

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

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

<sup>1</sup> I EMA indikationen henvises der afslutningsvis til pkt. 4.2 i Produktresuméet.

## Indhold

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

## Forkortelser

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

## 1 Formål

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

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

## 2 Baggrund

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

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

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

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

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

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

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

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

## 2.1 Nuværende behandling

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

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

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

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

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

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

## 2.2 Darvadstrocel stamcellebehandling

Darvadstrocel har fra European Medicines Agency (EMA) fået *Orphan drug* status<sup>2</sup>. Dette vil sige, at det er et lægemiddel til en sjælden sygdom. Darvadstrocel forventes at have begrænset udleveringstilladelse til sygehuse (BEGR).

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

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

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

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

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

---

<sup>2</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. Herunder kan bl.a. nævnes protokolassistance, en centraliseret autorisationsprocedure, ti års markeds eksklusivitet og reducerede afgifter [24].

### 3 Kliniske spørgsmål

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

#### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

##### *Population*

Voksne patienter med komplekse perianale fistler ifm. inaktiv til mild luminal Crohns sygdom, der har modtaget og fortsat modtager konventionel og biologisk behandling.

##### *Intervention*

Darvadstrocel stamcellebehandling i kombination med kirurgisk indgreb (som beskrevet i afsnit 2.2).

##### *Komparator*

Placebo i kombination med kirurgisk indgreb (som beskrevet i afsnit 2.2).

##### *Effektmål*

Se tabel 1.

#### 3.2 Klinisk spørgsmål 2

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

##### *Population*

Voksne patienter med komplekse perianale fistler ifm. inaktiv til mild luminal Crohns sygdom, der har modtaget og fortsat modtager konventionel behandling.

##### *Intervention*

Darvadstrocel stamcellebehandling i kombination med kirurgisk indgreb (som beskrevet i afsnit 2.2).

##### *Komparator*

Infliximab i kombination med kirurgisk behandling (som beskrevet i afsnit 2.2)

Infliximab er valgt som komparator ud fra RADS' behandlingsvejledning for kronisk inflammatoriske tarmsygdomme, hvor adalimumab og infliximab er klinisk ligestillet som 1. linjebehandling med infliximab som førstevalg i lægemiddelrekommandationen [18].

##### *Effektmål*

Se tabel 1.

### 3.3 Klinisk spørgsmål 3

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

#### Population

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

#### Intervention

Darvadstrocel stamcellebehandling i kombination med kirurgisk indgreb (som beskrevet i afsnit 2.2).

#### Komparator

Placebo i kombination med kirurgisk indgreb (som beskrevet i afsnit 2.2).

#### Effektmål

Se tabel 1.

### 3.4 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi) jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)	
				Klinisk spørgsmål 1 og 3	Klinisk spørgsmål 2
Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 20 %-point	Forskel på 15 %-point
Tilbagefald	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 30 %-point	Forskel på 15 %-point
Alvorlige bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 5 %-point	Forskel på 15 %-point
Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)	Vigtig	Livskvalitet	Andel af patienter, der opnår score på minimum 170	Forskel på 10 %-point	Forskel på 10 %-point



Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)	
				Klinisk spørgsmål 1 og 3	Klinisk spørgsmål 2
Klinisk remission – lukning af alle fistelåbninger	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 20 %-point	Forskel på 15 %-point
Forekomst af ny fistel eller absces	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter	Forskel på 15 %-point	Forskel på 10 %-point
Perianal Disease Activity Index (PDAI)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der opnår en samlet score på maksimalt 4	Forskel på 10 %-point	Forskel på 10 %-point

**Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet dets vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

Den samlede kliniske merværdi af darvadstrocel baseres på to tidshorisonter på henholdsvis 24 og 52 uger. Dette beror på fagudvalgets ønske om at kunne vurdere, hvorvidt patienterne opnår tidlig effekt af behandling og dernæst, hvorvidt effekten er vedvarende.

For alle kritiske og vigtige effektmål finder fagudvalget, at det er relevant at undersøge, om de definerede mindste klinisk relevante forskelle opnås i henholdsvis den ene eller anden retning (enten til darvadstrocel eller komparators fordel). Dette vil således afspejle henholdsvis en positiv eller negativ klinisk merværdi.

Ved størstedelen af effektmålene vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel skal være mindre ved klinisk spørgsmål 2 end 1 og 3, da darvadstrocel ved spørgsmål 2 sammenlignes med en aktiv komparator og den relevante absolutte forskel derfor formodes at være mindre.

### 3.4.1 Kritiske effektmål

#### Lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger:

Dette effektmål vurderes ved en klinisk undersøgelse af, hvorvidt *alle* behandlede eksterne åbninger, der drænedes forud for behandling, er lukket – også ved let fingerkompression – samt fravær af ansamlinger ved de behandlede perianale fistler vurderet ved Magnetisk Resonans Skanning (MRI). Ved klinisk spørgsmål 1 og 3 vurderer fagudvalget, at en forskel på 20 %-point i andelen af patienter, der oplever lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger, er klinisk relevant. Ved klinisk spørgsmål 2 vurderer fagudvalget, at en forskel på 15 %-point er klinisk relevant.

#### Tilbagefald:

Tilbagefald ses ved de patienter, der tidligere har haft klinisk remission (som defineret ovenfor), og som herefter enten oplever genåbning af en eller flere af de behandlede eksterne åbninger med aktiv dræning, eller oplever udvikling af ansamlinger >2 cm af den behandlede perianale fistel vurderet ved MRI. Ved klinisk spørgsmål 1 og 3 vurderer fagudvalget, at en forskel på 30 %-point i andelen af patienter, der

oplever tilbagefald, er klinisk relevant. Ved klinisk spørgsmål 2 vurderer fagudvalget, at en forskel på 15 %-point er klinisk relevant.

#### **Alvorlige bivirkninger:**

Alvorlige bivirkninger<sup>3</sup> er bivirkninger, som opfylder et eller flere af følgende alvorlighedskriterier:

- resulterer i død
- er livstruende
- medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af aktuelt hospitalsophold
- resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed
- resulterer i medfødt anomali eller misdannelse
- som baseret på et medicinsk synspunkt vurderes som signifikante medicinske hændelser/bivirkninger.

Ved klinisk spørgsmål 1 og 3 vurderer fagudvalget, at en forskel på 5 %-point i andelen af patienter, der oplever alvorlige bivirkninger, er klinisk relevant. Ved klinisk spørgsmål 2 vurderer fagudvalget, at en forskel på 15 %-point er klinisk relevant.

### 3.4.2 Vigtige effektmål

#### **Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ):**

IBDQ er et velvalideret, sygdomsspecifikt livskvalitetsinstrument, der vægter symptomer og problemer, der er særlige for patienter med inflammatoriske tarmsygdomme [19,20]. Spørgeskemaet består af 32 spørgsmål fordelt på fire dimensioner: afførings symptomer, følelsesmæssig sundhed, systemiske symptomer og social funktion. Skalaen går fra 32-224, hvor en højere værdi indikerer bedre livskvalitet. Værdien for klinisk remission er i litteraturen sat til en absolut score på 170 [7]. Det er fagudvalgets opfattelse, at man sjældent ser store ændringer i livskvalitetsskalaer. Således vurderer fagudvalget, at en forskel på 10 %-point i andelen af patienter, der opnår en samlet score på minimum 170, er klinisk relevant i alle tre kliniske spørgsmål.

#### **Klinisk remission – lukning af alle fistelåbninger:**

Klinisk remission af perianale fistler i forbindelse med CD vurderes ved en klinisk undersøgelse af, hvorvidt *alle* behandlede eksterne åbninger, der drænedes forud for behandling, er lukket – også ved let fingerkompression. Ved klinisk spørgsmål 1 og 3 vurderer fagudvalget, at en forskel på 20 %-point i andelen af patienter, der oplever lukning af alle behandlede eksterne fistelåbninger, er klinisk relevant. Ved klinisk spørgsmål 2 vurderer fagudvalget, at en forskel på 15 %-point er klinisk relevant.

#### **Forekomst af ny fistel eller absces:**

Dette effektmål vurderes ved, hvorvidt der efter behandling er opstået ny(e) fistel(er) eller absces(ser) vurderet ved klinisk undersøgelse og ved MRI. Ved klinisk spørgsmål 1 og 3 vurderer fagudvalget, at en forskel på 15 %-point i andelen af patienter, der oplever forekomst af ny(e) fistel(er) eller absces(ser), er klinisk relevant. Ved klinisk spørgsmål 2 vurderer fagudvalget, at en forskel på 10 %-point er klinisk relevant.

#### **Perianal Disease Activity Index (PDAI):**

PDAI er et valideret måleredskab, der kan anvendes som effektmål ved vurdering af perianale fistlers heling [4,7]. PDAI er ikke udviklet specifikt til vurdering af fistellukning, men er et anvendeligt og klinisk relevant system til vurdering af perianal sygdomsaktivitet. PDAI består af 5 elementer: udflåd, smerte, begrænsning i seksuel aktivitet, typen af perianal sygdom og graden af induration. Hver kategori er graderet på en 5-

---

<sup>3</sup> = *serious treatment-related adverse events*

points Likert skala rangerende fra 0 til 4. Jo højere score des alvorligere sygdom. Der er tilsyneladende ikke fastsat en standardiseret mindste klinisk relevant forskel for PDAI [13]. Fagudvalget vurderer dog, at en samlet score på maksimalt 4 må anses som værende tegn på opnået remission, da dette tidligere er blevet defineret som indikator for inaktiv perianal sygdomsaktivitet [21]. Det er fagudvalgets opfattelse, at man sjældent ser store ændringer i livskvalitetsskalaer. Således vurderer fagudvalget, at en forskel på 10 %-point i andelen af patienter, der opnår en samlet score på maksimalt 4, er klinisk relevant i alle tre kliniske spørgsmål.

### 3.4.3 Mindre vigtige effektmål

#### **Overlevelse:**

Overlevelse defineres som tiden fra behandlingsstart til død uafhængigt af årsag, og det belyser således patienternes levetid efter en fast opfølgningstid. Fagudvalget vurderer, at dette effektmål ikke er relevant, da der ikke er tale om en livstruende sygdom.

#### **Kombineret remission – lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger >2 cm:**

Kombineret remission af perianale fistler i forbindelse med CD vurderes ved en klinisk undersøgelse af hvorvidt *alle* behandlede eksterne åbninger, der drænede forud for behandling, er lukket – også ved let fingerkompression – samt fravær af ansamlinger større end 2 cm ved de behandlede perianale fistler vurderet ved MRI [15]. Fagudvalget vurderer, at kombineret remission er et mindre vigtigt effektmål, da ansamlinger ≤ 2 cm også er relevante og bør indgå i vurderingen. Fagudvalget mener derfor, at effektmålet *lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger* er mere relevant.

I tilfælde af at virksamheden mod forventning ikke kan levere data på effektmålet *lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger*, ønsker fagudvalget at modtage data på kombineret remission i stedet. Effektmålet vil da indgå som 'vigtigt', og de definerede mindste klinisk relevante forskelle for *lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger* vil i tilfælde deraf blive benyttet til vurdering af data for effektmålet *kombineret remission*.

#### **Tid til klinisk remission:**

Fagudvalget vurderer, at tid til klinisk remission er et mindre vigtigt effektmål, da klinisk remission er mere afgørende end tiden til denne.

#### **Respons – lukning af halvdelen af fistelåbninger:**

Respons på behandlingen er defineret som lukning af minimum halvdelen af alle de behandlede eksterne åbninger, der drænede forud for behandling. Vurderingen foretages ved en klinisk undersøgelse. Fagudvalget vurderer, at respons er et mindre vigtigt effektmål end klinisk remission.

#### **Tid til kombineret remission:**

Fagudvalget vurderer, at tid til kombineret remission er et mindre vigtigt effektmål end selve opnåelsen af *lukning af alle fistelåbninger og ingen ansamlinger*.

#### **Tid til respons:**

Fagudvalget vurderer, at tid til respons er et mindre vigtigt effektmål end klinisk remission.

#### **Tid til tilbagefald:**

Fagudvalget vurderer, at tid til tilbagefald er et mindre vigtigt effektmål end selve forekomsten af tilbagefald.

**CDAI:**

Crohn's disease activity index, CDAI, er et hyppigt benyttet instrument til vurdering af klinisk sygdomsaktivitet ved kliniske studier [7,22]. CDAI består af 8 elementer med betydning for den endelige score: antallet af flydende afføringer, graden af abdominal smerte, generelt velbefindende, forekomsten af ekstraintestinale symptomer, behovet for antidiarré lægemidler, tilstedeværelsen af udfyldninger, hæmatokrit og kropsvægt. Fagudvalget vurderer, at det er et mindre relevant effektmål, da flere af elementerne allerede indgår i de kritiske og vigtige effektmål.

**Van Assche:**

Van Assche er et MRI-baseret redskab til at score alvorligheden af patientens perianale Crohns sygdom ved en vurdering af fistlernes anatomi. Fagudvalget vurderer, at Van Assche scoren er et mindre relevant effektmål, da fagudvalget finder det vigtigere, at fistlerne heler end alvorligheden af dem.

**Bivirkninger, utilsigtede hændelser, alvorlige utilsigtede hændelser og utilsigtede hændelser, der fører til studieophør:**

Fagudvalget vurderer, at disse er mindre vigtige effektmål, da effektmålet alvorlige bivirkninger indgår som værende kritisk.

## 4 Litteratursøgning

### *Databaser for søgningen*

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for lægemidlet og dets komparator.

### *Søgetermer*

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator, som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabel 2 og 3. Både indekseret- (fx Medical Subject Headings, MeSH og Supplementary Concept) og fritekstsøgning skal anvendes.

Tabel 2 henviser til litteratursøgning for klinisk spørgsmål 1 og 3, mens tabel 3 henviser til litteratursøgning for klinisk spørgsmål 2.

<p><b>[Darvadstrocel, Alofisel]</b>  Termer for det generiske navn, handelsnavn, andet interventionsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. <b>AND</b> kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med <b>AND</b></i></p>	<p><b>[Perianale fistler OR Crohns sygdom]</b>  Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med <b>OR</b>. <b>AND</b> kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</p>
--	---	--

**Tabel 2 Litteratursøgning for klinisk spørgsmål 1 og 3**

<p><b>[Darvadstrocel, Alofisel]</b>  Termer for det generiske navn, handelsnavn, andet interventionsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. <b>AND</b> kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med <b>AND</b></i></p>	<p><b>[Perianale fistler OR Crohns sygdom]</b>  Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med <b>OR</b>. <b>AND</b> kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</p>
<p>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med <b>OR</b></p>		
<p><b>[Infliximab, Remicade, Inflectra, Remsima]</b>  Termer for det generiske navn, handelsnavne og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. <b>AND</b> kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</p>		

**Tabel 3 Litteratursøgning for klinisk spørgsmål 2**

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

#### Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstract-niveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekst artikler. Artikler der ekskluderes ved fuldtekstlæsning skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder, om hvorvidt en artikel på titel- og abstract-niveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMA's EPAR. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for

at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i vurderingsrapporten af den kliniske merværdi.

## 5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baseline-karakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives hvilke studier, der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevante data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikke- alvorlige bivirkninger) hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (Hvis relativ risiko (RR) = 0.5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) =  $30 - 30 \cdot 0.5 = 15$  %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode [23]), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppe analyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemethode (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 6 Andre overvejelser

I tilfælde af, at der kun findes indirekte data til besvarelse af et eller flere af de kliniske spørgsmål, udtrykker fagudvalget bekymring for vurderingen af lægemidlets sikkerhed og effekt, da fagudvalget finder, at indirekte sammenligninger er forbundet med stor usikkerhed. Fagudvalget vil således have et betydeligt forbehold for at foretage en vurdering af lægemidlet baseret på indirekte sammenligninger.

## 7 Referencer

1. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(1):3–25.
2. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749–53.
3. Colitis-Crohn Foreningen. Kirurgisk behandling ved crohns sygdom og colitis ulcerosa. Odense: Colitis-Crohn Foreningen; 2016. 32 sider.
4. Dahlerup JF, Lodberg Hvas C, Jacobsen BA, Ljungmann K, Qvist N, Staun M, et al. Diagnostik og behandling af fistler ved Crohns sygdom. *Dansk Selsk Gastroenterol og Hepatol*. 2010;9.
5. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjær M, et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: A population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(6):1274–82.
6. Nuij VJAA, Zelinkova Z, Rijk MCM, Beukers R, Ouwendijk RJT, Quispel R, et al. Phenotype of inflammatory bowel disease at diagnosis in the Netherlands: A population-based inception cohort study (the Delta Cohort). *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(10):2215–22.
7. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122(2):512–30.
8. Schwartz DA, Loftus E V., Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122(4):875–80.
9. Tang LY, Rawsthorne P, Bernstein CN. Are Perineal and Luminal Fistulas Associated in Crohn's Disease? A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(9):1130–4.
10. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, José F, Dias M, Rogler G, et al. ECCO Guideline / Consensus Paper 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn ' s Disease 2016 : Part 2 : Surgical Management and Special Situations. 2017;(October):135–49.
11. Schwartz DA, Herdman CR. Review article: The medical treatment of Crohn's perianal fistulas. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(9):953–67.
12. Molendijk I, Nuij VJAA, van der Meulen-de Jong AE, Janneke van der Woude C. Disappointing Durable Remission Rates in Complex Crohn's Disease Fistula. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(11):2022–8.
13. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;
14. Yassin NA, Askari A, Warusavitarne J, Faiz OD, Athanasiou T, Phillips RKS, et al. Systematic review: The combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(7):741–9.
15. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Expanded



allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet* (London, England). 2016;388(10051):1281–90.

16. Singer NG, Caplan AI. Mesenchymal Stem Cells: Mechanisms of Inflammation. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2011;6(1):457–78.
17. de la Portilla F, Alba F, García-Olmo D, Herrerías JM, González FX, Galindo A. Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(3):313–23.
18. RADS. Lægemiddelrekommandation med dyre lægemidler til behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme ( IBD ). 2017.
19. Alrubaiy L, Rikaby I, Dodds P, Hutchings HA, Williams JG. Systematic review of health-related quality of life measures for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(3):284–92.
20. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1989;96(3):804–10.
21. Losco A, Vigano C, Conte D, Cesana BM, Basilisco G. Assessing the activity of perianal Crohn's disease: Comparison of clinical indices and computer-assisted anal ultrasound. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(5):742–9.
22. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439–44.
23. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683–91.
24. EMA - European Medicines Agency. Orphan incentives [internet]. [citeret 17. november 2017]. Tilgængelig fra:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000393.jsp&mid=WC0b01ac058061f017](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000393.jsp&mid=WC0b01ac058061f017)

## 8 Bilag - Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Jens Kjeldsen Professor, overlæge, Ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber, LVS
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Jan Fallingborg Ledende overlæge	Region Nordjylland
Jens Frederik Dahlerup Specialeansvarlig overlæge, lektor, dr.med.	Region Midtjylland
Ove B. Schaffalitzky de Muckadell Professor, overlæge	Region Syddanmark
Lars Kristian Munck Overlæge, dr.med., lektor	Region Sjælland
Inge Nordgaard-Lassen Specialeansvarlig overlæge, dr.med., leder af medicinsk sektion	Region Hovedstaden
Thomas Loof Hedegård Cand.pharm., farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas Professor, overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
1 patient	Danske Patienter
Anders Pærregaard Overlæge, dr.med.	Fagudvalgsformanden
Lilli Lundby Overlæge, Ph.d.	Fagudvalgsformanden
Niels Qvist Professor, overlæge, Ph.d.	Fagudvalgsformanden

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø  + 45 70 10 36 00  <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i>  Nicoline Kerzel Duel (projekt- og metodeansvarlig) Alissa Maria Kloppenburg (projektgruppe)

Jeppe Schultz Christensen (projektgruppe)

Charlotte Wulff Johansen (koordinator)

Tenna Bekker

Ole Nørgaard

Jan Odgaard-Jensen