

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON FÍSTULAS PERIANALES COMPLEJAS EN ENFERMEDAD DE CROHN CON DARVADSTROCEL (ALOFISEL®) REGISTRADOS EN VALTERMED

Junio de 2022

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
2. REGISTRO POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS.....	5
3. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES REGISTRADOS EN VALTERMED	6
4. TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS.....	7
5. RESULTADOS DEL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.....	9
6. SEGURIDAD.....	12
7. CONCLUSIONES	13

1. INTRODUCCIÓN

Sobre VALTERMED

VALTERMED es el sistema de información corporativo del Sistema Nacional de Salud (SNS) que nació en septiembre de 2018, fruto del consenso en la Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del SNS, órgano de co-gobernanza en materia de política y prestación farmacéutica en nuestro país. Se puso en marcha en noviembre de 2019 con el objetivo de aunar y compartir el conocimiento de la efectividad terapéutica, es decir, de los resultados de eficacia obtenidos en la práctica clínica real, de aquellos nuevos medicamentos que presentan elevada incertidumbre clínica y para los que es necesario generar evidencia para mejorar la utilización de los medicamentos en el SNS y reforzar así la sostenibilidad y la excelencia de nuestro sistema sanitario público, a través del conocimiento, el análisis y la evaluación, con rigor y con método.

La base de VALTERMED son los protocolos farmacoclinicos de uso de los medicamentos que se sustentan en el consenso gestor, científico y profesional. Para ello se fijan las variables que permiten medir la efectividad del medicamento, (que suelen ser las mismas que las que se miden en los ensayos clínicos para mostrar su eficacia), se fijan las metas terapéuticas a alcanzar y se define con que periodicidad se miden. La cultura del registro y la mejora continua es esencial.

El beneficio de generar esta información, y ponerla a disposición de todos los agentes es principalmente para los y las pacientes, dado que el SNS dispondrá de más información para tomar mejores decisiones en el ciclo de vida del medicamento: en el momento de la financiación y fijación o revisión de precios de los medicamentos, en el posicionamiento terapéutico, en el de selección y, fundamental, en el de la indicación clínica.

Sobre darvadstrocel

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica en la que puede verse afectada cualquier parte del tracto gastrointestinal.

Se han diseñado múltiples índices con el objetivo de cuantificar la actividad inflamatoria del intestino afectado, siendo el CDAI (Crohn's Disease Activity Index) el más utilizado en los ensayos clínicos. Según éste, los pacientes con remisión sintomática tendrían un CDAI <150, con enfermedad leve-moderada, entre 150-220, de moderada a grave 220-450 y aquéllos con EC muy grave o potencialmente mortal se corresponderían con un valor superior a 450.

Las fístulas perianales son manifestaciones comunes en la EC (pueden afectar al 15-50% de los pacientes) y consisten en comunicaciones anormales entre el canal anal o el recto y la piel de la zona perianal, que se originan desde úlceras de la EC que se van extendiendo hacia estructuras vecinas.

El tratamiento de las fístulas perianales es complejo, requiriendo un abordaje multidisciplinar en el que es esencial la coordinación entre el equipo quirúrgico, el equipo clínico y el servicio de radiología. El

abordaje terapéutico incluye medidas quirúrgicas y farmacológicas. El tratamiento quirúrgico consiste en el drenaje de los abscesos y la colocación de setones (sedales), según los síntomas y la complejidad de las fístulas. La fistulectomía y la fistulotomía sólo se realizan de forma muy selectiva, debido al riesgo de incontinencia. Los estomas derivativos así como la proctectomía pueden ser necesarios en casos graves refractarios al tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico, por su parte, incluye antibióticos (metronidazol y/o ciprofloxacino), inmunosupresores (azatioprina o mercaptopurina), y/o anti-TNF.

Para evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico o quirúrgico en la práctica clínica, se recomienda la evaluación clínica (ausencia de drenaje y cierre completo del orificio fistuloso externo) y por imagen. La resonancia magnética (RM) constituye la técnica de imagen de elección para delimitar la topografía, extensión, y posibles colecciones

Darvadstrocel está indicado para el tratamiento de las fístulas perianales complejas en pacientes adultos con enfermedad de Crohn luminal inactiva o leve, cuando las fístulas han presentado una respuesta inadecuada a, como mínimo, un tratamiento convencional o biológico.

El objetivo del tratamiento es lograr la remisión de la fístula, definida como el cierre completo de todos los orificios externos (ausencia de secreción a pesar de la compresión digital suave) y la ausencia de abscesos (mayores de 2 cm) confirmada mediante RM de la región perianal.

Darvadstrocel se incluyó en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud (SNS) el 1 de septiembre de 2019. Sus criterios de uso, de acuerdo a los recogidos en el Informe de posicionamiento Terapéutico¹ y en el protocolo farmacoclínico aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia el 12 de diciembre de 2019², son:

1. Pacientes que presenten fístulas complejas con EC luminal inactiva o leve (CDAI \leq 220) con supuración en las últimas 6 semanas:
La fístula perianal compleja se define como aquella que cumple uno o más de los siguientes criterios:
 - Interesfintérica alta, transesfintérica, extraesfintérica o supraesfintérica
 - Presencia \geq 2 orificios externos.
 - Abscesos
2. y que hayan fracasado a tratamiento convencional y a tratamiento anti-TNF, o bien en aquellos pacientes en los que el tratamiento con anti-TNF no se considere adecuado.
3. y que no presenten abscesos mayores de 2 cm, a menos que estos se resuelvan en la preparación.

¹ Informe de Posicionamiento Terapéutico de Darvadstrocel (Alofisel®) en el tratamiento de fístulas perianales complejas en enfermedad de Crohn, 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-darvadstrocel-Alofisel.pdf?x71902> [acceso: 08/05/2022]

² Protocolo farmacoclínico del uso de darvadstrocel en el tratamiento de fístulas perianales complejas en enfermedad de Crohn en el SNS. 12/12/2019. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20191212_Protocolo_farmacoclinico_darvadstrocel.pdf [acceso: 08/05/2022]

El clínico deberá evaluar, tras 6 meses del inicio del tratamiento, si se ha alcanzado la remisión combinada. La remisión combinada, a estos efectos, se define como el cierre clínico de todas las fístulas tratadas (ausencia de secreción a pesar de la compresión digital suave) y la ausencia de absceso (>2 cm), confirmada mediante resonancia magnética (variable principal del estudio pivotal).

Una dosis única de darvadstrocel está constituida por 120 millones de células suministradas en 4 viales. Cada vial contiene 30 millones de células en 6 ml de suspensión. El contenido completo de los 4 viales se debe administrar para el tratamiento de un máximo de dos orificios internos y tres orificios externos. Es decir, que con una dosis de 120 millones de células es posible tratar hasta tres trayectos fistulosos que se abran al área perianal.

Con el fin de garantizar la utilización equitativa, segura y eficiente de estos fármacos en el SNS, así como para poder realizar seguimiento de los pacientes y una evaluación a largo plazo del resultado del tratamiento en la práctica real, se estableció un protocolo farmacoclínico y un registro de monitorización farmacoterapéutica. La recogida de información se lleva a cabo a través del Sistema de Información de Valor Terapéutico de Medicamentos (VALTERMED).

Este informe contiene la información disponible en VALTERMED a fecha 31 de diciembre de 2021.

2. REGISTRO POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS

El protocolo fue puesto en producción en Valtermed en diciembre de 2019. A fecha 31 de diciembre de 2021 existen registrados en VALTERMED 78 pacientes con fístulas perianales complejas en enfermedad de Crohn.

En la figura 1 se recoge el número de pacientes registrados en VALTERMED desglosados por Comunidad Autónoma (CA).

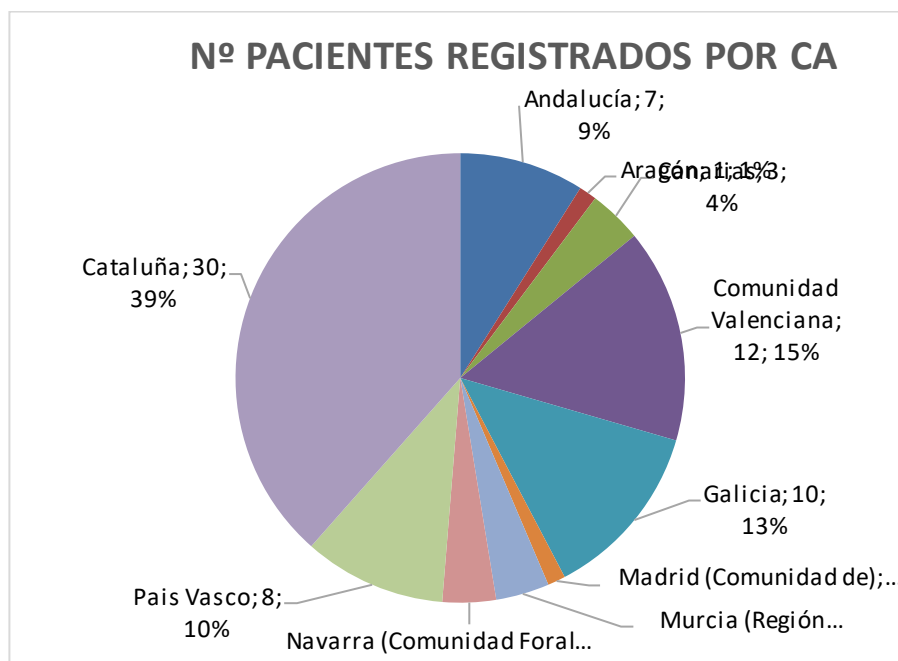


Figura 1. Nº pacientes registrados por CA

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

3. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES REGISTRADOS EN VALTERMED

Están registrados 78 pacientes con fístulas perianales complejas en enfermedad de Crohn para ser tratados con darvadstrocel en VALTERMED. Siendo 37 (47,4%) varones y 41 (52,6%) mujeres. Estos pacientes presentan una media de edad de 41,93 años ($\pm 12,04$) y una mediana de 42 años (mínimo 20, máximo 69).

De acuerdo con el protocolo farmacológico³, los pacientes deben cumplir determinados criterios antes de iniciar el tratamiento, según los datos recogidos en Valtermed, 6 (7,7%) de los 78 pacientes registrados no han completado ninguno de los datos de criterios de inicio.

En la tabla 2 se indica el número de pacientes que cumple cada uno de los criterios de inicio.

³ Protocolo farmacológico del uso de darvadstrocel en el tratamiento de fístulas perianales complejas en enfermedad de Crohn en el SNS. 12/12/2019. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20191212_Protocolo_farmacologico_darvadstrocel.pdf [acceso: 08/05/2022]

Tabla 2. Nº pacientes registrados que cumplen criterios de inicio

Criterios de inicio	Nº pacientes en los que se cumple (% del total de registrados)	Nº pacientes en los que no se cumple (% del total de registrados)	Nº pacientes sin datos (% del total de registrados)
Edad igual a 18 años o más	72 (92%)	0 (0%)	6 (8%)
Buen estado general	72 (92%)	0 (0%)	6 (8%)
Enfermedad de Crohn diagnosticada como mínimo en los 6 meses previos	72 (92%)	0 (0%)	6 (8%)
Enfermedad de Crohn luminal inactiva o leve (CDAI \leq 220)	72 (92%)	0 (0%)	6 (8%)
Fístula perianal compleja	72 (92%)	0 (0%)	6 (8%)
Supuración de la fístula en las últimas 6 semanas	65 (83%)	6 (8%)	7 (9%)
Número de orificios internos \leq 2	72 (92%)	0 (0%)	6 (8%)
Número de orificios externos \leq 3	72 (92%)	0 (0%)	6 (8%)
Fracaso a tratamiento convencional	72 (92%)	0 (0%)	6 (8%)
Fracaso de tratamiento con anti-TNF o intolerancia o contraindicación	71 (91%)	1 (1%)	6 (8%)
Ha recibido tratamiento con células madre de origen mesenquimal	72 (92%)	0 (0%)	6 (8%)

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

4. TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS

Se ha registrado el inicio del tratamiento en 56 pacientes de los 78 registrados (72%). En la figura 2 se muestran las fechas en las que se ha iniciado el tratamiento en cada paciente registrado en Valtemed, en el período diciembre 2019-diciembre 2021.

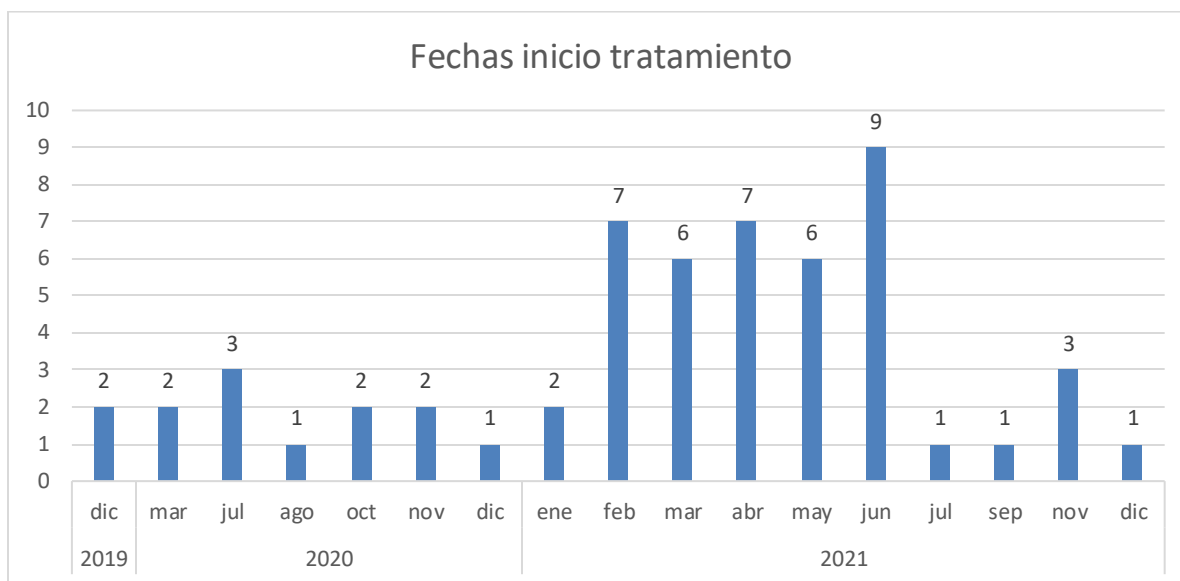


Figura 2. Fechas de inicio de tratamiento por meses

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

Todos los pacientes han recibido una dosis de darvadstrocel. Se dispone de información del número total de orificios tratados en 53 pacientes de los 56 que han iniciado el tratamiento (95%), siendo la media de orificios tratados de 2,43 ($\pm 0,99$) y la mediana de 2 (mínimo 1, máximo 5). De los 3 pacientes restantes (5%) que han iniciado tratamiento no se han recogido datos de nº de orificios tratados. En la tabla 3 se desglosan los datos del número de orificios tratados y número de pacientes.

Tabla 3. Número de orificios tratados y número de pacientes

Nº total de orificios tratados (internos y externos)	Nº de pacientes	% de pacientes del total de administrados
1	9	16%
2	20	36%
3	18	32%
4	4	7%
5	2	4%
Sin especificar	3	5%

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

5. RESULTADOS DEL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

5.1. RESULTADOS DE SEGUIMIENTO A LOS SEIS MESES

Tal como se indica en el protocolo farmacoclínico, se realizará la evaluación de la respuesta a los 6 meses de la administración de darvadstrocel (+/- 15 días).

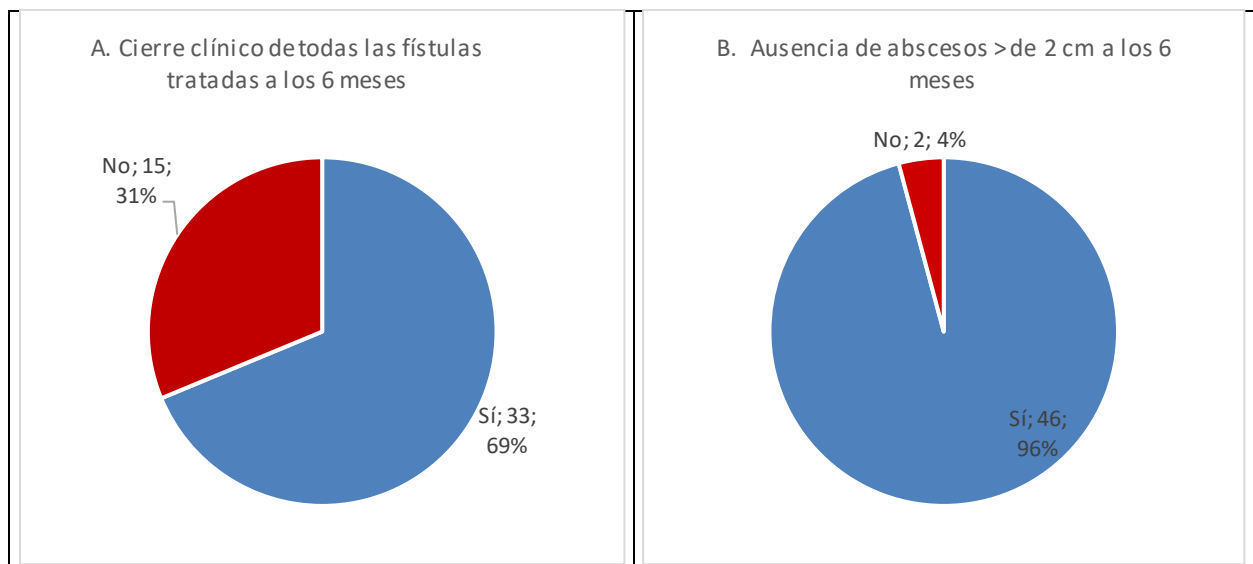
La variable respuesta a evaluar es la remisión combinada, que se define como el cierre clínico de todas las fístulas tratadas (ausencia de secreción a pesar de la compresión digital suave) y la ausencia de abscesos mayores de 2 cm confirmada mediante resonancia magnética con contraste endovenoso de la región perianal.

Las respuestas se recogen en Valtermed bajo los siguientes términos:

- Cierre clínico de todas las fístulas tratadas (con ausencia de secreción a pesar de la compresión digital suave).
- Ausencia de abscesos > de 2 cm (> de 2 cm en al menos dos diámetros, confirmado mediante resonancia magnética).

De los 56 pacientes en los que se ha iniciado el tratamiento con darvadstrocel, se ha medido la respuesta en un 86% (48), en los cuales se han obtenido las siguientes respuestas a los 6 meses:

- En el 69% de los pacientes se ha conseguido el cierre de todas las fístulas (fig. 4 A)
- En el 96% se observa ausencia de abscesos mayores de 2 cm (fig. 4 B)



Figuras 4 A y 4 B. Resultados clínicos de los pacientes a los 6 meses de la administración del tratamiento.

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

El resultado terapéutico objetivo es alcanzar la remisión combinada a los 6 meses de inicio del tratamiento, definiéndose como cierre de todas las fístulas tratadas y ausencia de absceso mayor de 2 cm. Considerando la remisión combinada, 32 pacientes han tenido resultados positivos en ambas mediciones a los 6 meses (67%) (ver figura 5).

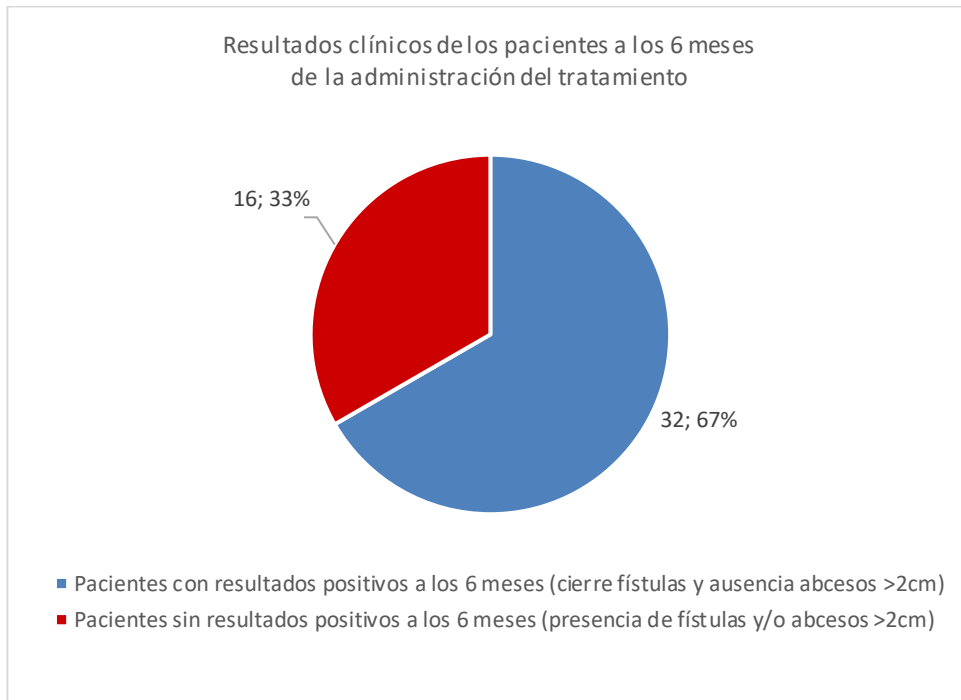


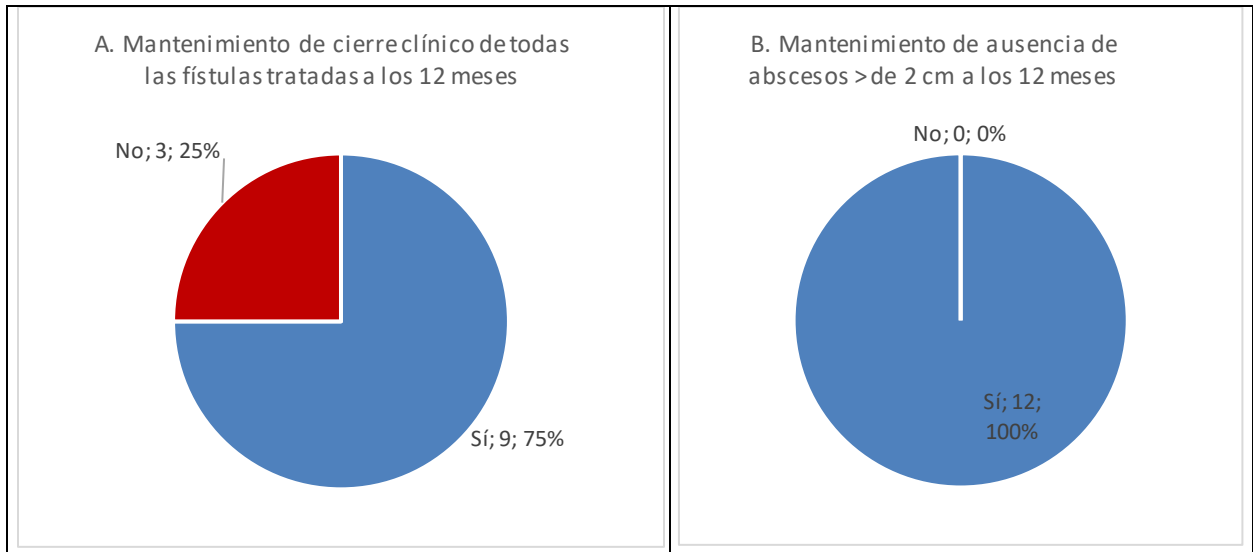
Figura 5. Resultados clínicos de la remisión combinada de los pacientes a los 6 meses de la administración del tratamiento. (N=48)

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

5.2. RESULTADOS DE SEGUIMIENTO A LOS DOCE Y VEINTICUATRO MESES

De manera opcional, en VALTERMED se pueden registrar los datos de los resultados de los pacientes a los 12 meses y a los 24 meses tras la administración del tratamiento. Se consideran resultados positivos aquellos en los que se mantiene la respuesta (cierre clínico de las fístulas tratadas y ausencia de abscesos > de 2 cm).

A los 12 meses la respuesta registrada es de un 21% (12) de los pacientes a los que se ha administrado el tratamiento, en los cuales se han obtenido respuestas recogidas en las figuras 6 A y 6 B.



Figuras 7 A y 7 B. Resultados clínicos de los pacientes a los 12 meses de la administración del tratamiento.

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

Si se analiza el mantenimiento a los 12 meses de la remisión combinada en los 12 pacientes registrados, se observa que se ha alcanzado en 9 pacientes (75%) (ver figura 8).

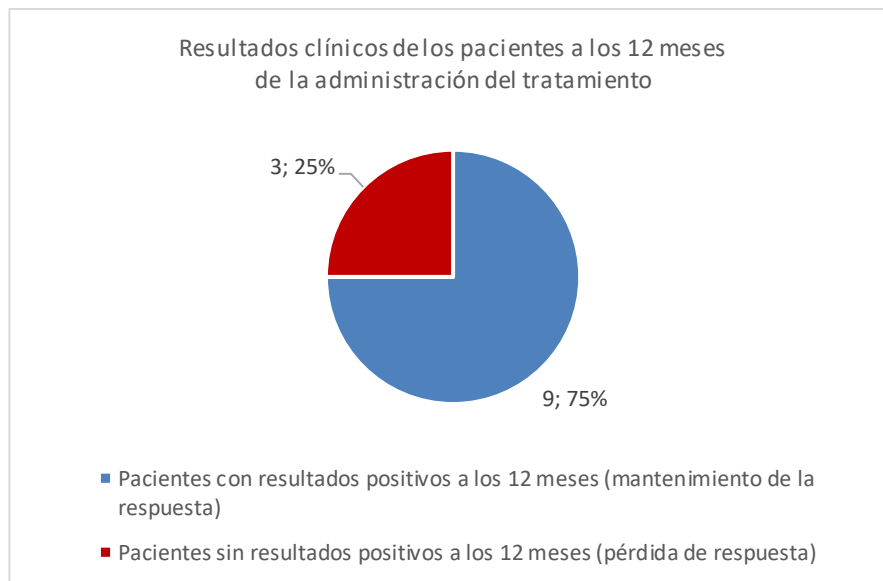


Figura 8. Resultados clínicos del mantenimiento de la remisión combinada de los pacientes a los 12 meses de la administración del tratamiento. (N=12)

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

Aún no se disponen de datos registrados relativos a resultados a los 24 meses del tratamiento.

6. SEGURIDAD

De acuerdo con el protocolo farmacoclínico, los acontecimientos adversos potencialmente relacionados con el tratamiento o con el procedimiento de administración serán registrados siempre que se consideren relevantes. En particular deberán registrarse:

- Sospechas de desarrollo de nueva fístula anal y/o abscesos anales o recidiva de la fístula tratada.
- Aquéllos relacionados con la transmisión de patógenos bacterianos, víricos o fúngicos.
- Otros eventos adversos potencialmente relacionados con darvadstrocel.

De los 56 pacientes que han iniciado tratamiento, se disponen datos registrados relativos a acontecimientos adversos en un 16% (9) de los pacientes, de los cuales 3 han desarrollado una nueva fístula anal y/o abscesos anales o recidiva de la fístula tratada (33%). Ver fig. 9.

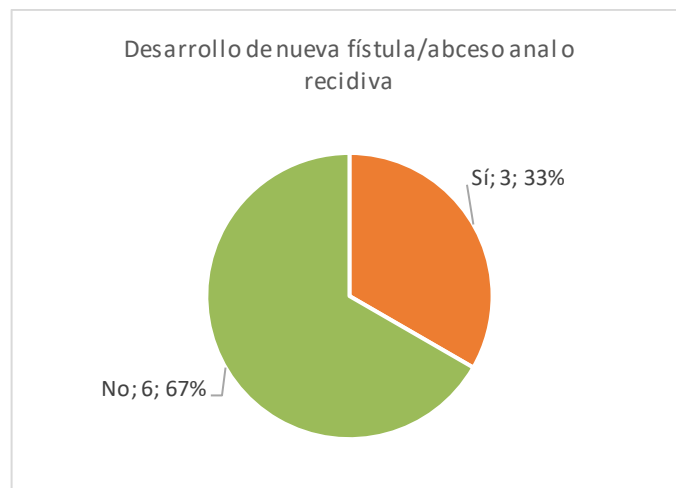


Figura 9. Desarrollo de nueva fístula/absceso anal o recidiva tras la administración. (N=9)

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

En ningún paciente se ha registrado el dato relativo a la transmisión de patógenos bacterianos, víricos o fúngicos y en 1 paciente se ha registrado que ha desarrollado proctalgia.

7. CONCLUSIONES

Con los datos disponibles a fecha de 31 de diciembre de 2021, de los 78 pacientes registrados VALTERMED, el 72% (56) han iniciado tratamiento. La media de edad de los pacientes registrados es de aproximadamente 42 años, siendo el 53% mujeres y el 47% varones. En 38 (71,7%) de 53 pacientes, el número de orificios tratados (internos y externos) fue de 2-3.

En relación con los resultados de **efectividad a los 6 meses**, se disponen de resultados registrados en un 86% (48) de los pacientes que han iniciado el tratamiento, de los cuales un 67% (32) cumple con los criterios de remisión combinada.

Se disponen datos limitados de **efectividad a los 12 meses** del tratamiento (12 pacientes). De estos, 9 (75%) mantienen la remisión combinada y 3 (25%) no. Por el momento no se disponen de datos de seguimiento a 24 meses.

En cuanto a la **seguridad**, se han registrado efectos adversos solamente en un 16% (9) de los pacientes que han iniciado tratamiento. En un 33% (3 de 9) se ha desarrollado una recidiva o nueva fístula o absceso anal.

Por el momento, dada la limitación de datos disponibles y aun siendo de alto interés los resultados que se recogen en este informe, no pueden extraerse conclusiones robustas dado que es necesario disponer de un mayor registro en todos los pacientes que han iniciado tratamiento y, como en todos los estudios, de resultados a más largo plazo.