et studie, hvor der er tilstrækkeligt antal deltagere til også at kunne vise signifikante forskelle i subgrupper som ønsket af Medicinrådet.

Karakteristisk for kliniske studier er, at den statistiske styrke vedrører den totale studiepopulation, en problemstilling som er adresseret til Medicinrådet, men som ikke er afspejlet i protokollen. Metodologisk kan et lægemiddel derfor ikke alene vurderes ud fra hvorvidt der opnås statistisk signifikans af resultater i subgrupper, som studiet ikke er designet til at kunne vise.

Det bør nævnes at EMA i deres vurderingsrapport, og øvrige andre prioriteringsinstitutter, herunder IQWiG (Tyskland) har anerkendt darvadstrocel's klinisk merværdi ift. eksisterende behandling, i kraft af den demonstrerede kliniske effekt af darvadstrocel i den totale studiepopulation og på basis af dets status som orphan drug.

De eksisterende behandlingsregimer for patienter, som lider af komplekse perianale fistler som følge af CD, er forbundet med store regionale forskelle i behandlingspraksis. Endvidere er behandlingsforløbene lange og består ofte af længerevarende (1,5 år) systemisk behandling med biologiske lægemidler, samt varierende kirurgiske indgreb med risiko for anal inkontinens. Hertil skal det understreges at effekten af de kirurgiske indgreb ikke er belyst i klinisk kontrollerede, randomiserede studier. Perianale komplekse fistler ved CD udgør ofte en behandlingsrefraktær tilstand med svær invaliditet hos patienterne[4]. Således har en retrospektiv opgørelse fra 2014, med en median follow-up på 10 år af 232 patienter med perianal fistulerende CD, fundet, at kun 37% af de komplekse fistler var i klinisk remission ved sidste follow-up, til trods for anvendelsen af de tilgængelige medicinske og kirurgiske behandlingsmuligheder[5].

Konklusion

Darvadstrocel repræsenterer en ny effektiv, standardiseret og minimal invasiv engangsbehandling, og er p.t. den bedst dokumenterede behandling til patienter med komplekse perianale fistler ved CD med svigt af medicinsk behandling.

4 Literature search

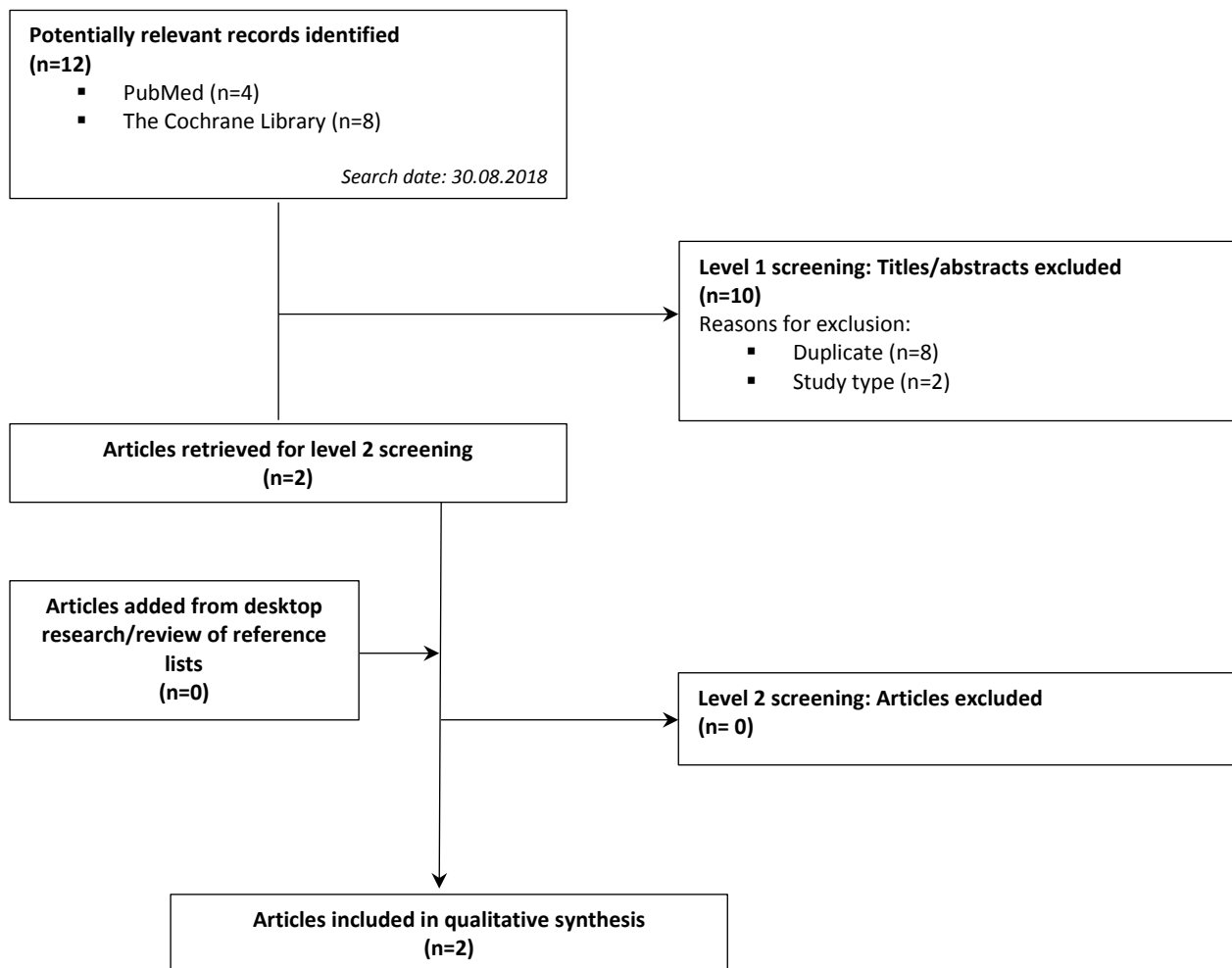
4.1 Literature search for clinical question 1 and 3.

Takeda har foretaget en opdateret litteratursøgning d. 30. august 2018 ud fra de kriterier der er fremsat i protokollen. Detaljer for denne litteratursøgning er vist i nedenstående flow-chart.

Søgestreng fritekst: (darvadstrocel OR Alofisel OR Cx601) AND (Perianal fistulas AND* Crohn's disease).

Ingen MeSH termer fundet for darvadstrocel, Alofisel eller Cx601. *AND blev brugt for at beskrive indikationen korrekt.

Figur 1: Flow-chart for litteratursøgning for klinisk spørgsmål 1 og 3.



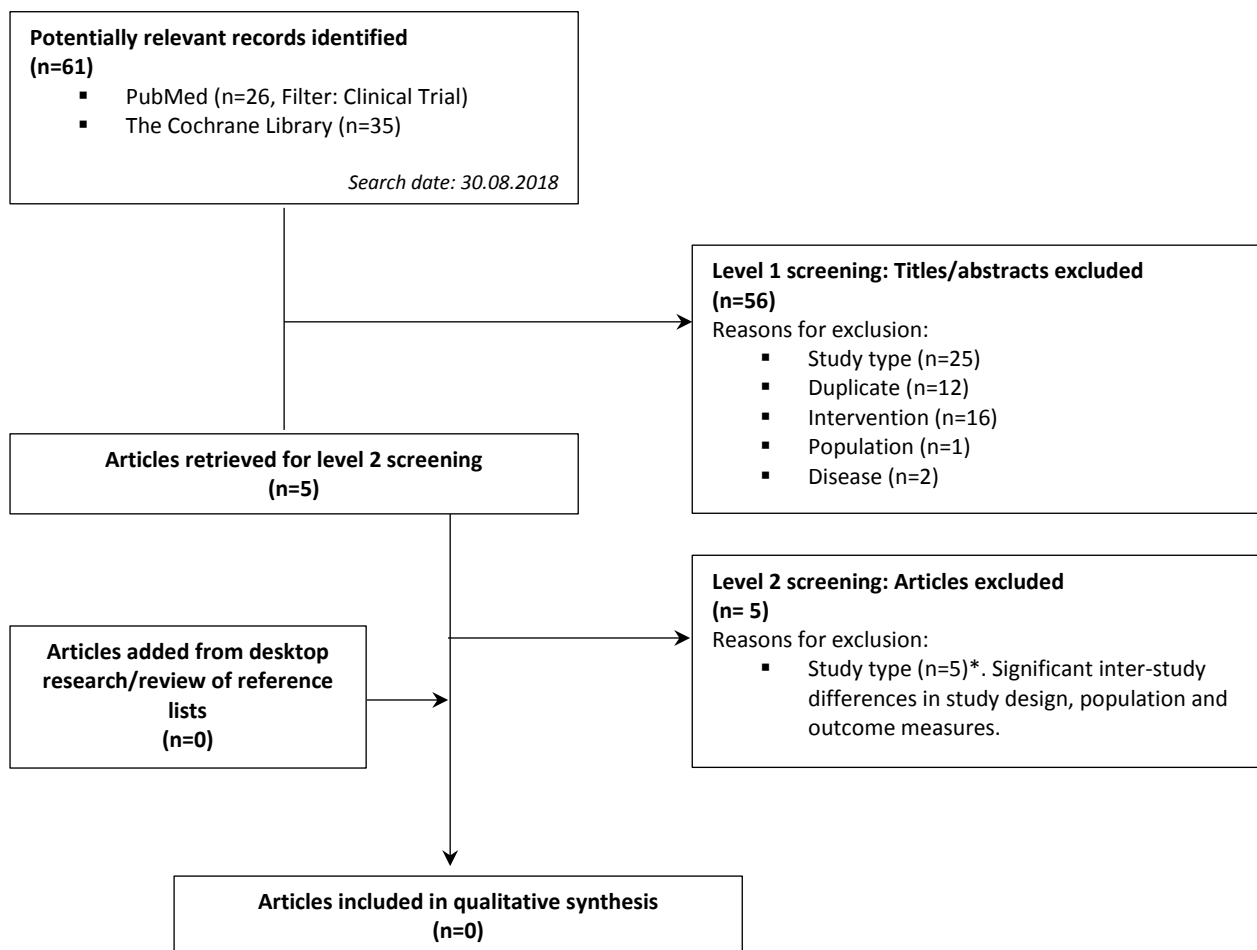
4.2 Literature search for clinical question 2

Takeda har foretaget en opdateret litteratursøgning d. 30. august 2018 ud fra de kriterier der er fremsat i protokollen. Detaljer for denne litteratursøgning er vist i nedenstående flow-chart.

Søgestreng: (darvadstrocel OR Alofisel OR Cx601 OR infliximab OR Remicade OR Inflectra OR Remsima) AND (Perianal fistulas AND* Crohn's disease).

Ingen MeSH termer fundet for darvadstrocel, Alofisel, Cx601, Inflectra eller Remsima. MeSH termer: Infliximab, Fistulas og Crohn disease. *AND blev brugt for at beskrive indikationen korrekt.

Figur 2: Flow-chart for litteratursøgning for klinisk spørgsmål 2.



*Eksklusionliste for klinisk spørgsmål 2 (sammenlignende analyse):

Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the Treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med 1999 may 6;340:1398-405

Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease. N Engl J Med 2004;350:876-85.

Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. Gut 2009 Jul; 58(7): 940–948.

Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, 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

Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology 2018;154:1334–1342

4.3 Relevant studies

Table 1: Relevant studies included in the assessment

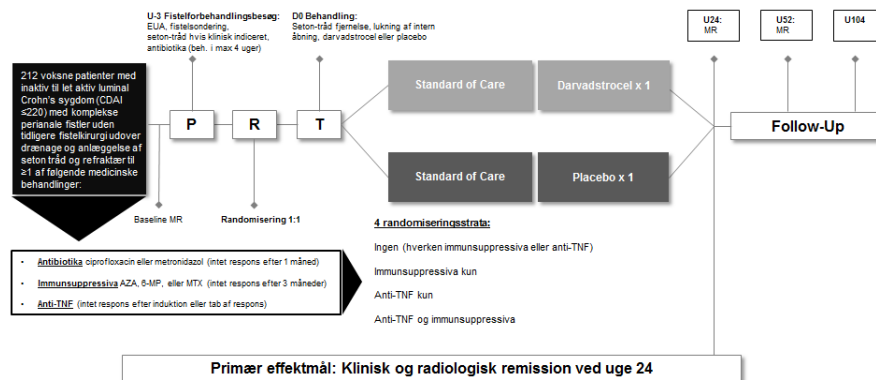
Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question
<p><i>Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial</i></p> <p>Two publications: (Week 24 data): Panés J, et al. Lancet, 2016 (Week 52): Panés J, et al. Gastroenterology 2018</p>	<p><i>A phase III, randomised, double blind, parallel group, placebo controlled, multicentre study to assess efficacy and safety of expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASC) for the treatment of perianal fistulising Crohn's disease over a period of 24 weeks and an extended follow-up period up to 104 weeks. ADMIRE-CD study.</i></p>	NCT01541579	06 jul 2012 – 27 Jul 2015 (Week 24); 29 Feb 2016 (Week 52), 10 Feb 2017 (Week 104)	1 and 3

4.4 Main characteristics of included studies

Fase III studiet af Panes J 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, var designet som et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie, figur 5 [6]. Studiet inkluderede 212 voksne patienter med inaktiv til let aktiv luminal CD (CAI ≤ 220) med kompleks(e) perianal(e) fistel(er) uden tidligere fistelkirurgi udover drænage og anlæggelse af seton-tråd.

Det primære effektmål var klinisk og radiologisk remission ved uge 24, defineret som klinisk vurderet lukning af alle behandlede eksterne åbninger der var secernerende ved udgangspunkt, samt fravær af ansamlinger større end 2 cm i mindst to af tre planer, bekræftet ved centralt blindet MR skanning.

Figur 3: Studiedesign for darvadstrocel registreringsstudiet[6].



Patienterne skulle være behandlingsrefraktære overfor enten antibiotika (intet respons efter 1 måned), immunosuppressiva (azathioprin eller 6-mercaptopurin, intet respons efter 3 måneder) eller anti-TNF (intet respons efter induktion eller tab af respons). For yderligere detaljer se Tabel A2.

Patienterne blev stratificeret ud fra hvilken af følgende behandling de var i ved randomisering, (figur 3):

- Ingen (hverken immunosuppressiva eller anti-TNF)
- Immunosuppressiva alene
- Anti-TNF alene
- Anti-TNF + immunosuppressiva

Præ-definerede subgruppeanalyser blev udført for alle fire strata. Eftersom der er tale om subgruppeanalyser, var studiet ikke designet til at have den nødvendige statistiske styrke til at kunne vise statistisk signifikant forskel overfor placebo for de respektive 4 subgrupper. Subgruppeanalysen kan således ikke alene danne grundlag for kategorisering af klinisk merværdi af darvadstrocel for de 4 subgrupper.

For oversigt over de opnåede resultater for de to subgrupper b) og d), hhv. immunosuppressiva alene og anti-TNF + immunosuppressiva, som efterspurgt i de kliniske spørgsmål, se venligst Tabel A3b og Tabel A3c.

Subgruppe analyser kan være værdifulde mht. behandlingsoptimering, men er i den metodologiske litteratur kontroversielt idet de er forbundet med flere vigtige metodologiske begrænsninger, og kan derfor ikke stå alene[7-11]. Derfor vises resultaterne for den samlede studiepopulation for de relevante effektmål iht. Protokollen i Tabel A3a, hvilket også er i overensstemmelse med god videnskabelig praksis for afrapportering af resultater fra kliniske forsøg[12].

Tabel 2 viser en oversigt over treatment-emergent adverse events, som i ADMIRE-CD studiet blev kodet efter MedDRA dictionary Version 19.9. Data er relevante idet de giver generel indsigt i antal og karakter af bivirkninger.

Tabel 2: Opgørelse af Treatment-emergent adverse events ved uge 52[13]. Treatment-emergent adverse events (TEAE) og treatment-emergent serious adverse events (TESAE) ved uge 52 i Safety-populationen (N=205).

Preferred Term	Cx601 (n=103)		Placebo (n=102)	
	n (%)	Events	n (%)	Events
TEAEs	79 (76.7)	250	74 (72.5)	275
Drug-related	21 (20.4)	27	27 (26.5)	49
Withdrawn due to AEs	9 (8.7)	9	9 (8.8)	9
TEAEs in ≥5% of patients				
Anal abscess	20 (19.4)	21	14 (13.7)	19
Proctalgia	15 (14.6)	20	12 (11.8)	17
Nasopharyngitis	11 (10.7)	14	5 (4.9)	5
Anal fistula	11 (10.7)	12	8 (7.8)	8
Diarrhoea	9 (8.7)	11	3 (2.9)	5
Arthralgia	6 (5.8)	6	4 (3.9)	4
Abdominal pain	5 (4.9)	5	7 (6.9)	8
Crohn's disease	4 (3.9)	4	8 (7.8)	8
TESAEs	25 (24.3)	31	21 (20.6)	26
Drug-related	7 (6.8)	7	7 (6.9)	9
Withdrawn due to SAEs	6 (5.8)	6	7 (6.9)	7
TESAEs in ≥2.0% of patients*				
Anal abscess	14 (13.6)	14	8 (7.8)	9
Anal fistula	4 (3.9)	4	1 (<1.0)	1
Crohn's disease	0	0	3 (2.9)	3

5 Clinical questions

Der er metodologisk udfordring i at størrelsen af klinisk merværdi alene baseres på en vurdering af om lægemidlet demonstrerer statistisk signifikante forskelle overfor placebo for absolutte og relative effektmål i subgrupper, som registreringsstudiet på darvadstrocel ikke er designet til at kunne vise. Opnåelse af en tilstrækkelig statistisk styrke vil kræve en ca. 4-5 gange større studiepopulation, hvilket ikke er realistisk med denne sygdoms lave prævalens. Det forhold at lægemidlet er udviklet til en lille patient population bliver således en hindring for godkendelsen af darvadstrocel som standardbehandling.

I fastsættelsen af de mindste klinisk relevante forskelle er det fastsat at darvadstrocel skal være 20-30% bedre end komparator. Gældende standardbehandling af komplekse perianale fistler med infliximab har imidlertid demonstreret en absolut effektforskel på 13,2% overfor placebo for effektmålet "*klinisk remission (komplet respons) ved uge 54*", [3]. Dette resultat er opnået i en mindre behandlingsrefraktær patientpopulation hvor kun 30% var i konventionel behandling, hvorfor det må formodes at den absolutte effektforskel der kan opnås i en subgruppe af patienter fra registreringsstudiet på darvadstrocel (ADMIRE-CD), hvor alle patienter er refraktære overfor både konventionel og biologisk behandling, vil være mindre.

En netop publiceret opgørelse over IOIBD-medlemmers (International Organisation for Inflammatory Bowel Disease) perception af klinisk betydende forskelle for placebo-kontrollerede studier i biologisk erfarne CD patienter har vist, at langt størstedelen af respondenterne anser en absolut forskel på 10% og 15% for hhv. klinisk remission og endoskopisk remission som værende klinisk betydende[2], hvorfor grænserne forekommer at være højt sat, med risiko for at overse klinisk betydende forskelle.

For yderligere information, se venligst uddybende redegørelse "*Spørgsmål til Medicinrådets Protokol for darvadstrocel*" fremsendt til Medicinrådssekretariatet og Fagudvalget d. 01.02.2018.

5.1 Clinical question 1

Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående konventionel og biologisk behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

5.1.1 Presentation of relevant studies

ADMIRE-CD studiet er eneste relevante studie at anvende ved besvarelse af klinisk spørgsmål 1. Se venligst afsnit 4.4 for gennemgang af ADMIRE-CD studiet. Alle effektestimaterne er data on file[14].

5.1.2 Results per study

ADMIRE-CD studiet var ikke designet til at kunne påvise statistisk signifikante forskelle i nærværende subgruppe (anti-TNF + immunsuppressiva) jf. afsnit 5.

Resultaterne for de respektive effektmål som defineret i protokollen er opsummeret i Tabel A3b og definitionerne på de enkelte effektmål fremgår også af Tabel A2. Resultaterne fra ADMIRE-CD studiet i det følgende, er baseret på *modified intention to treat* (mITT)populationen. mITT-populationen blev defineret som: *alle randomiserede patienter som modtog studiebehandlingen og havde mindst én effektvurdering efter baseline*. mITT-populationen er derfor den population, der er bedst sammenlignelig med definitionen af *intention-to-treat* populationen (ITT) i andre randomiserede kliniske studier, og giver herved det mest pålidelige estimat over behandlingseffekten af darvadstrocel[6].

Tilbagefald uge 52 og Vedvarende kombineret remission uge 52

Takeda har valgt at supplere ansøgningen med data for effektmålet *Vedvarende kombineret remission*, defineret som andelen af patienter, hvor det ved klinisk undersøgelse ses, at alle behandlede eksterne åbninger, der drænede forud for behandling, er lukket – også ved let fingerkompression – samt fravær af ansamlinger større end 2 cm ved de behandlede perianale fistler vurderet ved MRI ved både uge 24 og 52. Dette er valgt fordi effektmålet *Tilbagefald*, som det er defineret i protokollen (andelen af patienter, der tidligere har haft klinisk remission, og som herefter enten oplever genåbning af en eller flere af de behandlede eksterne åbninger med aktiv dræning, eller oplever udvikling af ansamlinger >2 cm af den behandlede perianale fistel vurderet ved MRI), ikke reflekterer at der er signifikant flere patienter i darvadstrocel gruppen der opnår kombineret remission ved uge 24 sammenlignet med placebo. Effektmålet *Vedvarende kombineret remission* afspejler bedst anbefalinger fra internationale guidelines, herunder EMA's guideline for udvikling af ny medicin til fistulerende CD, der anbefaler, at det primære effektmål bør være vedvarende komplet fistellukning uden udvikling af nye fistler[15, 16].

For effektmålet *Tilbagefald uge 52* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på -2.4 (95% CI -35.61–30.85, p=0.888) og en relativ effektforskel på 0.93 (95% CI 0.36–2.44, p=0.890). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans[14].

For effektmålet *Vedvarende kombineret remission uge 52* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på 14.4 (95%CI -10.46–39.35, p=0.256) og en relativ effektforskel på 1.48 (95% CI 0.74–2.95, p=0.263). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans[14].

Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger

Data eksisterer ikke for *ingen ansamlinger*, pga. teknologisk begrænsning i MR scanning, der ikke tillader tilstrækkelig præcis vurdering af ansamlinger <0,8 cm[17]. Der foreligger post-hoc analyse på ansamlinger >1,2 cm, >1,5 cm og >1,7 cm. Disse post-hoc analyser (lavet på den samlede studiepopulation) understøtter, at der er konsistent statistisk og klinisk signifikant effekt af darvadstrocel sammenlignet med placebo på radiologisk remission, uafhængigt af hvilket cut-off der anvendes for ansamlingens størrelse, se venligst nedenstående tabel[17].

Tabel 3: Supporterende analyser (post-hoc) for effektmålet kombineret remission ved uge 24 og uge 52 for forskellige cut off værdier for ansamlingsstørrelsen ved centralt blindet MR scanning[17].

Fravær af ansamlinger på centralt blindet MR scanning	Kombineret remission (ITT population)			
	N (%) Patienter % Effektforskel (97,5%CI); p værdi			
	Uge 24		Uge 52	
Cut off værdi	Darvadstrocel N= 107	Placebo N= 105	Darvadstrocel N= 107	Placebo N= 105
>2cm	53 (49,5)	36 (34,3)	58 (54.2)	39 (37.1)
	15.2 (0.2 – 30.3); p=0.024		17.1 (3.9 – 30.3); p=0.012	
>1.7 cm	51 (47.7)	34 (32.4)	56 (52.3)	37 (35.2)
	15.3 (0.4 – 30.2); p=0.023		17.1 (3.9 – 30.3); p=0.012	
>1,5 cm	48 (44.9)	34 (32.4)	54 (50.5)	36 (34.3)
	12.5 (-2.2 – 27.3); p=0.065		16.2 (3.1 – 29.3); p=0.016	
>1,2cm	46 (43.0)	31 (29.5)	51 (47.7)	43 (32.4)
	13.5 (-1.2 – 28.1); p=0.045		15.3 (2.3 – 28.3); p=0.023	

Alvorlige bivirkninger uge 52

For effektmålet *Alvorlige bivirkninger uge 52* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på -0.7 (95%CI -23.62–22.14, p=0.949) og en relativ effektforskel på 0.97 (95% CI 0.41–2.32, p=0.950). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

Alvorlige bivirkninger uge 24

For effektmålet *Alvorlige bivirkninger uge 24* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på 8.9 (95%CI -10.96–28.74, p=0.380) og en relativ effektforskel på 1.67 (95% CI 0.53–5.28, p=0.383). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

Kombineret remission uge 52

For effektmålet *Kombineret remission uge 52* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på 9.6 (95%CI -15.87–35.13, p=0.459) og en relativ effektforskel på 1.18 (95% CI 0.76–1.84, p=0.466). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

Kombineret remission uge 24

For effektmålet *Kombineret remission uge 24* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på 20.0 (95%CI -5.20–45.20, p=0.120) og en relativ effektforskel på 1.43 (95% CI 0.90–2.28, p=0.132). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) - Andel af patienter, der opnår score på minimum 170, uge 52

For effektmålet *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) - Andel af patienter, der opnår score på minimum 170, uge 52* har darvadstrocel vist en absolut effektforskel på 19.6 (95%CI -5.79–45.05, p=0.130) og en relativ effektforskel på 1.45 (95% CI 0.88–2.40, p=0.142). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) - Andel af patienter, der opnår score på minimum 170, uge 24

For effektmålet *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) - Andel af patienter, der opnår score på minimum 170, uge 24* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på 21.5 (95%CI -1.37–44.33, p=0.065) og en relativ effektforskel på 1.36 (95% CI 0.96–1.91, p=0.079). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

Klinisk remission – lukning af alle fistelåbninger, uge 52

For effektmålet *Klinisk remission – lukning af alle fistelåbninger, uge 52* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på 1.5 (95%CI -24.48–27.44, p=0.911) og en relativ effektforskel på 1.03 (95% CI 0.60–1.78, p=0.912). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

Klinisk remission – lukning af alle fistelåbninger, uge 24

For effektmålet *Klinisk remission – lukning af alle fistelåbninger, uge 24* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på 6.7 (95%CI -18.30–31.64, p=0.601) og en relativ effektforskel på 1.11 (95% CI 0.75–1.65, p= 0.606). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

Forekomst af ny fistel eller absces, uge 52

For effektmålet *Forekomst af ny fistel eller absces, uge 52* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på -4.4 (95%CI -26.72–17.83, p=0.696) og en relativ effektforskel på 0.83 (95% CI 0.33–2.10, p=0.700). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

Forekomst af ny fistel eller absces, uge 24

For effektmålet *Forekomst af ny fistel eller absces, uge 24* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på -1.9 (95%CI -20.76–17.05, p=0.848) og en relativ effektforskel på 0.89 (95% CI 0.27–2.97, p=0.850). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

Perianal Disease Activity Index (PDAI) - Andel af patienter, der opnår en samlet score på maksimalt 4, uge 52

For effektmålet *Perianal Disease Activity Index(PDAI) - Andel af patienter, der opnår en samlet score på maksimalt 4, uge 52* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på -5.2 (95%CI -31.14–20.77, p=0.695) og en relativ effektforskel på 0.90 (95% CI 0.54–1.51, p=0.698). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

Perianal Disease Activity Index (PDAI) - Andel af patienter, der opnår en samlet score på maksimalt 4, uge 24

For effektmålet *Perianal Disease Activity Index (PDAI)* - Andel af patienter, der opnår en samlet score på maksimalt 4, uge 24 har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på 12.6 (95%CI -13.14–38.33, p=0.338) og en relativ effektforskel på 1.27 (95% CI 0.77–2.08, p=0.346). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

5.2 Clinical question 2

Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående konventionel behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med biologisk behandling i kombination med kirurgisk behandling?

5.2.1 Presentation of relevant studies

Der forefindes ikke studier der muliggør denne sammenligning, se venligst afsnit 5.2 Litteratur søgning.

5.2.2 Results per study

Der forefindes ikke studier der muliggør denne sammenligning, se venligst afsnit 5.2 Litteratur søgning.

5.2.3 Comparative analyses

Denne analyse er ikke mulig jvf. ovenstående. De 5 identificerede studier i litteratursøgningen udviser stor heterogenitet mht. bl.a. studiepopulation, intervention, responseevaluering og effektmål. Det er på denne baggrund ikke muligt at foretage sammenlignende analyse.

5.3 Clinical question 3

Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående konventionel behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

5.3.1 Presentation of relevant studies

ADMIRE-CD studiet er eneste relevante studie at anvende ved besvarelse af klinisk spørgsmål 3.

Se venligst afsnit 4.4 for gennemgang af ADMIRE-CD studiet. Alle effektestimaterne er data on file[14]

5.3.2 Results per study

Se venligst opgørelse for ADMIRE-CD studiets resultater i tabel A3c. ADMIRE-CD studiet var ikke designet til at kunne påvise statistisk signifikante forskelle i nærværende subgruppe (Immunosuppressiva alene) jf. afsnit 5.

Tilbagefald uge 52

For effektmålet *Tilbagefald uge 52* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på -33.3 (95%CI -71.05–4.39, p=0.083) og en relativ effektforskel på 0.00 (95% CI NA, p=0.174). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

Vedvarende kombineret remission uge 52

For effektmålet *Alvorlige bivirkninger uge 52* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på 11.3 (95%CI -17.44–39.94, p=0.442) og en relativ effektforskel på 1.56 (95% CI 0.50–4.88, p=0.445). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger

Data eksisterer ikke for *ingen ansamlinger*, pga. teknologisk begrænsning i MR scanning der ikke tillader tilstrækkelig præcis vurdering af ansamlinger <0,8 cm, se evt. afsnit 5.1.2 for yderligere uddybning.

Alvorlige bivirkninger uge 52

For effektmålet *Alvorlige bivirkninger uge 52* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på 8.8 (95%CI -14.46–31.96, p=0.460) og en relativ effektforskel på 1.88 (95% CI 0.36–9.90, p=0.457). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

Alvorlige bivirkninger uge 24

For effektmålet *Alvorlige bivirkninger uge 24* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på 8.8 (95%CI -14.46–31.96, p=0.460) og en relativ effektforskel på 1.88 (95% CI 0.36–9.90, p=0.457). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

Kombineret remission uge 52

For effektmålet *Kombineret remission uge 52* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på -2.5 (95%CI -34.5–29.50, p=0.878) og en relativ effektforskel på 0.94 (95% CI 0.41–2.15, p=0.880). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

Kombineret remission uge 24

For effektmålet *Kombineret remission uge 24* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på 1.3 (95%CI -29.07–31.57, p=0.936) og en relativ effektforskel på 1.04 (95% CI 0.39–2.80, p=0.936). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) - Andel af patienter, der opnår score på minimum 170, uge 52

For effektmålet *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) - Andel af patienter, der opnår score på minimum 170, uge 52* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på -22.5 (95%CI -

54.50–9.50, $p=0.168$) og en relativ effektforskel på 0.63 (95% CI 0.30–1.29, $p=0.186$). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) - Andel af patienter, der opnår score på minimum 170, uge 24

For effektmålet *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) - Andel af patienter, der opnår score på minimum 170, uge 24* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på -2.5 (95%CI -34.12–29.12, $p=0.877$) og en relativ effektforskel på 0.96 (95% CI 0.58–1.58, $p=0.878$). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

Klinisk remission – lukning af alle fistelåbninger, uge 52

For effektmålet *Klinisk remission – lukning af alle fistelåbninger, uge 52* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på -2.5 (95%CI -34.50–29.50, $p=0.878$) og en relativ effektforskel på 0.94 (95% CI 0.41–2.15, $p=0.880$). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

Klinisk remission – lukning af alle fistelåbninger, uge 24

For effektmålet *Klinisk remission – lukning af alle fistelåbninger, uge 24* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på 2.5 (95%CI -29.12–34.12, $p=0.877$) og en relativ effektforskel på 1.07 (95% CI 0.45–2.56, $p=0.878$). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

Forekomst af ny fistel eller absces, uge 52

For effektmålet *Forekomst af ny fistel eller absces, uge 52* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på 5.0 (95%CI -22.52–32.52, $p=0.722$) og en relativ effektforskel på 1.25 (95% CI 0.37–4.23, $p=0.724$). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

Forekomst af ny fistel eller absces, uge 24

For effektmålet *Forekomst af ny fistel eller absces, uge 24* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på 10.0 (95%CI -16.36–36.36, $p=0.457$) og en relativ effektforskel på 1.67 (95% CI 0.43–6.40, $p=0.458$). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

Perianal Disease Activity Index (PDAI) - Andel af patienter, der opnår en samlet score på maksimalt 4, uge 52

For effektmålet *Perianal Disease Activity Index (PDAI) - Andel af patienter, der opnår en samlet score på maksimalt 4, uge 52* har darvadstrocel overfor komparator vist statistisk signifikant absolut effektforskel på -33.8 (95%CI -64.62–(-)2.88, $p=0.032$) og statistisk signifikant relativ effektforskel på 0.48 (95% CI 0.22–1.06, $p=0.047$).

Perianal Disease Activity Index (PDAI) - Andel af patienter, der opnår en samlet score på maksimalt 4, uge 24

For effektmålet *Perianal Disease Activity Index (PDAI) - Andel af patienter, der opnår en samlet score på maksimalt 4, uge 24* har darvadstrocel overfor komparator vist en absolut effektforskel på -22.5 (95%CI -54.50–9.50, $p=0.168$) og en relativ effektforskel på 0.63 (95% CI 0.30–1.29, $p=0.186$). Ingen af forskellene opnåede statistisk signifikans.

6 References

1. Agnholt JS, Burisch J, Dahlerup JF et al. . Diagnostik og behandling af fistler ved Crohns sygdom. DSGH Guideline Fistel2018.
2. Olivera P, Sandborn W, Panés J, Baumann C, D'haens G, Vermeire S, et al. Physicians' perspective on the clinical meaningfulness of inflammatory bowel disease trial results: an International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD) survey. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2018;47(6):773-83.
3. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(9):876-85.
4. Kamm MA, Ng SC. Perianal fistulizing Crohn's disease: a call to action. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;6(1):7-10.
5. Molendijk I, Nuij VJAA, van der Meulen-de Jong AE, Janneke van der Woude C. Disappointing Durable Remission Rates in Complex Crohn's Disease Fistula. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014;20(11):2022-8.
6. 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):1281-90.
7. IQWiG. General Methods - Version 5.0. Germany2017. p. 188.
8. Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis and other (mis) uses of baseline data in clinical trials. *The Lancet*. 2000;355(9209):1064-9.
9. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Annals of internal medicine*. 1992;116(1):78-84.
10. Gonnermann A, Kottas M, Koch A. Biometrische Entscheidungsunterstützung in Zulassung und Nutzenbewertung am Beispiel der Implikationen von heterogenen Ergebnissen in Untergruppen der Studienpopulation. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2015;58(3):274-82.
11. Chin R, Lee BY. Principles and practice of clinical trial medicine: Elsevier; 2008.
12. Landewe R. What Should Be Reported in Clinical Trials? *Rheumatoid Arthritis: Elsevier; 2009*. p. 394-402.
13. Panes J, Garcia-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*. 2018;154(5):1334-42 e4.
14. Takeda Pharma. Data on file. 2018.
15. EMA. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease. European Medicines Agency. 2008.
16. Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, Stoker J, Khanna R, Ng SC, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut*. 2014;63(9):1381-92.
17. EMA. Assessment report: Alofisel. . European Medicines Agency2017. p. 43.

7 Appendices

Literature search

Table A1 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Population: Adults with perianal fistulising Crohn’s disease Intervention(s): Cx601 or Alofisel or darvadstrocel, Comparator(s): Placebo or infliximab or Remicade or Inflectra or Remsima Outcomes: As defined in the Protocol 1.1 Settings (if applicable): Study design: Randomized clinical trials Language restrictions: English, danish Other search limits or restrictions applied: None
--------------------	--

Main characteristics of included studies

Study characteristics

Table A2 Main study characteristics
(Complete this table for each included study.)

Trial name	<i>A phase III, randomised, double blind, parallel group, placebo controlled, multicentre study to assess efficacy and safety of expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASC) for the treatment of perianal fistulising Crohn's disease over a period of 24 weeks and an extended follow-up period up to 104 weeks. ADMIRE-CD study.</i>
NCT number	<i>NCT01541579</i>
Objective	<i>To evaluate the efficacy and safety of a single administration of Alofisel compared to placebo for the treatment of complex perianal fistulas in Crohn's disease (CD) over 24, 52 and 104 weeks.</i>
Publications – title, author, journal, year	<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 Panés J, et al. Lancet, 2016</i> <i>Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. Panés J, et al. Gastroenterology 2018</i>
Study type and design	<i>A phase III, randomised, double blind, parallel group, placebo controlled, multicentre study. Enrolled patients were randomly assigned 1:1 to receive Cx601 or placebo. Treatments were automatically allocated to a treatment group by the eCRF according to a pre-established randomisation list held by the Sponsor, using a stratified allocation with the following criteria:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Concomitant anti-TNF treatment (yes / no).</i> • <i>Concomitant immunosuppressants treatment (yes / no).</i> <i>The double-blind design of the study was maintained by a blinded gastroenterologist and blinded radiologist independently evaluating the clinical and radiological responses, respectively.</i>
Blinding	<i>Treatments were prepared for administration close to the surgery room but if possible in a separate room and the administration of the treatment was not masked, because the cell suspension is clearly identifiable compared to the saline solution. There was a Sponsor's standardized specific plan for blinding at every site, which was agreed and signed by the Sponsor and the corresponding site before any patients were included at that site.</i> <i>The double-blind design was preserved by having one Investigator (surgeon) who administered the treatment and another Investigator who evaluated the fistula(s) in a blinded fashion.</i> <i>Surgeons were not permitted to share information about the treatment administered in the surgery procedure with the investigator(s) responsible for following up the patient, but they were to identify the treated fistula (by drawing a figure as described in the surgical protocol; in order to allow the investigator to assess the efficacy and safety during the study visits.</i> <i>Surgeons who administered the treatments were not allowed to participate in any clinical assessment of the same patient's fistula during the study.</i> <i>The investigators responsible for the patient assessments and the patients remained blinded to the patients' treatment allocation up to the time of the Week 52 CSR. The Sponsor was unblinded from the time-point of the primary efficacy analysis at Week 24. Individual patient's treatment allocation will also be unblinded to investigator site staff and patients after the Week 52 CSR release.</i>

Method of randomization	<p>Patients were randomised 1:1 to receive Cx601 or placebo. Treatments were automatically allocated to a treatment group by the eCRF according to a pre-established randomisation list held by the Sponsor, using a stratified allocation with the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concomitant anti-TNF treatment (yes / no). • Concomitant immunosuppressants treatment (yes / no).
Follow-up time	104 Weeks
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>The reference population will consist of patients with perianal fistulising Crohn's disease refractory to at least one of the following treatments: antibiotics, immunosuppressants or anti-tumor necrosis factor (TNF). Naïve patients are excluded, and those patients refractory to antibiotics will represent less than 25% of the total recruited patients.</p> <p>All of them must comply with the following inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Signed informed consent. 2. Patients with Crohn's Disease (CD) diagnosed at least 6 months earlier in accordance with accepted clinical, endoscopic, histological and/or radiologic criteria. 3. Presence of complex perianal fistulas with a maximum of 2 fistulas (internal openings) and a maximum of 3 external openings, assessed by clinical assessment and MRI. Fistula must have been draining for at least 6 weeks prior to the inclusion. A complex perianal fistula is defined as a fistula that met one or more of the following criteria during its evolution: <ul style="list-style-type: none"> ○ High inter-sphincteric, trans-sphincteric, extra-sphincteric or supra-sphincteric. ○ Presence of ≥ 2 external openings (tracts). ○ Associated collections 4. Non-active or mildly active luminal CD defined by a CDAI ≤ 220. 5. Patients of either sex aged 18 years or older 6. Good general state of health according to clinical history and a physical examination. 7. For women of a childbearing age, they must have negative serum or urine pregnancy test (sensitive to 25 IU human chorionic gonadotropin (hCG)). Both men and women should use appropriate birth control methods defined by the investigator. <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Presence of dominant luminal active Crohn's disease requiring immediate therapy. 2. CDAI >220. 3. Concomitant rectovaginal fistulas 4. Patient naïve to specific treatment for perianal fistulising Crohn's disease including antibiotics 5. Presence of an abscess or collections > 2 cm, unless resolved in the preparation procedure (week -3 to day 0). 6. Presence of > 2 fistular lesions. 7. Presence of > 3 external openings. 8. Rectal and/or anal stenosis and / or active proctitis, if this means a limitation for any surgical procedure. 9. Patient who underwent surgery for the fistula other than drainage or seton placement. 10. Patient with diverting stomas 11. Patient with ongoing steroid treatment or treated with steroids in the last 4 weeks 12. Renal impairment defined by creatinine clearance below 60 ml/min calculated

	<p>using Cockcroft-Gault formula or by serum creatinine $\geq 1.5 \times$ upper limit of normality (ULN)</p> <ol style="list-style-type: none"> 13. Hepatic impairment defined by both of the following laboratory ranges: <ul style="list-style-type: none"> ○ Total bilirubin $\geq 1.5 \times$ ULN ○ Aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) $\geq 2.5 \times$ ULN 14. Known history of abuse of alcohol or other addictive substances in the 6 months prior to inclusion. 15. Malignant tumour or patients with a prior history of any malignant tumour, including any type of fistula carcinoma. 16. Current or recent history of abnormal, severe, progressive, uncontrolled hepatic, haematological, gastrointestinal (except CD), endocrine, pulmonary, cardiac, neurological, psychiatric, or cerebral disease. 17. Congenital or acquired immunodeficiencies. 18. Known allergies or hypersensitivity to antibiotics including but not limited to penicillin, streptomycin, gentamicin, aminoglycosides; Human Serum Albumin (HSA); Dulbecco Modified Eagle's Medium (DMEM); materials of bovine origin; local anaesthetics or gadolinium (MRI contrast). 19. Contraindication to MRI scan, (e.g., due to the presence of pacemakers, hip replacements or severe claustrophobia). 20. Major surgery or severe trauma within the previous 6 months. 21. Pregnant or breastfeeding women. 22. Patients who do not wish to or cannot comply with study procedures. 23. Patients currently receiving, or having received within 3 months prior to enrolment into this clinical study, any investigational drug. 24. Patients previously treated with eASCs cannot be enrolled into this clinical study. 25. Subjects who need surgery in the perianal region for reasons other than fistulas at the time of inclusion in the study, or for whom such surgery is foreseen in this region in the 24 weeks after treatment administration. 26. Contraindication to the anaesthetic procedure. 																														
Intervention	<p>Cx601 is a cell suspension in aseptic buffered solution containing human expanded adipose-derived stem cells (eASCs) of allogeneic origin in disposable vials with no preservative agents. The cells will be given as a single dose of 120 million cells (5 million cells / mL) for intralesional injection. (N=103, mITT population).</p> <p>Placebo (saline solution) will be given also for intralesional injection at the same quantity (volume, 24 mL) and following the same schedule (N=101, mITT population)</p>																														
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cx601 (n=107)</th> <th>Placebo(n=105)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (years)</td> <td>39,0 (13,1)</td> <td>37,6 (13,1)</td> </tr> <tr> <td>Sex</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Male</td> <td>60 (56%)</td> <td>56 (53%)</td> </tr> <tr> <td> Female</td> <td>47 (44%)</td> <td>49 (47%)</td> </tr> <tr> <td>Ethnic origin</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Caucasian</td> <td>100 (93%)</td> <td>96 (91%)</td> </tr> <tr> <td> Black</td> <td>4 (4%)</td> <td>1 (1%)</td> </tr> <tr> <td> Other</td> <td>0</td> <td>1 (1%)</td> </tr> <tr> <td> Missing</td> <td>3 (3%)</td> <td>7 (7%)</td> </tr> </tbody> </table>		Cx601 (n=107)	Placebo(n=105)	Age (years)	39,0 (13,1)	37,6 (13,1)	Sex			Male	60 (56%)	56 (53%)	Female	47 (44%)	49 (47%)	Ethnic origin			Caucasian	100 (93%)	96 (91%)	Black	4 (4%)	1 (1%)	Other	0	1 (1%)	Missing	3 (3%)	7 (7%)
	Cx601 (n=107)	Placebo(n=105)																													
Age (years)	39,0 (13,1)	37,6 (13,1)																													
Sex																															
Male	60 (56%)	56 (53%)																													
Female	47 (44%)	49 (47%)																													
Ethnic origin																															
Caucasian	100 (93%)	96 (91%)																													
Black	4 (4%)	1 (1%)																													
Other	0	1 (1%)																													
Missing	3 (3%)	7 (7%)																													

	Weight (kg)	73.9 (15.0)	71.3 (14.9)
	Crohn's disease duration (years)	12.1 (10.0)	11.3 (8.9)
	Crohn's disease treatment in past 6 months		
	Antibiotics	82 (77%)	74 (70%)
	Immunomodulators	89 (83%)	77 (73%)
	Anti-TNF	83 (78%)	84 (80%)
	Concomitant Crohn's disease treatments (stratification factor)		
	Anti-TNF	37 (35%)	33 (31%)
	Immunomodulators	16 (15%)	22 (21%)
	Anti-TNF and immunomodulators	28 (26%)	31 (30%)
	Neither	26 (24%)	19 (18%)
	Other concomitant Crohn's disease treatments (safety population)		
	Antibiotics	56/103 (54%)	41/102 (39%)
	Glucocorticoids	6/103 (5%)	7/102 (6%)
	None	43/103 (41%)	57/102 (55%)
	Perianal Crohn's Disease Activity Index score*	6,8 (2,5)	6,6 (2,9)
	Fistula internal openings (safety population)		
	0	0/103	1/102 (1%)
	1	82/103 (80%)	90/102 (88%)
	2	21/103 (20%)	11/102 (11%)
	Fistula external openings (safety population)		
	1	58/103 (56%)	73/102 (72%)
	2	37/103 (36%)	25/102 (25%)
	>2	8/103 (8%)	4/102 (4%)
	Crohn's Disease Activity Index score†	88,7 (48,8)	94,2 (58,7)
	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire score‡	174,1 (31,2)	169,1 (36,7)
	C-reactive protein (nmol/L)	81,9 (123,8)	64,8 (102,9)
	Haemoglobin (g/L)	134 (13)	135 (13)
	<p>Patient characteristics in the intention-to-treat population. Data are mean (SD) or number (%). Percentages might not always add up to exactly 100% as a result of rounding. Cx601=allogeneic, expanded, adipose-derived stem cells.</p> <p>TNF=tumour necrosis factor. *Scores range from 0 to 20; higher scores suggest more severe disease. †Scores range from 0 to 600; higher scores suggest more severe disease. ‡Scores range from 32 to 224; higher scores suggest better quality of life.</p>		
Primary and secondary endpoints	<p>The primary endpoint was Combined Remission of perianal fistulising CD by Week 24, defined as the clinical assessment of closure of all treated EOs that were draining at baseline despite gentle finger compression at Week 24, and absence of collections > 2 cm of the treated perianal fistulas confirmed by centrally blinded magnetic resonance imaging (MRI) assessment by Week 24.</p> <p>Key Secondary endpoints were Clinical Remission defined as closure of all treated EOs that were draining at baseline despite gentle finger compression as clinically assessed by Week 24, Response defined as closure of at least 50% of all treated EOs that were draining at baseline as clinically assessed by Week 24. Other secondary endpoints were, Time to Combined Remission by Week 24, Time to Clinical Remission by Week 24 (defined as time from treatment start to first visit with closure of all treated EOs that</p>		

	<p>were draining at baseline, as clinically assessed), Time to Response by Week 24 (defined as time from treatment start to first visit with closure of at least 50% of all treated EOs that were draining at baseline, as clinically assessed), Relapse by Week 24 defined, in patients with Clinical Remission at previous visits, as reopening of any of the treated EOs with active drainage as clinically assessed, or the development of a perianal collection > 2 cm of the treated perianal fistulas confirmed by centrally blinded MRI assessment by Week 24), Time to Relapse by Week 24 in patients with Clinical Remission (defined as time from Clinical Remission to first visit with reopening of any of the treated EOs with active drainage as clinically assessed, or the development of a perianal collection > 2 cm of the treated perianal fistulas confirmed by centrally blinded MRI assessment by Week 24), Severity of the perianal CD up to Week 24, assessed with the Perianal Disease Activity Index (PDAI), Quality of life (QoL) up to Week 24 assessed by the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), Crohn's Disease Activity Index (CDAI) score up to Week 24, Van Assche score up to Week 24.</p>
<p>Method of analysis</p>	<p>The main analysis was based on an ITT approach where any patient with a missing value was imputed as a non-response. However, in case of missing clinical assessment by Week 24, the last observation carried forward (LOCF) from the latest earlier post-baseline visit (including an Early Termination Visit, if applicable) applied. In case of missing MRI data by Week 24, if there was an MRI at an Early Termination Visit prior to Week 24 then LOCF applied to this MRI.</p> <p>The Combined Remission percentage of perianal fistulising CD by Week 24 was compared between treatment groups using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusting for the randomisation strata, with statistical significance at a two-sided type I error (α) level of 0.025.</p> <p>For the two key secondary efficacy endpoints, Hochberg's procedure was used to control the overall type I error for evaluation of statistical significance with the primary efficacy endpoint serving as the gatekeeper.</p> <p>For the primary and key secondary endpoints, missing values for the clinical or MRI assessment at Week 24 were imputed using the last-observation carried-forward (LOCF) approach, with the imputed value(s) taken from the most recent post-baseline visit from which the values were available. If no post-baseline fistula clinical and/or MRI assessments were performed by Week 24, non-response was imputed.</p> <p>Combined Remission, Clinical Remission and Response at Week 52 were calculated as denoted above, however, with 52 weeks of data. Summary tables were generated presenting the number and percentage of patients with Remission and no Remission, Response and no Response, and Relapse and no Relapse, respectively, in each treatment group for each applicable time point; 95% CI for between-group difference were provided at each timepoint. For these analyses the LOCF rules were also applied, except for the percentages of patients with Relapse and the time to Relapse.</p> <p>Time to Clinical Remission, time to Response and time to Relapse were analysed with Kaplan-Meier (KM) estimates. The estimate of the hazard ratio of Cx601 relative to placebo from stratified Cox regression, adjusting for the randomisation strata, were presented together with 95% CI.</p> <p>The time to event was displayed graphically by means of a KM plot.</p> <p>For patients without corresponding event, time to event was censored at the date of last clinical fistula assessment when the patient was known to not meet the definition of Clinical Remission, Response and Relapse, respectively.</p> <p>For time to Combined Remission, the last date was the latest of the clinical assessment and MRI date.</p> <p>The following analysis populations were defined:</p> <ul style="list-style-type: none"> • All screened patients: Includes all patients who had a screening visit. This population is only used for a summary of screening failures. • Safety Population: All patients who received the study treatment. Safety analyses

	<p>were performed with patients grouped according to the actual treatment received.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Intention-to-treat (ITT) Population: All randomised patients, regardless of whether they received the study treatment or had any post-baseline measurements. This was the primary analysis set for the efficacy analysis. Patients were grouped according to the randomised treatment assigned.</i> • <i>Modified ITT (mITT) Population: All randomised patients who received study treatment, and for whom (at least) one post-baseline efficacy value was present. Efficacy analyses were repeated in the mITT analysis set for supportive purposes. Patients were grouped according to the randomised treatment assigned.</i> • <i>Per protocol (PP) Population: All randomised patients who adhered to the protocol with no major deviations. The primary efficacy analysis and the key secondary efficacy analyses (i.e., Clinical Remission and Response by Week 24) were repeated in the PP analysis set for sensitivity analyses. Two PP populations were defined: one (PP1) based on patients who had at least one post baseline MRI and clinical fistula assessment without major deviations in either clinical fistula assessments or MRI evaluation and used for analysis of the primary efficacy endpoint. A second PP population (PP2) based on patients who had at least one post baseline clinical fistula assessment without major deviations and used for analysis of the key secondary efficacy endpoints. Patients were grouped according to the actual treatment received.</i>
Subgroup analyses	<p><i>Prespecified analysis for combined remission, clinical remission and response were conducted for the following subgroups (It should be noted that the study was not powered for detecting statistical difference for any subgroup, thus, the subgroup analysis data is to be interpreted with caution as in some instances the number of patients in each subgroup is small, making interpretation of results difficult): Stratification factor, Age Group, Gender, Race, Smoking Status, Antibiotic Use, Topography of External and Internal Openings, Topography of Internal Openings, Topography of External openings, External Openings Treated and Number of Internal Openings, and Country.</i></p>

Results per study

Table A3a Results of the study (den totale studiepopulation, mITT) (Source: Data on file (ADMIRE-CD study), Takeda Pharma)

Trial name:		A phase III, randomised, double blind, parallel group, placebo controlled, multicentre study to assess efficacy and safety of expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASC) for the treatment of perianal fistulising Crohn's disease over a period of 24 weeks and an extended follow-up period up to 104 weeks. ADMIRE-CD study.									
NCT number:		NCT01541579									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value		
Tilbagefald, uge 52	Cx601	53	24.5 (12.94–36.1)	-17.1	-36.98–2.70	0.090	RR: 0.59	0.32–1.08	0.089	<i>P</i> value for the treatment difference is based on the asymptotic Wald Test. <i>P</i> values for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test.	
	Placebo	36	41.7 (25.56–57.8)								
Vedvarende Kombineret Remission, uge 52	Cx601	103	38.8 (29.2–48.3)	18.0	5.75–30.34	0.004	RR: 1.87	1.19–2.93	0.005	<i>P</i> value for the treatment difference is based on the asymptotic Wald Test. <i>P</i> values for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test.	
	Placebo	101	20.8 (12.9–28.7)								

<i>Alvorlige bivirkninger, uge 52</i>	Cx601	103	24.3 (15.99–32.55)	3.5	-7.97–14.93	0.552	RR: 1.17	0.70–1.95	0.553	<i>P value for the treatment difference is based on the asymptomatic Wald test. P value for the relative risk is based on the Cochrane-Mantel-Haenzel (CMH) chi-square test.</i>
	Placebo	101	20.8 (12.88–28.71)							
<i>Alvorlige bivirkninger, uge 24</i>	Cx601	103	17.5 (10.14–24.81)	3.6	-6.35–13.57	0.477	RR: 1.26	0.66–2.40	0.479	<i>P value for the treatment difference is based on the asymptomatic Wald test. P value for the relative risk is based on the Cochrane-Mantel-Haenzel (CMH) chi-square test.</i>
	Placebo	101	13.9 (7.12–20.60)							
<i>Kombineret remission, uge 52</i>	Cx601	103	56.3 (46.7–65.9)	17.7	4.21–31.18	0.010	RR: 1.46	1.08–1.97	0.012	<i>P value for the treatment difference is based on the asymptomatic Wald test. P value for the relative risk is based on the Cochrane-Mantel-Haenzel (CMH) chi-square test.</i>
	Placebo	101	38.6 (29.1–48.1)							
<i>Kombineret remission, uge 24</i>	Cx601	103	51.5 (41.8–61.1)	15.8	2.38–29.24	0.021	RR: 1.44	1.05–1.99	0.023	<i>P value for the treatment difference is based on the asymptomatic Wald test. P value for the relative risk is based on the Cochrane-Mantel-Haenzel (CMH) chi-square test.</i>
	Placebo	101	35.6 (26.3–45.0)							
<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) - Andel af patienter, der opnår score på minimum 170, uge 52</i>	Cx601	103	52.4 (42.8–62.1)	1.9	-11.78–15.65	0.783	RR: 1.04	0.80–1.36	0.783	<i>P value for the treatment difference is based on the asymptomatic Wald Test. P values for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenzel (CMH) chi-square test.</i>
	Placebo	101	50.5 (40.8–60.3)							

IBDQ - Andel af patienter, der opnår score på minimum 170, uge 24	Cx601	103	65.0 (55.8–74.3)	4.7	-8.61–17.91	0.492	RR: 1.08	0.87–1.33	0.493	<i>P</i> value for the treatment difference is based on the asymptotic Wald Test. <i>P</i> values for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test.	
	Placebo	101	60.4 (50.9–69.9)								
Klinisk remission – lukning af alle fistelåbninger, uge 52	Cx601	103	50.5 (40.8–60.1)	13.9	0.38–27.32	0.044	RR: 1.38	1.00–1.90	0.047		<i>P</i> value for the treatment difference is based on the asymptotic Wald Test. <i>P</i> values for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test.
	Placebo	101	36.6 (27.2–46.0)								
Klinisk remission – lukning af alle fistelåbninger, uge 24	Cx601	103	52.4 (42.8–62.1)	11.8	-1.76–25.43	0.088	RR: 1.29	0.96–1.74	0.091		
	Placebo	101	40.6 (31.0–50.2)								
Forekomst af ny fistel eller absces, uge 52	Cx601	103	29.1 (20.4–37.9)	4.4	-7.78–16.53	0.481	RR: 1.18	0.75–1.85	0.483	<i>P</i> value for the treatment difference is based on the asymptotic Wald Test. <i>P</i> values for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test.	
	Placebo	101	24.8 (16.3–33.2)								
Forekomst af ny fistel eller absces, uge 24	Cx601	103	20.4 (12.6–28.2)	1.6	-9.32–12.47	0.777	RR: 1.08	0.62–1.89	0.777		<i>P</i> value for the treatment difference is based on the asymptotic Wald Test. <i>P</i> values for the relative risk is
	Placebo	101	18.8 (11.2–26.4)								

										based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test.
Perianal Disease Activity Index (PDAI) - Andel af patienter, der 1opnår en samlet score på maksimalt 4, uge 52	Cx601	103	50.5 (40.8–60.1)							P value for the treatment difference is based on the asymptotic Wald Test. P values for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test.
	Placebo	101	48.5 (38.8–58.3)	2.0	-11.75–15.69	0.778	RR: 1.04	0.79–1.37	0.779	
PDAI - Andel af patienter, der 1opnår en samlet score på maksimalt 4, uge 24	Cx601	103	56.3 (46.7–65.9)							P value for the treatment difference is based on the asymptotic Wald Test. P values for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test.
	Placebo	101	50.5 (40.7–60.3)	5.8	-7.85–19.48	0.404	RR: 1.12	0.86–1.44	0.406	

Results per PICO (clinical question)

Table A3b Results referring to Klinisk spørgsmål 1 (anti-TNF + immunsuppressiva subgruppen): Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående konventionel og biologisk behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med kirurgisk indgreb alene) (Source: Data on file (ADMIRE-CD study), Takeda Pharma)

Trial name:		A phase III, randomised, double blind, parallel group, placebo controlled, multicentre study to assess efficacy and safety of expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASC) for the treatment of perianal fistulising Crohn's disease over a period of 24 weeks and an extended follow-up period up to 104 weeks. ADMIRE-CD study.									
NCT number:		NCT01541579									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value		
Tilbagefald, uge 52	Cx601	18	33.3 (11.6–55.1)	-2.4	-35.61–30.85	0.888	RR: 0.93	0.36–2.44	0.890	P value for the treatment difference is based on the asymptotic Wald Test. P values for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test.	
	Placebo	14	35.7 (10.6–60.8)								
Vedvarende Kombineret Remission, uge 52	Cx601	27	44.4 (25.7–63.2)	14.4	-10.46–39.35	0.256	RR: 1.48	0.74–2.95	0.263	P value for the treatment difference is based on the asymptotic Wald Test. P values for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test.	
	Placebo	30	30.0 (13.6–46.4)								

Alvorlige bivirkninger, uge 52	Cx601	27	25.9 (9.4–42.5)	-0.7	-23.62–22.14	0.949	RR: 0.97	0.41–2.32	0.950	P value for the treatment difference is based on the asymptomatic Wald test. P value for the relative risk is based on the Cochrane-Mantel-Haenzel (CMH) chi-square test.
	Placebo	30	26.7 (10.8–42.5)							
Alvorlige bivirkninger, uge 24	Cx601	27	22.2 (6.5–37.9)	8.9	-10.96–28.74	0.380	RR: 1.67	0.53–5.28	0.383	P value for the treatment difference is based on the asymptomatic Wald test. P value for the relative risk is based on the Cochrane-Mantel-Haenzel (CMH) chi-square test.
	Placebo	30	13.3 (1.2–25.5)							
Kombineret remission, uge 52	Cx601	27	63.0 (44.8–81.2)	9.6	-15.87–35.13	0.459	RR: 1.18	0.76–1.84	0.466	P value for the treatment difference is based on the asymptomatic Wald test. P value for the relative risk is based on the Cochrane-Mantel-Haenzel (CMH) chi-square test.
	Placebo	30	53.3 (35.5–71.2)							
Kombineret remission, uge 24	Cx601	27	66.7 (48.9–84.5)	20.0	-5.20–45.20	0.120	RR: 1.43	0.90–2.28	0.132	P value for the treatment difference is based on the asymptomatic Wald test. P value for the relative risk is based on the Cochrane-Mantel-Haenzel (CMH) chi-square test.
	Placebo	30	46.7 (28.8–64.5)							
Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) - Andel af patienter, der opnår score på minimum 170, uge 52	Cx601	27	63.0 (44.8–81.2)	19.6	-5.79–45.05	0.130	RR: 1.45	0.88–2.40	0.142	IBDQ total score ≥ 170 is defined as Binary response when a patient has IBDQ total score ≥ 170 at week 52. P-value for the difference is based on the asymptotic Wald test. p-value for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenzel (CMH) chi-square test, stratified by concomitant use of anti-TNFs and/or IMM.
	Placebo	30	43.3 (25.6–61.1)							

<p>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) - Andel af patienter, der opnår score på minimum 170, uge 24</p>	<p>Cx601 27 81.5 (66.8–96.1)</p> <p>Placebo 30 60.0 (42.5–77.5)</p>	<p>21.5 -1.37–44.33 0.065</p>	<p>RR: 1.36 0.96–1.91 0.079</p>	<p>IBDQ total score ≥ 170 is defined as Binary response when a patient has IBDQ total score ≥ 170 at week 52. P-value for the difference is based on the asymptotic Wald test. p-value for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test, stratified by concomitant use of anti-TNFs and/or IMM.</p>
<p>Klinisk remission – lukning af alle fistelåbninger, uge 52</p>	<p>Cx601 27 48.1 (29.3–67.0)</p> <p>Placebo 30 46.7 (28.8–64.5)</p>	<p>1.5 -24.48–27.44 0.911</p>	<p>RR: 1.03 0.60–1.78 0.912</p>	<p>Clinical Remission defined as the closure of all treated external openings that were draining at baseline despite gentle finger compression, as clinically assessed at Week 52. P-value for the difference is based on the asymptotic Wald test. p-value for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test.</p>
<p>Klinisk remission – lukning af alle fistelåbninger, uge 24</p>	<p>Cx601 27 66.7 (48.9–84.5)</p> <p>Placebo 30 60.0 (42.5–77.5)</p>	<p>6.7 -18.30–31.64 0.601</p>	<p>RR: 1.11 0.75–1.65 0.606</p>	<p>Clinical Remission defined as the closure of all treated external openings that were draining at baseline despite gentle finger compression, as clinically assessed at Week 52. P-value for the difference is based on the asymptotic Wald test. p-value for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test.</p>

Forekomst af ny fistel eller absces, uge 52	Cx601	27	22.2 (6.5–37.9)	-4.4	-26.72–17.83	0.696	RR: 0.83	0.33–2.10	0.700	Dichotomous analysis of Anal fistula or anal abscess. P value for the treatment difference is based on the asymptotic Wald Test. P values for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test.
	Placebo	30	26.7 (10.8–42.5)							
Forekomst af ny fistel eller absces, uge 24	Cx601	27	14.8 (1.4–28.2)	-1.9	-20.76–17.05	0.848	RR: 0.89	0.27–2.97	0.850	
	Placebo	30	16.7 (3.3–30.0)							
Perianal Disease Activity Index (PDAI) - Andel af patienter, der opnår en samlet score på maksimalt 4, uge 52	Cx601	27	48.1 (29.3–67.0)	-5.2	-31.14–20.77	0.695	RR: 0.90	0.54–1.51	0.698	
	Placebo	30	53.3 (35.5–71.2)							
PDAI - Andel af patienter, der 1opnår en samlet score på maksimalt 4, uge 24	Cx601	27	59.3 (40.7–77.8)	12.6	-13.14–38.33	0.338	RR: 1.27	0.77–2.08	0.346	
	Placebo	30	46.7 (28.8–64.5)							

Results per PICO (clinical question)

Results referring to Klinisk spørgsmål 2 *Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående konventionel behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med biologisk behandling i kombination med kirurgisk behandling?*

Dette spørgsmål kan ikke besvares pga. manglende data. De 5 identificerede studier i litteratursøgningen udviser stor heterogenitet mht. bl.a. studiepopulation, intervention, responseevaluering og effektmål. Det er på denne baggrund derfor ikke muligt at foretage sammenlignende analyse.

Table A3c Results referring to Klinisk spørgsmål 3 (Immunsuppressiva alene subgruppen): Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående konventionel behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med kirurgisk indgreb alene? (Source: Data on file (ADMIRE-CD study), Takeda Pharma)

Trial name:				A phase III, randomised, double blind, parallel group, placebo controlled, multicentre study to assess efficacy and safety of expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASC) for the treatment of perianal fistulising Crohn's disease over a period of 24 weeks and an extended follow-up period up to 104 weeks. ADMIRE-CD study.						
NCT number:				NCT01541579						
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Tilbagefald, uge 52	Cx601	5	0 (0.0–0.0)	-33.3	-71.05–4.39	0.083	RR: 0.00	NA	0.174	<i>P</i> value for the treatment difference is based on the asymptotic Wald Test. <i>P</i> values for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test.
	Placebo	6	33.3 (0.0–71.1)							
Vedvarende Kombineret Remission, uge 52	Cx601	16	31.3 (8.5–54.0)	11.3	-17.44–39.94	0.442	RR: 1.56	0.50–4.88	0.445	<i>P</i> value for the treatment difference is based on the asymptotic Wald Test. <i>P</i> values for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test.
	Placebo	20	20.0 (2.5–37.5)							
										<i>P</i> value for the treatment

Alvorlige bivirkninger, uge 52	Cx601	16	18.8 (0.0–37.9)	8.8	-14.46–31.96	0.460	RR: 1.88	0.36–9.90	0.457	difference is based on the asymptomatic Wald test. P value for the relative risk is based on the Cochrane-Mantel-Haenzel (CMH) chi-square test.
	Placebo	20	10.0 (0.0–23.2)							
Alvorlige bivirkninger, uge 24	Cx601	16	18.8 (0.0–37.9)	8.8	-14.46–31.96	0.460	RR: 1.88	0.36–9.90	0.457	P value for the treatment difference is based on the asymptomatic Wald test. P value for the relative risk is based on the Cochrane-Mantel-Haenzel (CMH) chi-square test.
	Placebo	20	10.0 (0.0–23.2)							
Kombineret remission, uge 52	Cx601	16	37.5 (13.8–61.2)	-2.5	-34.5–29.50	0.878	RR: 0.94	0.41–2.15	0.880	P value for the treatment difference is based on the asymptomatic Wald test. P value for the relative risk is based on the Cochrane-Mantel-Haenzel (CMH) chi-square test.
	Placebo	20	40.0 (18.5–61.5)							
Kombineret remission, uge 24	Cx601	16	31.3 (8.5–54.0)	1.3	-29.07–31.57	0.936	RR: 1.04	0.39–2.80	0.936	P value for the treatment difference is based on the asymptomatic Wald test. P value for the relative risk is based on the Cochrane-Mantel-Haenzel (CMH) chi-square test.
	Placebo	20	30.0 (9.9–50.1)							
Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) - Andel af patienter, der opnår score på minimum 170, uge 52	Cx601	16	37.5 (13.8–61.2)	-22.5	-54.50–9.50	0.168	RR: 0.63	0.30–1.29	0.186	IBDQ total score >=170 is defined as Binary response when a patient has IBDQ total score >=170 at week 52. P-value for the difference is based on the asymptotic Wald test. p-value for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test, stratified by concomitant use of anti-TNFs and/or IMM.
	Placebo	20	60.0 (38.5–81.5)							
Inflammatory Bowel Disease	Cx601	16	62.5 (38.8–86.2)	-2.5	-34.12–29.12	0.877	RR: 0.96	0.58–1.58	0.878	IBDQ total score >=170 is defined as Binary response when a patient
	Placebo	20	60.0 (38.5–81.5)							

<p>Questionnaire (IBDQ) - Andel af patienter, der opnår score på minimum 170, uge 24</p>	<p>Placebo 20 65.0 (44.1–85.9)</p>							<p>has IBDQ total score ≥ 170 at week 52. P-value for the difference is based on the asymptotic Wald test. p-value for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test, stratified by concomitant use of anti-TNFs and/or IMM.</p>
<p>Klinisk remission – lukning af alle fistelåbninger, uge 52</p>	<p>Cx601 16 37.5 (13.8–61.2)</p> <p>Placebo 20 40.0 (18.5–61.5)</p>	-2.5	-34.50–29.50	0.878	RR: 0.94	0.41–2.15	0.880	<p>Clinical Remission defined as the closure of all treated external openings that were draining at baseline despite gentle finger compression, as clinically assessed at Week 52. P-value for the difference is based on the asymptotic Wald test. p-value for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test.</p>
<p>Klinisk remission – lukning af alle fistelåbninger, uge 24</p>	<p>Cx601 16 37.5 (13.8–61.2)</p> <p>Placebo 20 35.0 (14.1–55.9)</p>	2.5	-29.12–34.12	0.877	RR: 1.07	0.45–2.56	0.878	<p>Clinical Remission defined as the closure of all treated external openings that were draining at baseline despite gentle finger compression, as clinically assessed at Week 52. P-value for the difference is based on the asymptotic Wald test. p-value for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test.</p>
								<p>Dichotomous analysis of Anal</p>

Forekomst af ny fistel eller absces, uge 52	Cx601	16	25.0 (3.8–46.2)	5.0	-22.52–32.52	0.722	RR: 1.25	0.37–4.23	0.724	fistula or anal abscess. P value for the treatment difference is based on the asymptotic Wald Test. P values for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test.
	Placebo	20	20.0 (2.5–37.5)							
Forekomst af ny fistel eller absces, uge 24	Cx601	16	25.0 (3.8–46.2)	10.0	-16.36–36.36	0.457	RR: 1.67	0.43–6.40	0.458	Dichotomous analysis of Anal fistula or anal abscess. P value for the treatment difference is based on the asymptotic Wald Test. P values for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test.
	Placebo	20	15.0 (0.0–30.7)							
Perianal Disease Activity Index (PDAI) - Andel af patienter, der opnår en samlet score på maksimalt 4, uge 52	Cx601	16	31.3 (8.5–54.0)	-33.8	-64.62–(-)2.88	0.032	RR: 0.48	0.22–1.06	0.047	Dichotomous analysis of proportion of the patients achieving Total PDAI ≤ 4 . P value for the treatment difference is based on the asymptotic Wald Test. P values for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test.
	Placebo	20	65.0 (44.1–85.9)							
PDAI - Andel af patienter, der opnår en samlet score på maksimalt 4, uge 24	Cx601	16	37.5 (13.8–61.2)	-22.5	-54.50–9.50	0.168	RR: 0.63	0.30–1.29	0.186	Dichotomous analysis of proportion of the patients achieving Total PDAI ≤ 4 . P value for the treatment difference is based on the asymptotic Wald Test. P values for the relative risk is based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test.
	Placebo	20	60.0 (38.5–81.5)							

Supplerende data til ansøgningen for klinisk mervurdering af Alofisel® (darvadstrocel)

Post-hoc analyse af data fra ADMIRE-CD

Kilde:

ADMIRE-CD, Takeda Pharma 2018, data on file.

Fagudvalget har efterspurgt fig:

- **Baselinekarakteristika (som i tabellen i jeres artikel) på subpopulationerne (og mITT)**

Se venligst slide 3 og 4.

- **Jeres Tabel 1 i endelig ansøgning for subpopulationerne (og særligt på 1,2 cm eller endnu bedre på 0,8 cm)**

Se venligst slide 6 og 7.

Teknologisk begrænsning i MR scanning tillader ikke vurdering af ansamlinger $<0,8$ cm (lower limit of detection, assay sensitivity).¹ Der er foretaget nye post-hoc analyser af data fra ADMIRE-CD studiet for effektmålet *Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger* (Kombineret remission uge 24 og Kombineret remission uge 52) hvor der er anvendt forskellige grænser for ansamlingernes størrelse (ansamlinger $>0,8$ cm, $>1,2$ cm, $>1,5$ cm, $>1,7$ cm og >2 cm). Disse post-hoc analyser viser, at der for subgruppen af patienter i samtidig behandling med anti-TNF + immunsuppressiva er klinisk relevant forskel overfor placebo. ADMIRE-CD studiet var ikke designet til at kunne påvise statistisk signifikante forskelle i subgrupper.

1. Statement from MRI central reader in the ADMIRE-study. Takeda Pharma, 2018. Data on file

Patient characteristics in the mITT subpopulation 'Anti-TNF + IMM'	Darvadstrocel (n=27)	Placebo (n=30)
Age (years)	40.0 (14.68)	38.3 (12.93)
Sex		
Male	21 (77.8)	16 (53.3)
Female	6 (22.2)	14 (46.7)
Ethnic origin		
Caucasian	25 (92.6)	28 (93.3)
Black	0	1 (3.3)
Asian	0	0
Other	0	0
Missing	2 (7.4)	1 (3.3)
Weight (kg)	79.47 (13.747)	76.22 (16.736)
Crohn's disease duration (years)	9.17 (7.855)	10.06 (9.049)
Crohn's disease treatment in past 6 months		
Antibiotics	20 (74.1)	21 (70.0)
Immunomodulators	27 (100.0)	30 (100.0)
Anti-TNF	27 (100.0)	30 (100.0)
Concomitant Crohn's disease treatments		
Antibiotics	15 (55.6)	19 (63.3)
Glucocorticoids	0	2 (6.7)
Any of the two	15 (55.6)	19 (63.3)
Perianal Crohn's disease Activity Index score	6.8 (2.97)	6.9 (2.39)
Fistula internal openings		
0	0	1 (3.3)
1	23 (85.2)	28 (93.3)
2	4 (14.8)	1 (3.3)
Fistula external openings		
1	15 (55.6)	23 (76.7)
2	9 (33.3)	5 (16.7)
>2	3 (11.1)	2 (6.7)
Crohn's disease Activity Index	80.4 (51.02)	96.6 (46.60)
Inflammatory Bowel Disease Questionnaire score	177.9 (34.87)	162.6 (38.39)
C-reactive protein (nmol/L)	4.13 (10.929)	5.85 (11.874)
Haemoglobin (g/L)	8.59 (0.813)	8.44 (0.832)

Data are mean (SD) or number (%). Percentages might not always add up exactly 100% as a result of rounding.

Patient characteristics in the mITT subpopulation 'Immunomodulator only'	Darvadstrocel (n=16)	Placebo (n=20)
Age (years)	38.4 (13.97)	36.5 (12.13)
Sex		
Male	8 (50.0)	10 (50.0)
Female	8 (50.0)	10 (50.0)
Ethnic origin		
Caucasian	16 (100.0)	18 (90.0)
Black	0	0
Asian	0	0
Other	0	0
Missing	0	2 (10.0)
Weight (kg)	73.61 (14.042)	70.69 (14.755)
Crohn's disease duration (years)	10.51 (9.396)	11.43 (9.393)
Crohn's disease treatment in past 6 months		
Antibiotics	12 (75.0)	15 (75.0)
Immunomodulators	16 (100.0)	20 (100.0)
Anti-TNF	5 (31.3)	12 (60.0)
Concomitant Crohn's disease treatments		
Antibiotics	9 (56.3)	10 (50.0)
Glucocorticoids	0	3 (15.0)
Any of the two	9 (56.3)	11 (55.0)
Perianal Crohn's disease Activity Index score	6.9 (2.03)	6.1 (3.17)
Fistula internal openings		
0	0	0
1	12 (75.0)	17 (85.0)
2	4 (25.0)	3 (15.0)
Fistula external openings		
1	10 (62.5)	13 (65.0)
2	6 (37.5)	6 (30.0)
>2	0	1 (5.0)
Crohn's disease Activity Index	96.5 (44.15)	100.3 (58.65)
Inflammatory Bowel Disease Questionnaire score	173.1 (28.27)	170.7 (29.77)
C-reactive protein (nmol/L)	9.49 (15.609)	8.12 (10.980)
Haemoglobin (g/L)	8.09 (0.889)	8.45 (0.758)

Data are mean (SD) or number (%). Percentages might not always add up exactly 100% as a result of rounding.

Verifikation af data for: Concomitant Crohn's disease treatment (stratification factor)

Table PHR1020.2.1.2.1: Baseline Characteristics

mITT Population - Overall

Parameter	eASCs (N=103)	Placebo (N=101)	Overall (N=204)
Crohn's disease duration (years)			
n (missing)	102 (1)	101 (0)	203 (1)
Mean (SD)	11.88 (9.768)	11.37 (9.028)	11.63 (9.387)
Median	10.04	9.22	9.89
Min ; Max	0.5 ; 48.8	0.5 ; 36.4	0.5 ; 48.8
Crohn's disease treatment in past 6 months			
n (missing)	103 (0)	101 (0)	204 (0)
Antibiotics	78 (75.7)	72 (71.3)	150 (73.5)
Immunomodulators	82 (79.6)	74 (73.3)	156 (76.5)
Anti-TNF	78 (75.7)	80 (79.2)	158 (77.5)
Concomitant Crohn's disease treatments, n (%)			
n (missing)	103 (0)	101 (0)	204 (0)
Anti-TNF only	36 (35.0)	32 (31.7)	68 (33.3)
Both	27 (26.2)	30 (29.7)	57 (27.9)
Immunosuppressants only	16 (15.5)	20 (19.8)	36 (17.6)
Neither	24 (23.3)	19 (18.8)	43 (21.1)

Table PHR1020.2.1.2.3: Baseline Characteristics

mITT Population / Co-treatment = AntiTNFs and Immunosuppressants

Parameter	eASCs (N=27)	Placebo (N=30)	Overall (N=57)
-----------	-----------------	-------------------	-------------------

Table PHR1020.2.1.2.4: Baseline Characteristics

mITT Population / Co-treatment = Immunosuppressants only

Parameter	eASCs (N=16)	Placebo (N=20)	Overall (N=36)
-----------	-----------------	-------------------	-------------------

Combined Remission By Week 24 and Week 52 Using Absence of Collections at Different Cut Offs for the subpopulation “Anti-TNF + immunomodulator”

Post-hoc analysis based on central MRI re-reads, mITT population

Fravær af ansamlinger på centralt blindet MR scanning	Kombineret remission (mITT population 'Anti-TNF + immunomodulator')			
	N (%) Patienter % Effektforskel (97,5%CI); p værdi			
	Uge 24		Uge 52	
Cut off værdi	Darvadstrocel N= 27	Placebo N= 30	Darvadstrocel N= 27	Placebo N= 30
>2cm	18 (66.7)	14 (46.7)	17 (63.0)	16 (53.3)
	20.0 (-8.8 - 48.8); p=0.1825		9.6 (-19.5 - 38.8); p=0.5925	
>1.7cm	18 (66.7)	13 (43.3)	17 (63.0)	14 (46.7)
	23.3 (-5.4 - 52.1); p=0.1110		16.3 (-12.9 - 45.5); p=0.2891	
>1.5cm	17 (63.0)	13 (43.3)	17 (63.0)	14 (46.7)
	19.6 (-9.4 - 48.7); p=0.1864		16.3 (-12.9 - 45.5); p=0.2891	
>1.2cm	16 (59.3)	12 (40.0)	15 (55.6)	14 (46.7)
	19.3 (-9.9 - 48.4); p=0.1885		8.9 (-20.7 - 38.5); p=0.5990	
>0.8cm	14 (51.9)	11 (36.7)	14 (51.9)	12 (40.0)
	15.2 (-14.0 - 44.4); p=0.2929		11.9 (-17.6 - 41.3); p=0.4311	

- Combined Remission: closure of all treated external openings that were draining at baseline despite gentle finger compression and absence of collections > x cm of the treated perianal fistulas confirmed by centrally blinded MRI assessment.
- Difference in Combined Remission calculated using Wald's asymptotic method.
- For difference in Remission Rate (Darvadstrocel - Placebo) the p-value from the Fisher's Exact test is presented.
- LOCF rules applied.
- Central MRI readings based on re-read data.

Kilde: ADMIRE-CD, Takeda Pharma 2018, data on file.

Combined Remission By Week 24 and Week 52 Using Absence of Collections at Different Cut Offs for the subpopulation “Immunomodulator only”

Post-hoc analysis based on central MRI re-reads, mITT population

Fravær af ansamlinger på centralt blindet MR scanning	Kombineret remission (mITT population 'Immunomodulator only')			
	N (%) Patienter % Effektforskel (97,5%CI); p værdi			
	Uge 24		Uge 52	
Cut off værdi	Darvadstrocel N= 16	Placebo N= 20	Darvadstrocel N= 16	Placebo N= 20
>2cm	5 (31.3)	6 (30.0)	6 (37.5)	8 (40.0)
	1.3 (-33.4 - 35.9); p>0.9999		-2.5 (-39.1 - 34.1); p>0.9999	
>1.7cm	4 (25.0)	6 (30.0)	6 (37.5)	8 (40.0)
	-5.0 (-38.4 - 28.4); p>0.9999		-2.5 (-39.1 - 34.1); p>0.9999	
>1.5cm	3 (18.8)	6 (30.0)	6 (37.5)	7 (35.0)
	-11.3 (-43.0 - 20.5); p=0.7003		2.5 (-33.7 - 38.7); p>0.9999	
>1.2cm	3 (18.8)	5 (25.0)	6 (37.5)	6 (30.0)
	-6.3 (-37.1 - 24.6); p=0.7086		7.5 (-28.0 - 43.0); p=0.7295	
>0.8cm	3 (18.8)	3 (15.0)	4 (25.0)	5 (25.0)
	3.8 (-24.5 - 32.0); p>0.9999		0.0 (-32.6 - 32.6); p>0.9999	

- Combined Remission: closure of all treated external openings that were draining at baseline despite gentle finger compression and absence of collections > x cm of the treated perianal fistulas confirmed by centrally blinded MRI assessment.
- Difference in Combined Remission calculated using Wald's asymptotic method.
- For difference in Remission Rate (Darvadstrocel - Placebo) the p-value from the Fisher's Exact test is presented.
- LOCF rules applied.
- Central MRI readings based on re-read data.

Kilde: ADMIRE-CD, Takeda Pharma 2018, data on file.

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af darvadstrocel til behandling af komplekse perianale fistler ved Crohns sygdom

Handelsnavn	Alofisel
Generisk navn	Darvadstrocel
Firma	Takeda Pharma A/S
ATC kode	<i>Ikke tildelt</i>
Virkningsmekanisme	Darvadstrocel er ekspanderede humane allogene mesenkymale voksne stamceller ekstraheret fra fedtvæv. Disse aktiveres af inflammatoriske cytokiner, hvorefter stamcellerne hæmmer proliferation af aktiverede lymfocytter og reducerer frigivelsen af proinflammatoriske cytokiner. Denne immunmodulerende aktivitet reducerer inflammation, hvilket kan give vævene omkring fistelkanalen mulighed for at hele.
Administration/dosis	Intralæsional injektion 120 million celler (5 million celler/ml) som engangsdosis
Forventet EMA indikation	Darvadstrocel er indiceret til behandling af komplekse perianale fistler hos voksne patienter med inaktiv eller let aktiv luminal Crohns sygdom med utilstrækkeligt respons på mindst en konventionel eller biologisk behandling. Darvadstrocel benyttes efter forbehandling af fistlen ¹ .
Godkendelsesdato	06.04.2018
Offentliggørelsesdato	09.04.2018
Dokumentnummer	17388
Versionsnummer	1.1

¹ I EMA indikationen henvises der afslutningsvis til pkt. 4.2 i Produktresuméet.

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	5
2.2	Darvadstrocel stamcellebehandling.....	6
3	Kliniske spørgsmål.....	7
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	7
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	7
3.3	Klinisk spørgsmål 3.....	8
3.4	Valg af effektmål.....	8
3.4.1	Kritiske effektmål.....	9
3.4.2	Vigtige effektmål.....	10
3.4.3	Mindre vigtige effektmål.....	11
4	Litteratursøgning.....	12
5	Databehandling/analyse.....	14
6	Andre overvejelser.....	15
7	Referencer.....	16
8	Bilag - Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	18

Forkortelser

ARR:	Absolut risiko reduktion
CDAI:	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
CD:	Crohns sygdom (<i>Crohn's Disease</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	EMAs <i>European Public Assessment Reports</i>
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
IBDQ:	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
ITT:	<i>Intention-To-Treat</i>
LIFT:	Afsnøring af den intersfinkteriske fistelkanal (<i>Ligation of the intersphincteric fistula tract</i>)
MRI:	Magnetisk resonans skanning (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
OR:	Odds ratio
ORR:	Overordnet respons rate
PDAI:	<i>Perianal Disease Activity Index</i>
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlige uønskede hændelser (<i>Serious Adverse Events</i>)
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TNF:	Tumor nekrosis faktor

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af darvadstrocel som mulig standardbehandling til patienter med komplekse perianale fistler ved Crohns sygdom (CD). I protokollen angives en definition af populationer, komparatorer og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende darvadstrocel modtaget d. 11.12.2017.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af darvadstrocel sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem darvadstrocel og de valgte komparatorer af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

Crohns sygdom (CD) er en inflammatorisk tarmsygdom, der er karakteriseret ved en kronisk betændelsestilstand i mave-tarm-kanalen. Sygdommen er livsvarig, men hyppigheden af symptomer og varigheden af symptomfrie episoder er varierende. Sygdommen rammer hyppigst unge voksne mellem 15-30 år, men kan debutere i tidlig barnealder. Antallet af patienter med CD i Danmark er ca. 15.000 og incidensen er ca. 450 [1]. På baggrund af Montreal-klassifikationen kan fænotypen af sygdommen beskrives som non-strikturerende non-penetrerende, strikturerende eller penetrerende. I patientens sygdomsforløb udvikler tilstanden sig ofte fra non-strikturerende non-penetrerende til strikturerende eller penetrerende CD [2].

Årsagen til opståen og udvikling af sygdommen er ukendt, og der er ingen definitive medicinske eller kirurgiske helbredelsesmuligheder. Dog kan patientens symptomer begrænses, og mange patienter opnår remission med forskellige symptomdæmpende behandlinger [3]. I den kliniske håndtering af patienten arbejder man især med luminal aktiv CD og fistulerende CD, som kan optræde samtidigt.

Et karakteristisk træk ved fistulerende CD er, at der dannes fistler – ofte mellem forskellige tarmafsnit eller fra tarmen til overfladen (huden). Disse fistler optræder relativt ofte sammen med abscesser, der tit er debutsymptom på fistulerende sygdom. Perianal fistel- og abscesdannelse beskrives som et separat sygdomsfænomen. Generelt skelnes der mellem simple og komplekse fistler:

- Simple: superficiel /lav intersfinkterisk/lav transsfinkterisk, uden tegn til abscesdannelse eller anorektal striktur.
- Komplekse: høj intersfinkterisk/høj transsfinkterisk/ekstrasfinkterisk/suprasfinkterisk; kan have multiple åbninger (og ekstensioner eller kaviteter), eventuelt abscedering, rektovaginal fistulering, anorektal striktur samt rektal inflammation [4].

Der foreligger ikke opgørelser, der kan angive, hvor mange simple versus komplekse perianale fister der forekommer – det er dog fagudvalgets skøn, at majoriteten af perianale fistler ved CD er komplekse fistler. Perianale fistler udgør en delmængde af de komplekse fistler.

Inceptionskohortestudier viser, at perianale fistler forekommer på diagnosetidspunktet af CD hos 6,3 % - 10 % af patienterne [5,6]. Efter 10 år vil 10 % - 21 % have perianale fistler [7,8] og efter 20 år vil 26 % have perianal fistulerende CD [8]. Prævalensen af perianal fistulerende CD i et canadisk arbejde med 1581 Crohns patienter er anført til at være minimum 13,2 % [9].

Fistler ved CD medfører ofte betydelig forringelse i livskvalitet for patienten [10]. Derudover er vedvarende remission af CD 10 år efter behandling mindre sandsynlig ved komplekse fistler end ved simple fistler (37,0 % vs. 66,7 %) [11]. Ligeledes er sandsynligheden for, at komplekse fistler heler, mindre end ved simple fistler (64,6 % vs. 88,2 %) [12]. Komplekse perianale fistler er sammen med andre faktorer prædiktør for en dårlig langtidsprognose for sygdommen [13].

Antallet af fistler for den enkelte patient, der har sygdom med kompleks fistulering, er meget individuel og kan for nogle patienter ikke entydigt bestemmes. Fagudvalget vurderer, at størstedelen maksimalt har tre fistler.

2.1 Nuværende behandling

For patienter med komplekse perianale fistler ved CD er målet med behandlingen, at fistelgangen heler. Dette behandlingsmål opnås dog ofte ikke. Derfor er det af vigtighed, at fistelsekretion og abscesrisiko reduceres eller elimineres. På lang sigt er det vigtigt, at inkontinens (samt stomi) undgås.

Behandlingen af komplekse fistler består af en kombination af medicinsk og kirurgisk intervention og foregår således i et samarbejde mellem kirurger og medicinske gastroenterologer.

Den konventionelle behandling af patienter med komplekse perianale fistler ved CD indebærer oftest behandling med immunosuppressive lægemidler og antibiotika samt seton-drænage. Fagudvalget fremhæver, at behandlingen af patienterne derudover ikke følger en klar behandlingsalgoritme. Behandlingen falder dog typisk inden for tre hovedgrupper, som er reflekteret i populationerne i de tre kliniske spørgsmål i afsnit 3.

Medicinsk behandles patienter ofte med et forløb/kombination af antibiotika, immunosuppressiva og biologisk behandling med tumor nekrosis faktor (TNF) antistoffer [13]. Medicinsk behandling af fistler kan give symptomfrihed eller betydende bedring, men ved behandlingsophør vil fistler oftest recidivere [4]. Fagudvalget estimerer således, at heling af komplicerede perianale fistler ved medicinsk behandling alene er lav, formodentlig <10-15 %.

Forud for enhver kirurgisk behandling må der etableres kontrol af den akutte betændelse med drænage inklusiv anlæggelse af en Setontråd i fistlen (for at hindre abscesdannelse og sikre drænage af fistelkanalen) og maksimal kontrol af luminal sygdom. Behandling med Setontråd er ikke kurativ, men forbedrer ifølge fagudvalget patientens livskvalitet. Behandlingen kan i nogle tilfælde suppleres med antibiotika i 4-12 uger ved purulent sekretion, som dog ikke inducerer fistelheling men kan reducere sekretionen fra fistlen [4]. Oplever patienten ikke tilstrækkelig effekt ved Setontråd eller medicinsk behandling, er yderligere kirurgisk behandling en mulighed. Da den definitive kirurgiske behandling af de komplekse fistler er vanskelig, er det dog ofte at foretrække at bibeholde Setontråden, idet den sjældent giver væsentlige gener [4]. Med hensyn til kirurgisk behandling vurderer fagudvalget, at det er meget forskelligt, hvad patienten tilbydes, og valg af kirurgisk teknik vil være helt afhængig af fistelkompleksets anatomi og patientens kontinensstatus. Anvendte metoder er Advancement flap, LIFT (deling af fistelgangen i det intersphincteriske rum), Plug og fistulektomi med sphincterrekonstruktion, med en behandlingssucces (recidivfri indenfor 12 mdr.) på 50-70 %. En forværret prognose ses ved samtidig forekomst af analstenose/fibrose. Udover de nævnte metoder kan vævsklæbemidler og fistelplug-metoder anvendes dog med lavere behandlingseffekt. Oplever patienten ikke tilfredsstillende effekt ved kirurgisk eller medicinsk behandling, kan en blivende stomi eller protektomi tilbydes [2,3]. Dette er tilfældet for ca. 20 % af patienterne.

Den samlede effekt af kombinationsbehandling med biologiske lægemidler og kirurgi er usikker. Dog tyder det på, at en sådan kombinationsbehandling har højere succesrate ift. medicinsk eller kirurgisk behandling alene [14], hvilket stemmer overens med fagudvalgets kliniske erfaring.

2.2 Darvadstrocel stamcellebehandling

Darvadstrocel har fra European Medicines Agency (EMA) fået *Orphan drug* status². Dette vil sige, at det er et lægemiddel til en sjælden sygdom. Darvadstrocel forventes at have begrænset udleveringstilladelse til sygehuse (BEGR).

Darvadstrocel er indiceret til behandling af komplekse perianale fistler hos voksne patienter med inaktiv eller let aktiv luminal CD. Darvadstrocel's indikation dækker hermed ikke alle typer komplekse fistler jf. definitionen for komplekse fistler i afsnit 2.

Darvadstrocel er ekspanderede humane allogene mesenkymale voksne stamceller ekstraheret fra fedtvæv [15]. Det er således stamceller udvundet af humant fedtvæv, der ikke stammer fra den person, der behandles med stamcellerne. Fedt-deriveret mesenkymal stamcellebehandling tilskrives anti-inflammatoriske og immunmodulerende egenskaber [16,17].

Inflammatoriske cytokiner aktiverer stamcellerne, hvorefter stamcellerne hæmmer proliferation af aktiverede lymfocytter og reducerer frigivelsen af proinflammatoriske cytokiner. Denne immunmodulerende aktivitet reducerer inflammation, hvilket kan give vævene omkring fistelkanalen mulighed for at hele.

Darvadstrocel indgives à 120 million celler (5 million celler/ ml) som engangsdosis ved intralæsional injektion. Denne dosis administreres til behandlingen af op til to interne åbninger og op til tre eksterne åbninger. Dette betyder, at det med en behandling med en dosis på i alt 120 millioner stamceller er muligt at behandle op til tre fistelkanaler, som munder ud i det perianale område. Der er på nuværende tidspunkt begrænset erfaring med hensyn til virkning og sikkerhed ved gentagen administration af darvadstrocel.

Patienten undergår to kirurgiske indgreb ved behandling med darvadstrocel. Ved det forberedende indgreb foretages fistel curettage, abscesdrænage og anlæggelse af Setontråd ved behov. Ved det andet indgreb fjernes Setontråden, den interne fistelåbning lukkes kirurgisk vha. polygalactin absorberbare sting, hvorefter op til 60 millioner celler injiceres omkring de(n) interne åbning(er), og 60 millioner celler fordeles i vævet, der omgiver fistelgangen(e) [13,15].

² Orphan drugs er lægemidler til livstruende eller kronisk invaliderende sygdomme. Sygdommens prævalens må højst udgøre 5 ud af 10.000 i EU, eller det skal være usandsynligt, at markedsføring af lægemidlet vil give et tilstrækkeligt afkast ift. at retfærdiggøre investeringen i udviklingen. Derudover må der enten ikke i forvejen findes en tilstrækkelig metode til at forebygge eller behandle sygdommen, eller den nye behandling skal udgøre en stor fordel for de sygdomsramte. Orphan drugs er underlagt en særlig regulering fra EU, som giver gunstige forhold for lægemidler, der opnår denne status fra EMA. Herunder kan bl.a. nævnes protokolassistance, en centraliseret autorisationsprocedure, ti års markeds eksklusivitet og reducerede afgifter [24].

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/erne til interventionen og effektmål.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående konventionel og biologisk behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

Population

Voksne patienter med komplekse perianale fistler ifm. inaktiv til mild luminal Crohns sygdom, der har modtaget og fortsat modtager konventionel og biologisk behandling.

Intervention

Darvadstrocel stamcellebehandling i kombination med kirurgisk indgreb (som beskrevet i afsnit 2.2).

Komparator

Placebo i kombination med kirurgisk indgreb (som beskrevet i afsnit 2.2).

Effektmål

Se tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående konventionel behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med biologisk behandling i kombination med kirurgisk behandling?

Population

Voksne patienter med komplekse perianale fistler ifm. inaktiv til mild luminal Crohns sygdom, der har modtaget og fortsat modtager konventionel behandling.

Intervention

Darvadstrocel stamcellebehandling i kombination med kirurgisk indgreb (som beskrevet i afsnit 2.2).

Komparator

Infliximab i kombination med kirurgisk behandling (som beskrevet i afsnit 2.2)

Infliximab er valgt som komparator ud fra RADS' behandlingsvejledning for kronisk inflammatoriske tarmsygdomme, hvor adalimumab og infliximab er klinisk ligestillet som 1. linjebehandling med infliximab som førstevalg i lægemiddelrekommandationen [18].

Effektmål

Se tabel 1.

3.3 Klinisk spørgsmål 3

Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående konventionel behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?

Population

Voksne patienter med komplekse perianale fistler ifm. inaktiv til mild luminal Crohns sygdom, der har modtaget og fortsat modtager konventionel behandling samt ikke er egnede kandidater til at få biologisk behandling.

Intervention

Darvadstrocel stamcellebehandling i kombination med kirurgisk indgreb (som beskrevet i afsnit 2.2).

Komparator

Placebo i kombination med kirurgisk indgreb (som beskrevet i afsnit 2.2).

Effektmål

Se tabel 1.

3.4 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi) jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)	
				Klinisk spørgsmål 1 og 3	Klinisk spørgsmål 2
Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 20 %-point	Forskel på 15 %-point
Tilbagefald	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 30 %-point	Forskel på 15 %-point
Alvorlige bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 5 %-point	Forskel på 15 %-point
Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)	Vigtig	Livskvalitet	Andel af patienter, der opnår score på minimum 170	Forskel på 10 %-point	Forskel på 10 %-point

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)	
				Klinisk spørgsmål 1 og 3	Klinisk spørgsmål 2
Klinisk remission – lukning af alle fistelåbninger	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 20 %-point	Forskel på 15 %-point
Forekomst af ny fistel eller absces	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 15 %-point	Forskel på 10 %-point
Perianal Disease Activity Index (PDAI)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der opnår en samlet score på maksimalt 4	Forskel på 10 %-point	Forskel på 10 %-point

Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

Den samlede kliniske merværdi af darvadstrocel baseres på to tidshorisonter på henholdsvis 24 og 52 uger. Dette beror på fagudvalgets ønske om at kunne vurdere, hvorvidt patienterne opnår tidlig effekt af behandling og dernæst, hvorvidt effekten er vedvarende.

For alle kritiske og vigtige effektmål finder fagudvalget, at det er relevant at undersøge, om de definerede mindste klinisk relevante forskelle opnås i henholdsvis den ene eller anden retning (enten til darvadstrocel eller komparators fordel). Dette vil således afspejle henholdsvis en positiv eller negativ klinisk merværdi.

Ved størstedelen af effektmålene vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel skal være mindre ved klinisk spørgsmål 2 end 1 og 3, da darvadstrocel ved spørgsmål 2 sammenlignes med en aktiv komparator og den relevante absolutte forskel derfor formodes at være mindre.

3.4.1 Kritiske effektmål

Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger:

Dette effektmål vurderes ved en klinisk undersøgelse af, hvorvidt *alle* behandlede eksterne åbninger, der drænedes forud for behandling, er lukket – også ved let fingerkompression – samt fravær af ansamlinger ved de behandlede perianale fistler vurderet ved Magnetisk Resonans Skanning (MRI). Ved klinisk spørgsmål 1 og 3 vurderer fagudvalget, at en forskel på 20 %-point i andelen af patienter, der oplever lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger, er klinisk relevant. Ved klinisk spørgsmål 2 vurderer fagudvalget, at en forskel på 15 %-point er klinisk relevant.

Tilbagefald:

Tilbagefald ses ved de patienter, der tidligere har haft klinisk remission (som defineret ovenfor), og som herefter enten oplever genåbning af en eller flere af de behandlede eksterne åbninger med aktiv dræning, eller oplever udvikling af ansamlinger >2 cm af den behandlede perianale fistel vurderet ved MRI. Ved klinisk spørgsmål 1 og 3 vurderer fagudvalget, at en forskel på 30 %-point i andelen af patienter, der

oplever tilbagefald, er klinisk relevant. Ved klinisk spørgsmål 2 vurderer fagudvalget, at en forskel på 15 %-point er klinisk relevant.

Alvorlige bivirkninger:

Alvorlige bivirkninger³ er bivirkninger, som opfylder et eller flere af følgende alvorlighedskriterier:

- resulterer i død
- er livstruende
- medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af aktuelt hospitalsophold
- resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed
- resulterer i medfødt anomali eller misdannelse
- som baseret på et medicinsk synspunkt vurderes som signifikante medicinske hændelser/bivirkninger.

Ved klinisk spørgsmål 1 og 3 vurderer fagudvalget, at en forskel på 5 %-point i andelen af patienter, der oplever alvorlige bivirkninger, er klinisk relevant. Ved klinisk spørgsmål 2 vurderer fagudvalget, at en forskel på 15 %-point er klinisk relevant.

3.4.2 Vigtige effektmål

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ):

IBDQ er et velvalideret, sygdomsspecifikt livskvalitetsinstrument, der vægter symptomer og problemer, der er særlige for patienter med inflammatoriske tarmsygdomme [19,20]. Spørgeskemaet består af 32 spørgsmål fordelt på fire dimensioner: afførings symptomer, følelsesmæssig sundhed, systemiske symptomer og social funktion. Skalaen går fra 32-224, hvor en højere værdi indikerer bedre livskvalitet. Værdien for klinisk remission er i litteraturen sat til en absolut score på 170 [7]. Det er fagudvalgets opfattelse, at man sjældent ser store ændringer i livskvalitetsskalaer. Således vurderer fagudvalget, at en forskel på 10 %-point i andelen af patienter, der opnår en samlet score på minimum 170, er klinisk relevant i alle tre kliniske spørgsmål.

Klinisk remission – lukning af alle fistelåbninger:

Klinisk remission af perianale fistler i forbindelse med CD vurderes ved en klinisk undersøgelse af, hvorvidt *alle* behandlede eksterne åbninger, der drænedes forud for behandling, er lukket – også ved let fingerkompression. Ved klinisk spørgsmål 1 og 3 vurderer fagudvalget, at en forskel på 20 %-point i andelen af patienter, der oplever lukning af alle behandlede eksterne fistelåbninger, er klinisk relevant. Ved klinisk spørgsmål 2 vurderer fagudvalget, at en forskel på 15 %-point er klinisk relevant.

Forekomst af ny fistel eller absces:

Dette effektmål vurderes ved, hvorvidt der efter behandling er opstået ny(e) fistel(er) eller absces(ser) vurderet ved klinisk undersøgelse og ved MRI. Ved klinisk spørgsmål 1 og 3 vurderer fagudvalget, at en forskel på 15 %-point i andelen af patienter, der oplever forekomst af ny(e) fistel(er) eller absces(ser), er klinisk relevant. Ved klinisk spørgsmål 2 vurderer fagudvalget, at en forskel på 10 %-point er klinisk relevant.

Perianal Disease Activity Index (PDAI):

PDAI er et valideret måleredskab, der kan anvendes som effektmål ved vurdering af perianale fistlers heling [4,7]. PDAI er ikke udviklet specifikt til vurdering af fistellukning, men er et anvendeligt og klinisk relevant system til vurdering af perianal sygdomsaktivitet. PDAI består af 5 elementer: udflåd, smerte, begrænsning i seksuel aktivitet, typen af perianal sygdom og graden af induration. Hver kategori er graderet på en 5-

³ = *serious treatment-related adverse events*

points Likert skala rangerende fra 0 til 4. Jo højere score des alvorligere sygdom. Der er tilsyneladende ikke fastsat en standardiseret mindste klinisk relevant forskel for PDAI [13]. Fagudvalget vurderer dog, at en samlet score på maksimalt 4 må anses som værende tegn på opnået remission, da dette tidligere er blevet defineret som indikator for inaktiv perianal sygdomsaktivitet [21]. Det er fagudvalgets opfattelse, at man sjældent ser store ændringer i livskvalitetsskalaer. Således vurderer fagudvalget, at en forskel på 10 %-point i andelen af patienter, der opnår en samlet score på maksimalt 4, er klinisk relevant i alle tre kliniske spørgsmål.

3.4.3 Mindre vigtige effektmål

Overlevelse:

Overlevelse defineres som tiden fra behandlingsstart til død uafhængigt af årsag, og det belyser således patienternes levetid efter en fast opfølgningstid. Fagudvalget vurderer, at dette effektmål ikke er relevant, da der ikke er tale om en livstruende sygdom.

Kombineret remission – lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger >2 cm:

Kombineret remission af perianale fistler i forbindelse med CD vurderes ved en klinisk undersøgelse af hvorvidt *alle* behandlede eksterne åbninger, der drænede forud for behandling, er lukket – også ved let fingerkompression – samt fravær af ansamlinger større end 2 cm ved de behandlede perianale fistler vurderet ved MRI [15]. Fagudvalget vurderer, at kombineret remission er et mindre vigtigt effektmål, da ansamlinger ≤ 2 cm også er relevante og bør indgå i vurderingen. Fagudvalget mener derfor, at effektmålet *lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger* er mere relevant.

I tilfælde af at virksamheden mod forventning ikke kan levere data på effektmålet *lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger*, ønsker fagudvalget at modtage data på kombineret remission i stedet. Effektmålet vil da indgå som 'vigtigt', og de definerede mindste klinisk relevante forskelle for *lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger* vil i tilfælde deraf blive benyttet til vurdering af data for effektmålet *kombineret remission*.

Tid til klinisk remission:

Fagudvalget vurderer, at tid til klinisk remission er et mindre vigtigt effektmål, da klinisk remission er mere afgørende end tiden til denne.

Respons – lukning af halvdelen af fistelåbninger:

Respons på behandlingen er defineret som lukning af minimum halvdelen af alle de behandlede eksterne åbninger, der drænede forud for behandling. Vurderingen foretages ved en klinisk undersøgelse. Fagudvalget vurderer, at respons er et mindre vigtigt effektmål end klinisk remission.

Tid til kombineret remission:

Fagudvalget vurderer, at tid til kombineret remission er et mindre vigtigt effektmål end selve opnåelsen af *lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger*.

Tid til respons:

Fagudvalget vurderer, at tid til respons er et mindre vigtigt effektmål end klinisk remission.

Tid til tilbagefald:

Fagudvalget vurderer, at tid til tilbagefald er et mindre vigtigt effektmål end selve forekomsten af tilbagefald.

CDAI:

Crohn's disease activity index, CDAI, er et hyppigt benyttet instrument til vurdering af klinisk sygdomsaktivitet ved kliniske studier [7,22]. CDAI består af 8 elementer med betydning for den endelige score: antallet af flydende afføringer, graden af abdominal smerte, generelt velbefindende, forekomsten af ekstraintestinale symptomer, behovet for antidiarré lægemidler, tilstedeværelsen af udfyldninger, hæmatokrit og kropsvægt. Fagudvalget vurderer, at det er et mindre relevant effektmål, da flere af elementerne allerede indgår i de kritiske og vigtige effektmål.

Van Assche:

Van Assche er et MRI-baseret redskab til at score alvorligheden af patientens perianale Crohns sygdom ved en vurdering af fistlernes anatomi. Fagudvalget vurderer, at Van Assche scoren er et mindre relevant effektmål, da fagudvalget finder det vigtigere, at fistlerne heler end alvorligheden af dem.

Bivirkninger, utilsigtede hændelser, alvorlige utilsigtede hændelser og utilsigtede hændelser, der fører til studieophør:

Fagudvalget vurderer, at disse er mindre vigtige effektmål, da effektmålet alvorlige bivirkninger indgår som værende kritisk.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for lægemidlet og dets komparator.

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator, som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabel 2 og 3. Både indekseret- (fx Medical Subject Headings, MeSH og Supplementary Concept) og fritekstsøgning skal anvendes.

Tabel 2 henviser til litteratursøgning for klinisk spørgsmål 1 og 3, mens tabel 3 henviser til litteratursøgning for klinisk spørgsmål 2.

<p>[Darvadstrocel, Alofisel] Termer for det generiske navn, handelsnavn, andet interventionsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</p>	<p>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</p>	<p>[Perianale fistler OR Crohns sygdom] Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</p>
--	--	--

Tabel 2 Litteratursøgning for klinisk spørgsmål 1 og 3

<p>[Darvadstrocel, Alofisel] Termer for det generiske navn, handelsnavn, andet interventionsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</p>	<p>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</p>	<p>[Perianale fistler OR Crohns sygdom] Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</p>
<p>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med OR</p>		
<p>[Infliximab, Remicade, Inflectra, Remsima] Termer for det generiske navn, handelsnavne og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</p>		

Tabel 3 Litteratursøgning for klinisk spørgsmål 2

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstract-niveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekst artikler. Artikler der ekskluderes ved fuldtekstlæsning skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder, om hvorvidt en artikel på titel- og abstract-niveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMA's EPAR. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for

at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i vurderingsrapporten af den kliniske merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baseline-karakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives hvilke studier, der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevante data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikke- alvorlige bivirkninger) hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (Hvis relativ risiko (RR) = 0.5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \cdot 0.5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode [23]), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppe analyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemethode (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

I tilfælde af, at der kun findes indirekte data til besvarelse af et eller flere af de kliniske spørgsmål, udtrykker fagudvalget bekymring for vurderingen af lægemidlets sikkerhed og effekt, da fagudvalget finder, at indirekte sammenligninger er forbundet med stor usikkerhed. Fagudvalget vil således have et betydeligt forbehold for at foretage en vurdering af lægemidlet baseret på indirekte sammenligninger.

7 Referencer

1. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(1):3–25.
2. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749–53.
3. Colitis-Crohn Foreningen. Kirurgisk behandling ved crohns sygdom og colitis ulcerosa. Odense: Colitis-Crohn Foreningen; 2016. 32 sider.
4. Dahlerup JF, Lodberg Hvas C, Jacobsen BA, Ljungmann K, Qvist N, Staun M, et al. Diagnostik og behandling af fistler ved Crohns sygdom. *Dansk Selsk Gastroenterol og Hepatol*. 2010;9.
5. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjær M, et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: A population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(6):1274–82.
6. Nuij VJAA, Zelinkova Z, Rijk MCM, Beukers R, Ouwendijk RJT, Quispel R, et al. Phenotype of inflammatory bowel disease at diagnosis in the Netherlands: A population-based inception cohort study (the Delta Cohort). *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(10):2215–22.
7. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122(2):512–30.
8. Schwartz DA, Loftus E V., Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122(4):875–80.
9. Tang LY, Rawsthorne P, Bernstein CN. Are Perineal and Luminal Fistulas Associated in Crohn's Disease? A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(9):1130–4.
10. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, José F, Dias M, Rogler G, et al. ECCO Guideline / Consensus Paper 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn ' s Disease 2016 : Part 2 : Surgical Management and Special Situations. 2017;(October):135–49.
11. Schwartz DA, Herdman CR. Review article: The medical treatment of Crohn's perianal fistulas. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(9):953–67.
12. Molendijk I, Nuij VJAA, van der Meulen-de Jong AE, Janneke van der Woude C. Disappointing Durable Remission Rates in Complex Crohn's Disease Fistula. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(11):2022–8.
13. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;
14. Yassin NA, Askari A, Warusavitarne J, Faiz OD, Athanasiou T, Phillips RKS, et al. Systematic review: The combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(7):741–9.
15. 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. *Lancet* (London, England). 2016;388(10051):1281–90.

16. Singer NG, Caplan AI. Mesenchymal Stem Cells: Mechanisms of Inflammation. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2011;6(1):457–78.
17. de la Portilla F, Alba F, García-Olmo D, Herrerías JM, González FX, Galindo A. Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(3):313–23.
18. RADS. Lægemiddelrekommandation med dyre lægemidler til behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme (IBD). 2017.
19. Alrubaiy L, Rikaby I, Dodds P, Hutchings HA, Williams JG. Systematic review of health-related quality of life measures for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(3):284–92.
20. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1989;96(3):804–10.
21. Losco A, Vigano C, Conte D, Cesana BM, Basilisco G. Assessing the activity of perianal Crohn's disease: Comparison of clinical indices and computer-assisted anal ultrasound. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(5):742–9.
22. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439–44.
23. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683–91.
24. EMA - European Medicines Agency. Orphan incentives [internet]. [citeret 17. november 2017]. Tilgængelig fra:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000393.jsp&mid=WC0b01ac058061f017

8 Bilag - Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Jens Kjeldsen Professor, overlæge, Ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber, LVS
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Jan Fallingborg Ledende overlæge	Region Nordjylland
Jens Frederik Dahlerup Specialeansvarlig overlæge, lektor, dr.med.	Region Midtjylland
Ove B. Schaffalitzky de Muckadell Professor, overlæge	Region Syddanmark
Lars Kristian Munck Overlæge, dr.med., lektor	Region Sjælland
Inge Nordgaard-Lassen Specialeansvarlig overlæge, dr.med., leder af medicinsk sektion	Region Hovedstaden
Thomas Loof Hedegård Cand.pharm., farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas Professor, overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
1 patient	Danske Patienter
Anders Pærregaard Overlæge, dr.med.	Fagudvalgsformanden
Lilli Lundby Overlæge, Ph.d.	Fagudvalgsformanden
Niels Qvist Professor, overlæge, Ph.d.	Fagudvalgsformanden

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Nicoline Kerzel Duel (projekt- og metodeansvarlig) Alissa Maria Kloppenburg (projektgruppe)

Jeppe Schultz Christensen (projektgruppe)

Charlotte Wulff Johansen (koordinator)

Tenna Bekker

Ole Nørgaard

Jan Odgaard-Jensen