

Taotluse number 1353 „Crohni tõve keerukate perianaalsete fistulite ravi darvadstrotseeliga, 1 ravikord“

1. Palun esitage viiteid ravijuhenditele, kus on käsitletud perianaalsete fistulite ravi darvadstrotseeliga.

2019. aastal lisati darvadstrotseel (allogeensed rasvkoest pärinevad tüvirakud) Euroopa Crohni tõve ja haavandilise koliidi organisatsiooni (ECCO) Crohni tõve kirurgilise ravi juhendisse (1). Darvadstrotseeli kasutamist käsitletakse juhendi punktis 1.7., milles rõhutatakse, et darvadstrotseel on keerukate perianaalsete fistulite efektiivseks ravivõimaluseks.

Võrdluses kirurgilise ravi teiste võimalustega on darvadstrotseeli tõendus põhise tase hinnatud kõige kõrgemaks (EL2). Kõigil ülejäänud ravijuhendis kirjeldatud kirurgilistele ravimeetoditel on tõendus põhise tase kas EL3 (fistuli kork) või EL4 (fibriinliim, fistuli sisemise ava katmine limaskestalapiga, fistuli trakti ligeerimine). Seega on darvadstrotseel käesoleval ajal ECCO juhistes kõrgeima tõendus põhise tasemega keerukate perianaalsete fistulite kirurgilise ravi meetod.

Kuna ECCO juhises on aluseks paljudele teistele ravijuhistele (sh riiklikele ravijuhistele), siis on 2020. aastal oodata darvadstrotseeli lülitamist ka teistesse ravijuhistesse.

| Tõendus-põhisuse tase | Kirjeldus |
|------------------------------|---|
| EL1 | Tõendid süstemaatilistest ülevaatest või randomiseeritud kontrollitud uuringute meta-analüüsist või kolmest või enamast kõrge kvaliteediga randomiseeritud kontrollitud kliinilisest uuringust, millel on sarnased tulemused. |
| EL2 | Tõendid vähemalt ühest hästikavandatud randomiseeritud kontrollitud uuringust (näiteks ulatuslik mitmes keskuses läbi viidud uuring). |
| EL3 | Tõendid hästikavandatud randomiseerimata kontrollitud uuringutest. |
| EL4 | Tõendid hästikavandatud juhtumikontrolli uuring või kohordiuuring. |

2. Palun esitage uuemaid efektiivsuse andmeid darvadstrotseeli kasutamise kohta perianaalsete fistulite ravis.

2019. aastal avaldati ADMIRE-CD uuringu 104. nädala järelkontrolli andmed (European Colorectal Congress 2019). Allolevas tabelis on esitatud lisaks ADMIRE-CD 24. ja 52.nädala tulemustele ka 104. nädala tulemused kliinilise remissiooni osas (kõigi algtasemel dreeninud fistulite sulgumine):

| Alofisel + parim toetav ravi; n/N (%) | kontrollrühm (parim toetav ravi); n/N (%) | |
|---------------------------------------|---|--------------|
| 24.nädal (mITT populatsioon)(2) | 57/103 (55%) | 43/101 (43%) |
| 52.nädal (mITT populatsioon)(3) | 61/103 (59%) | 42/101 (42%) |
| 104.nädal(4) | 14/25 (56%) | 6/15 (40%) |

andmetest selgub, et patsientide osakaal, kellel saavutati kliiniline remissioon (või kellel remissioon püsis), oli kahe aasta vältel võrdlemisi stabiilne. Vastavalt vahemikus 55-59% darvadstrotseeli rühmas ja 40-43% platseeborühmas. Ohutuse osas ei ilmnenu 104. nädalaks uusi ohutusprobleeme. Seega patsientidel, kellel saavutatakse ravitulemus, on see püsiv.

INSPECT retrospektiivse uuringu (*A retrospective chart review study evaluating the longer-term effectiveness of darvadstrocel in Patients who Completed ADMIRE-CD*) andmete avaldamist on oodata 2020.aasta märtsis.

Oluliseks on ka äsja publitseeritud andmed darvadstrotseeli efektiivsuse ja ohutuse kohta perianaalsete fistulite ravis (5). Uuringus hinnati 21 patsiendi, kes said darvadstrotseel ravi aastail 2012-2014, ravitulemust neljandal ravijärgsel aastal. Jälgimisuuringust selgus, et ühelgi patsiendil ei esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid, sh kasvajaid. Samuti ei olnud ühelgi patsiendil antiHLA antikehad määratavad ei 24 nädalat ega ka 4 aastat ravijärgselt.

Neljandal ravijärgsel aastal olid kõigil patsientidel esimeses kohordis fistulid sulgunud püsivalt, teises kohordis oli püsivalt sulgunud 63% fistulitest ja kolmandas kohordis oli sulgunud püsivalt 43% fistulitest. Patsientidel, kellel perianaalsed fistulid olid sulgunud 4. nädalalaks, püsisid fistulid sulgununa ka neljandal ravijärgsel aastal. Patsientidel, kellel fistulid püsisid, olid MRI uuringul fistuli traktid oluliselt väiksemad. Autorid järeldasid, et darvadstrotseel ravi perianaalsete fistulite on pikajaliselt efektiivne ja ka ohutu.