



**PROTOCOLO FARMACOCÁLÍNICO DEL USO DE
DARVADSTROCEL EN EL TRATAMIENTO DE FÍSTULAS
PERIANALES COMPLEJAS EN ENFERMEDAD DE CROHN
EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD**

Aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia

1212/2019



Expertos que han participado en la elaboración del protocolo (ordenados alfabéticamente por primer apellido):

Rafael Alós Company. Representante de la Asociación Española de Cirujanos (AEC)

Manuel Barreiro de Acosta. Representante del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU)

Ana Belén Beltrán Niclós. Representante de GETECCU

Eduardo García-Granero Ximénez. Representante de la AEC

Ana Gutiérrez Casbas. Representante de GETECCU

Eduardo López Briz. Representante de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

Antonio Luna Alcalá. Representante de la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM)

Jordi Rimola Gibert. Representante de la SERAM

Montserrat Rivero Tirado. Representante de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD)

Belén Ruiz Antorán. Representante de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC)

Isabel Vera Mendoza. Representante de la SEPD

Yamile Zabana Abdo. Representante de GETECCU

Ha participado en el diseño del protocolo para su implementación en VALTERMED: Juan Luis Moreno González. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dirección General de cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia

Coordinado por: Minerva García Fuentes. Subdirección General de Calidad y Medicamentos. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés



ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN.....	4
2.OBJETIVO DE TRATAMIENTO.....	5
3.CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES.....	5
4.CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO CON DARVADSTROCEL.....	8
5. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO.....	8
6. BIBLIOGRAFÍA.....	11



1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica en la que puede verse afectada cualquier parte del tracto gastrointestinal ⁽¹⁾.

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⁽²⁾.

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 ⁽³⁾.

La clasificación clínica más utilizada se basa en la propuesta por la AGA (*American Gastroenterology Association*), que divide las mismas en simples o complejas. Se define fístula compleja como aquella que afecta a ambos esfínteres anales (transesfinteriana alta, extraesfinteriana o supraesfinteriana), puede presentar más de un orificio interno, trayectos secundarios, estenosis anal, colecciones o que fistuliza a órganos adyacentes ^(4,5,6,7).

Su sintomatología incluye dolor, fiebre, descarga fecal, pus y sangrado y se asocian con una alta morbilidad y un impacto muy negativo en la calidad de vida de los pacientes ⁽⁸⁾.

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 ^(3,9).



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^(3,10,11).

2. OBJETIVO DE TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento con darvadstrocel en pacientes con fístulas perianales complejas en EC 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.

3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES^(12, 13)

Se consideran **candidatos a iniciar el tratamiento con darvadstrocel** los pacientes que cumplan todos los criterios siguientes, que deberán ser adecuadamente documentados:

- 1) Edad igual a 18 años o más y buen estado de salud general.
- 2) EC diagnosticada como mínimo en los 6 meses previos de acuerdo con los criterios clínicos, endoscópicos, histológicos y/o radiológicos aceptados.
- 3) EC luminal inactiva o leve, definida por un índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI, por sus siglas en inglés) de 220 o inferior.
- 4) Supuración en las últimas 6 semanas
- 5) Fístula perianal compleja definida como aquella que cumpla con uno o más de los siguientes requisitos:
 - Interesfinteriana alta, transesfinteriana alta, extraesfinteriana o supraesfinteriana
 - Presencia de 2 o más orificios externos
 - Colecciones asociadas



- 6) Presencia de dos orificios internos y tres externos como máximo.
- 7) Ausencia de abscesos o colecciones perianales de más de 2 cm en al menos dos diámetros a menos que éstos se resuelvan en la preparación.
- 8) Haber fracasado a un curso completo y adecuado con tratamiento convencional (entre ellos antibióticos y tratamiento inmunosupresor).
- 9) Haber fracasado a tratamiento anti-TNF para la enfermedad fistulizante o cuando exista intolerancia o contraindicaciones médicas a dicho tratamiento.
- 10) No haber recibido tratamiento previo con células madre de origen mesenquimal.

El cumplimiento de los criterios establecidos en los puntos 3, 4, 5, 6 y 7 deberá ser justificado mediante la realización de las siguientes pruebas:

- Exploración (con anestesia o sedación en quirófano) de la anatomía de la fístula (cantidad de fístulas y orificios existentes), su topografía (extensión y relación con los esfínteres y otros músculos pélvicos), posibles complicaciones asociadas (como abscesos) y si la afectación luminal de la mucosa local es leve o está inactiva.

Además, de acuerdo a las recomendaciones de la ficha técnica, en este momento debe realizarse un curetaje de todos los trayectos de la fístula. En caso de absceso, es necesario realizar incisión, drenaje y colocación de setones (sedales), si corresponde, de acuerdo con la práctica quirúrgica habitual. Antes de programar el tratamiento con darvadstrocel, debe justificarse la ausencia de abscesos de 2 o más cm, puesto que es un criterio de exclusión para el tratamiento.

Según la ficha técnica, esto debe realizarse en las 2-3 semanas antes del día de la administración⁽¹⁴⁾

y

- Resonancia magnética de la región perianal con contraste endovenoso^a

^a En los pacientes cuya situación clínica impida la realización de esta prueba, podría valorarse la realización de otra prueba de imagen que permita descartar la existencia de colecciones con una adecuada precisión diagnóstica de acuerdo a lo establecido en las guías de práctica clínica^(10,15).



No se consideran candidatos al tratamiento los pacientes con alguna de las siguientes situaciones clínicas^b:

- Fístulas rectovaginales
- Estenosis anal o rectal
- Proctitis grave activa, definida como la presencia de úlceras superficiales o profundas (confirmada mediante rectoscopia).
- Estomas derivativos
- Cirugía previa de la fístula activa diferente del drenaje de abscesos y/o la colocación de setones.
- Tratamiento con corticosteroides sistémicos en las 4 semanas previas.
- Presencia o historia previa de cualquier tipo de carcinoma sobre fístula perianal así como de tumores malignos activos.
- Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas.
- Embarazo, lactancia o mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con darvadstrocel.
- Pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.

El tratamiento con darvadstrocel está contraindicado en casos de hipersensibilidad o alergia a la albúmina sérica humana (HSA), medio de Eagle modificado por Dulbecco (Dulbecco's Modified Eagle's Medium, DMEM, que contiene aminoácidos, vitaminas, sales y carbohidratos), al suero bovino u otros materiales de este origen.

Darvadstrocel puede contener pequeñas cantidades de bencilpenicilina y estreptomina, lo cual se debe tener en cuenta en los pacientes con hipersensibilidad conocida a estas clases de antibióticos.

^b Poblaciones excluidas del ensayo clínico pivotal. No se dispone de datos al respecto.



4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO CON DARVADSTROCEL

Darvadstrocel debe ser administrado únicamente por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las fístulas complejas, tras la valoración clínica de la fístula y su estudio por RM (Véase apartado 3. Criterios de selección de pacientes).

Inmediatamente antes de la administración de darvadstrocel, se deben acondicionar los trayectos fistulosos.

Deben seguirse cuidadosamente el método de acondicionamiento y administración descritos en la ficha técnica autorizada⁽¹⁴⁾, así como todas las instrucciones recogidas en los materiales de formación para profesionales sanitarios que forman parte del plan de gestión de riesgos del medicamento y que se encuentran publicados en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios^(16,17,18).

5. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

El/La médico/a que sea responsable del paciente en cada una de las etapas del proceso deberá registrar la siguiente información en VALTERMED.

Datos generales del paciente (se recogerán en VALTERMED antes de iniciar el tratamiento para realizar la evaluación):

- Al menos uno de los siguientes: código SNS, código CIP/CITE, NIF/NIE, tarjeta sanitaria
- NHC:
- Sexo:
- Fecha de nacimiento:
- Datos antropométricos previos a la terapia. Peso (Kg): Altura (cm):

Caracterización de la enfermedad al diagnóstico de la fístula tratable

- Fecha de diagnóstico de la enfermedad de Crohn.
- Índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI)
- Tipo de fístula según clasificación anatómica (interesfinteriana alta, transesfinteriana alta, extraesfinteriana o supraesfinteriana).



- Número de orificios internos
- Número de orificios externos
- Presencia de colecciones asociadas (la presencia de abscesos de más de 2 cm en al menos dos diámetros constituye un criterio de exclusión al tratamiento).
- Fecha de realización de la exploración bajo anestesia del paciente para la caracterización de las fístulas (2-3 semanas antes del día de la administración).
- Fecha de la RM para la caracterización de las fístulas (no más de 4 semanas antes de la administración)
- Fecha de realización de la rectoscopia para descartar la presencia de proctitis grave activa (no más de 4 semanas antes de la administración).

Tratamientos previos

- Farmacológicos (antibióticos, inmunosupresores y anti TNF)
- Cirugías previas de la fístula activa

Administración de darvadstrocel

- Fecha de recepción en el hospital:
- Fecha de administración:
- Dosis administrada:
- Número de orificios externos e internos tratados:
- No se realizó la administración. Especificar causa:

Evaluación a los 6 meses post-administración de:

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.

- **Deberán registrarse los siguientes resultados clínicos a los 6 meses (+/- 15 días) tras la administración de darvadstrocel, respectivamente (campos obligatorios):**
 1. Cierre clínico de fístulas tratadas a los 6 meses



-sí/no

2. Ausencia de abscesos (mayores de 2 cm en al menos dos diámetros, determinado por RM) a los 6 meses

-sí/no

- **De manera opcional, a los 12 meses y, posteriormente, a los 24 meses, se registrarán los siguientes datos:**

1. Cierre clínico de fístulas tratadas

-mantenimiento de la respuesta a los 12 meses: sí/no

-mantenimiento de la respuesta a los 24 meses: sí/no

2. Ausencia de abscesos (mayores de 2 cm en al menos dos diámetros, determinado por RM)

-mantenimiento de la respuesta a los 12 meses: sí/no

-mantenimiento de la respuesta a los 24 meses: sí/no

Seguridad

Darvadstrocel es un medicamento sujeto a seguimiento adicional. Deben seguirse todas las obligaciones legales en materia de monitorización de la seguridad, incluyendo la notificación de las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV): www.notificaram.es

El registro de reacciones adversas en VALTERMED no exime de la obligación de su notificación a través del SEFV de acuerdo a lo establecido en la legislación vigente ⁽¹⁹⁾.

A los efectos del presente protocolo, 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 (especificar):



6. BIBLIOGRAFÍA

1. Maroto N; Enfermedad Perianal. En Gomollón F, Gassull MA, Hinojosa J (Editores). Enfermedad Inflamatoria Intestinal; 4ª edición. Madrid. 2018: pp 355-365
2. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-44.
3. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. 2019. *Journal of Crohn's and Colitis*, jjz187, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz187>
4. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 465-483.
5. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*, 2017; 14(11): 652–664. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.104>
6. Informe de posicionamiento terapéutico de Darvadstrocel (Alofisel®) en el tratamiento de fístulas perianales complejas en enfermedad de Crohn. IPT, 50/2019. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-darvadstrocel-Alofisel.pdf?x87103> [Acceso 11/12/2019].
7. Ong EM, Ghazi LJ, Schwartz DA, Mortelé KJ. Guidelines for imaging of Crohn's perianal fistulizing disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(4):731-6. doi: 10.1097/MIB.0000000000000367.
8. Aguilera-Castro L, Ferre-Aracil C, Garcia-Garcia de Paredes A, Rodriguez de-Santiago E, Lopez-Sanroman A. Management of complex perianal Crohn's disease. *Ann Gastroenterol*. 2017;30:33–44.
9. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, Zmora O, Luglio G et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohn'ss Colitis*. 2018;12:1–16.
10. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 13, Issue 2, February 2019, Pages 144–164K, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113>.
11. Gallego JC, Echarri A. Role of magnetic resonance imaging in the management of



- perianal Crohn's disease. Insights Imaging (2018) 9:47–58
12. EMA. European Public Assessment Report Alofisel. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004258/human_med_002222.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [Acceso 20/09/2019].
 13. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31203-X.
 14. Ficha técnica autorizada Alofisel. Información disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171261001/FT_1171261001.pdf [Acceso 20/09/2019].
 15. American College of Radiology. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media. Version 10.3.2018. Información disponible en: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf [Acceso 11/12/2019].
 16. Alofisel[®] (darvadstrocel). Forma de administración. Guía para cirujanos. Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) noviembre 2018. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/1251> [Acceso 10/12/2019]
 17. Alofisel[®] (darvadstrocel). Instrucciones sobre la adecuada recepción y conservación del medicamento. Guía para farmacéuticos. Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) noviembre 2018. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/1252> [Acceso 10/12/2019]
 18. Alofisel[®] (darvadstrocel). Información para profesionales sanitarios en relación con la posibilidad de contaminación microbiana del medicamento. Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) octubre 2019. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/1691> [Acceso 10/12/2019].
 19. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Boletín Oficial del Estado núm. 179, de 27 de julio de 2013.