

# 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*-status<sup>1</sup>. 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-curetage, abscesdrænage 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?*

---

<sup>1</sup> 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> <b>Panés et al. 2016. The Lancet.</b> [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> <b>Panés et al. 2018. Gastroenterology.</b> [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. Besvarelsenerne 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 evidens kvalitet).

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	Evidens kvalitet
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
<b>Samlet</b>		<b>Ingen</b>	<b>Meget lav</b>

### 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 oplyst i tabel 3.

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

<b>Baselinekarakteristika</b> <b>Patienter der har modtaget og fortsat modtager konventionel (immunsuppressiva) og biologisk behandling</b>	<b>Darvadstrocel + kirurgisk indgreb (n = 27)</b>	<b>Placebo + kirurgisk indgreb (n = 30)</b>
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 drænedede 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 effektforskelle 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 effektforskelle 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 effekttestimatet 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  $\geq 170$  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  $\geq 170$  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 resultatafsnittet, 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 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 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  $\leq 4$  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  $\leq 4$  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 effekttestimatet 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
<b>Samlet</b>		<b>Ingen</b>	<b>Meget lav</b>

## 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
<b>Samlet</b>		<b>Ingen</b>	<b>Meget lav</b>

### 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 oplyst i tabel 19.

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

<b>Baselinekarakteristika</b> <b>Patienter der har modtaget og fortsat modtager konventionel behandling (immunsuppressiva)</b>	<b>Darvadstrocel + kirurgisk indgreb (n = 16)</b>	<b>Placebo + kirurgisk indgreb (n = 20)</b>
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 resultatet, 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  $\geq 170$  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  $\geq 170$  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 drænedes 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 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 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  $PDAI \leq 4$  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 præspecifiserede 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
<b>Samlet</b>		<b>Ingen</b>	<b>Meget lav</b>

## 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](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](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](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

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Jens Kjeldsen Professor, overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
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 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>d</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>d</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>d</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>e</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>e</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	18/27 (66,7 %)	18/30 (60,0 %)	<b>RR 1,11</b> (0,75 to 1,65)	<b>66 more per 1.000</b> (from 150 fewer to 390 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Klinisk remission – lukning af alle fistelåbninger (follow up: 52 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	13/27 (48,1 %)	14/30 (46,7 %)	<b>RR 1,03</b> (0,60 to 1,78)	<b>14 more per 1.000</b> (from 187 fewer to 364 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Forekomst af ny fistel eller absces (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>d</sup>	none	4/27 (14,8 %)	5/30 (16,7 %)	<b>RR 0,89</b> (0,27 to 2,97)	<b>18 fewer per 1.000</b> (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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>d</sup>	none	6/27 (22,2 %)	8/30 (26,7 %)	<b>RR 0,83</b> (0,33 to 2,10)	<b>45 fewer per 1.000</b> (from 179 fewer to 293 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
PDAI (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	16/27 (59,3 %)	14/30 (46,7 %)	<b>RR 1,27</b> (0,77 to 2,08)	<b>126 more per 1.000</b> (from 107 fewer to 504 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
PDA (follow up: 52 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	13/27 (48,1 %)	16/30 (53,3 %)	<b>RR 0,90</b> (0,54 to 1,51)	<b>53 fewer per 1.000</b> (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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>d</sup>	none	0/5 (0,0 %)	2/6 (33,3 %)	not estimable	333 fewer per 1.000 (from 711 fewer to 44 more) <sup>d</sup>	⊕○○○ 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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>e</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>e</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>f</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>f</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	6/16 (37,5 %)	7/20 (35,0 %)	<b>RR 1,07</b> (0,45 to 2,56)	<b>25 more per 1.000</b> (from 193 fewer to 546 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Klinisk remission - lukning af alle fistelåbninger (follow up: 52 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	6/16 (37,5 %)	8/20 (40,0 %)	<b>RR 0,94</b> (0,41 to 2,15)	<b>24 fewer per 1.000</b> (from 236 fewer to 460 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Forekomst af ny fistel eller absces (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>e</sup>	none	4/16 (25,0 %)	3/20 (15,0 %)	<b>RR 1,67</b> (0,43 to 6,40)	<b>100 more per 1.000</b> (from 86 fewer to 810 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Forekomst af ny fistel eller absces (follow up: 52 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>e</sup>	none	4/16 (25,0 %)	4/20 (20,0 %)	<b>RR 1,25</b> (0,37 to 4,23)	<b>50 more per 1.000</b> (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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	6/16 (37,5 %)	12/20 (60,0 %)	<b>RR 0,63</b> (0,30 to 1,29)	<b>222 fewer per 1.000</b> (from 174 more to 420 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
PDAI (follow up: 52 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	5/16 (31,3 %)	13/20 (65,0 %)	<b>RR 0,48</b> (0,22 to 1,06)	<b>338 fewer per 1.000</b> (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