



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister voor Medische Zorg
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland
Afdeling Zorg

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

2017056242

Datum 19 december 2017
Betreft Standpunt autologe hematopoietische stamceltransplantatie bij
therapierefractaire Morbus Crohn

Onze referentie
2017056242

Bijlage
Standpunt autologe
hematopoietische
stamceltransplantatie
bij terapierefractaire
Morbus Crohn

Geachte heer Bruins,

Bij deze brief treft u ons standpunt aan over autologe hematopoietische stamceltransplantatie bij terapierefractaire Morbus Crohn.

Ter toelichting hierbij merken wij het volgende op. Sinds 1 januari 2012 bestaat de mogelijkheid om interventies die niet voldoen aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet. De voorwaarde bestaat uit de eis dat binnen een bepaalde periode gegevens over de effectiviteit van de interventie worden verzameld. Per 1 januari 2014 heeft de voormalige minister van VWS voor een periode van vier jaar autologe hematopoietische stamceltransplantatie (AHSCT) voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van terapierefractaire M. Crohn. Omdat de periode van voorwaardelijke toelating (VT) voor deze interventie per 1 januari aanstaande afloopt, heeft het Zorginstituut beoordeelt of AHSCT bij terapierefractaire M. Crohn voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Uit de systematische review van de literatuur blijkt dat de effectiviteit en veiligheid van AHSCT bij terapierefractaire M. Crohn in slechts één RCT zijn onderzocht. Omdat de studie die aan de voorwaardelijke toelating (VT) was gekoppeld een niet-vergelijkende studie betreft, hebben wij de data uit het VT-onderzoek alleen gebruikt om te beoordelen of deze de data uit de gerandomiseerde studie (al dan niet) ondersteunen. De beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' berust dus primair op de resultaten van de RCT.

Uit de beoordeling blijkt dat AHSCT waarschijnlijk leidt tot een klinisch relevante verbetering van zowel de klinische en endoscopische ziekteactiviteit, maar voor een deel van de patiënten blijft het gebruik van corticosteroïden noodzakelijk. Daarnaast leidt AHSCT waarschijnlijk niet tot een klinisch relevante verbetering van de ziekte gerelateerde kwaliteit van leven en is de kans op een serious adverse event (SAE) en adverse event (AE) bij AHSCT aanzienlijk, namelijk (bijna) twee keer zo hoog als wanneer patiënten met de standaardbehandeling behandeld worden. Met andere woorden, op slechts twee van de vier gunstige cruciale uitkomstmaten worden klinisch relevante effecten behaald. De ongunstige

effecten zijn ernstig en komen veel voor. De positieve effecten wegen niet op tegen de ongunstige effecten. Vanwege deze ongunstige balans concludeert het Zorginstituut dat AHSCT bij therapierefractaire M. Crohn niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

De consequentie van het vervallen van de voorwaardelijke toelating tot het basispakket en ons standpunt is dat de behandeling per 1 januari 2018 niet langer ten laste van de basisverzekering vergoed mag worden.

Voor verdere informatie over het standpunt verwijzen wij u naar de bijlage bij deze brief.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
19 december 2017

Onze referentie
2017056242



Autologe hematopoietische stamceltransplantatie bij therapierefractaire Morbus Crohn

Datum	19 december 2017
Status	Definitief

Colofon

Volgnummer	2017040694 [zaaknummer 2013097021]
Contactpersoon	Drs. L. Sicking Dr. I. de Groot Mevr. J. Heymans, arts beleid en advies ^{KNMG} , MPH Mevr. mr. P.C. Staal
Sector	Zorg, programma Pakket

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—7
1.1	Aanleiding—7
1.2	Centrale Vraag—7
2	Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—9
2.1	De procedure in vogelvlucht—9
2.1.1	Beoordeling geneeskundige zorg—9
2.1.2	Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'—9
2.1.3	Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?—10
3	Voorwaardelijke toelating van autologe hematopoietische stamceltransplantatie—11
3.1	Voorwaardelijke toelating tot het basispakket Zvw—11
3.2	Voorwaardelijke toelating autologe hematopoietische stamceltransplantatie—11
4	Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'—13
4.1	Achtergrondinformatie aandoening waarvoor interventie wordt ingezet—13
4.1.1	Beschrijving aandoening—13
4.1.2	(Patho)fysiologie en risicofactoren—13
4.1.3	(Spontaan) Beloop en ernst aandoening—14
4.1.4	Klachten en ziektelast—15
4.1.5	Prevalentie en incidentie—15
4.1.6	Diagnose—16
4.1.7	Standaardbehandeling—16
4.1.8	Beschrijving van de te beoordelen interventie—17
4.1.8.1	Werkingsmechanisme AHSCT—18
4.1.8.2	Bijwerkingen AHSCT—18
4.1.8.3	Positionering AHSCT in het behandeltraject—18
4.2	Richtlijnen—19
4.3	Beoordelingsstappen—20
4.4	Zoeken en selecteren van evidence/informatie—20
4.4.1	Scoping—21
4.4.2	PICOT en passend onderzoeksprofiel—21
4.4.3	Meetinstrumenten en minimaal vereist klinisch relevant verschil in uitkomst—23
4.4.4	Zoekstrategie en selectie relevante informatie—25
4.4.4.1	Zoekstrategie—25
4.4.4.2	Resultaten literatuursearch —25
4.4.4.3	Resultaten standpunten andere organisaties—26
4.4.4.4	Resultaten lopende klinische studies—26
4.5	Kenmerken van de studies—26
4.6	Risk of Bias—27
4.7	Resultaten en toepassen GRADE methode—28
4.7.1	Toepassing GRADE-methode: Cruciale uitkomstmaten—28
4.7.1.1	Klinische ziekteactiviteit (CDAI en/of HBS)—29
4.7.1.2	Endoscopische ziekteactiviteit (SES-CD en/of CDEIS)—31
4.7.1.3	Geen corticosteroïden gebruik —32
4.7.1.4	Ziekte gerelateerde kwaliteit van leven (IBDQ)—33

4.7.1.5	Complicaties: SAE en AE—34
4.7.2	Belangrijke uitkomstmaten—43
4.7.2.1	Algemene kwaliteit van leven—43
4.7.2.2	Calprotectine in feces—44
4.7.2.3	Blijvende remissie ('volledige genezing')—44
5	Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—47
5.1	Bespreking relevante aspecten—47
5.2	Eindconclusie—49
6	Beoordelingsproces en standpunt—51
6.1	Raadpleging partijen—51
6.2	Reacties conceptstandpunt—51
6.3	Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)—52
6.4	Standpunt Zorginstituut Nederland—52
7	Consequenties voor de praktijk—53
7.1	Ingangsdatum standpunt—53
7.2	Implementatie standpunt—53
7.3	Zorgactiviteiten en aanspraakcode—53
7.4	Financiële paragraaf—54
7.5	Evaluatie en monitoring—54
	Referenties—55
	Bijlage 1 – Relevante wet- en regelgeving—59
	Bijlage 2 – Zoekstrategie search—61
	Bijlage 3 – Overzicht kenmerken geïnccludeerde studies—63
	Bijlage 4 – Baselinekenmerken geïnccludeerde studies—67
	Bijlage 5 – Standpunten en richtlijnen andere organisaties—69
	Bijlage 6 – Lopende studies—71
	Bijlage 7 – Reacties partijen op conceptstandpunt—75
	Bijlage 8 – Manuscript VT studie: autologous stem cell transplantation in refractory Crohn's disease—79

Samenvatting

Sinds 1 januari 2012 heeft de minister van VWS de mogelijkheid om interventies die niet voldoen aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet. De voorwaarde bestaat uit de eis dat binnen een bepaalde periode gegevens over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de interventie worden verzameld. Dit betekent voor verzekerden dat zij de zorg uitsluitend vergoed krijgen vanuit de basisverzekering als zij deelnemen aan onderzoek dat aan de voorwaardelijke toelating is gekoppeld.

Per 1 januari 2014 heeft de minister van VWS voor een periode van 4 jaar autologe hematopoïetische stamceltransplantatie (AHSCT) voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van therapierefractaire M. Crohn. Omdat de periode van voorwaardelijke toelating voor deze interventie bijna afloopt, beoordeelt het Zorginstituut of AHSCT bij therapierefractaire M. Crohn voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Therapierefractaire M. Crohn is een ernstige variant van de ziekte van Crohn, waar bij de patiënten geen medicamenteuze therapie meer effectief is en een chirurgische darmresectie geen optie meer is door het risico op het kortedarmsyndroom. AHSCT is een nieuwe behandelstrategie voor patiënten met therapierefractaire M. Crohn. Het betreft een zeer belastende therapie waarbij stamcellen uit het bloed van de patiënt geoogst worden en na een conditioneringskuur de patiënt zijn eigen stamcellen weer terugkrijgt.

Uit de systematische review van de literatuur blijkt dat de effectiviteit en veiligheid van AHSCT bij therapierefractaire M. Crohn in slechts één RCT zijn onderzocht. Omdat de studie die aan de voorwaardelijke toelating (VT) was gekoppeld een niet-vergelijkende studie betreft, zijn de data uit het VT-onderzoek alleen gebruikt om te beoordelen of deze de data uit de gerandomiseerde studie (al dan niet) ondersteunen. De beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' berust dus primair op de resultaten van de RCT. AHSCT zou moeten leiden tot het verbeteren van zowel de klinische als endoscopische ziekteactiviteit zonder dat de patiënten corticosteroïden hebben gebruik in de laatste 3-6 maanden. Ook moet AHSCT leiden tot een verbetering van de (ziekte gerelateerde) kwaliteit van leven.

Uit de beoordeling blijkt dat AHSCT waarschijnlijk leidt tot een klinisch relevante verbetering van zowel de klinische en endoscopische ziekteactiviteit, maar voor een deel van de patiënten blijft het gebruik van corticosteroïden noodzakelijk. Daarnaast leidt AHSCT waarschijnlijk niet tot een klinisch relevante verbetering van de ziekte gerelateerde kwaliteit van leven en is de kans op een serious adverse event (SAE) en adverse event (AE) bij AHSCT aanzienlijk, namelijk (bijna) twee keer zo hoog als wanneer patiënten met de standaardbehandeling behandeld worden. Met andere woorden, op slechts twee van de vier gunstige cruciale uitkomstmaten worden klinisch relevante effecten behaald. De ongunstige effecten zijn ernstig en komen veel voor. De positieve effecten wegen niet op tegen de ongunstige effecten. Vanwege deze ongunstige balans concludeert het Zorginstituut dat AHSCT bij therapierefractaire M. Crohn niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

De consequentie van het vervallen van de voorwaardelijke toelating tot het basispakket en ons standpunt is dat de behandeling per 1 januari 2018 niet langer ten laste van de basisverzekering vergoed mag worden.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Sinds 1 januari 2012 heeft de minister van VWS de mogelijkheid om interventies die niet voldoen aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet. De voorwaarde bestaat uit de eis dat binnen een bepaalde periode gegevens over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de interventie worden verzameld. Dit betekent voor verzekerden dat zij de zorg uitsluitend vergoed krijgen vanuit de basisverzekering als zij deelnemen aan onderzoek dat aan de voorwaardelijke toelating is gekoppeld.

Per 1 januari 2014 heeft de minister van VWS autologe hematopoietische stamceltransplantatie voor de behandeling van patiënten met therapierefractaire Morbus Crohn (M. Crohn) voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor een periode van vier jaar (dus tot 1 januari 2018). De aanleiding om hiertoe te besluiten was als volgt: het toepassen van autologe hematopoietische stamceltransplantatie bij therapierefractaire M. Crohn voldeed nog niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Echter, het CVZ¹ achtte dit onderwerp, vanwege de hoge ziektelast, maatschappelijk relevant en verwachtte dat de meerwaarde wat betreft de effectiviteit en kosteneffectiviteit hoog zou zijn. Daarom was autologe hematopoietische stamceltransplantatie voor de behandeling van therapierefractaire M. Crohn voorgesteld voor voorwaardelijke toelating. De minister van VWS heeft ons advies destijds overgenomen.

1.2 Centrale Vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of autologe hematopoietische stamceltransplantatie voor de behandeling van patiënten met therapierefractaire M. Crohn² voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk', en daarmee of deze behandeling bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet valt.

¹ Het CVZ is de voorganger van Zorginstituut Nederland.

² Therapierefractaire M. Crohn = Patiënten met de ziekte van Crohn, waarbij geen enkele medicamenteuze therapie (nog) effectief is en een chirurgische darmresectie geen optie (meer) is door het risico op het kortedarmsyndroom.

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

Een wettelijke taak van het Zorginstituut is om – op eigen initiatief of op verzoek – op basis van de regelgeving te verduidelijken of zorg al dan niet tot het te verzekeren basispakket van de Zorgverzekeringswet behoort. Het maken van deze standpunten noemen wij 'duiding van zorg'.

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de interventie te scharen is onder de omschrijving van geneeskundige zorg. Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Voor de relevante wet- en regelgeving zie bijlage 1.

2.1 De procedure in vogelvlucht

2.1.1 *Beoordeling geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de interventie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie 'zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden'? Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het er om welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. M.a.w: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied.³

Toetsing aan het plegen te bieden-criterium speelt in de beoordeling in de regel een ondergeschikte rol, omdat meestal duidelijk is resp. buiten twijfel staat dat de te beoordelen interventie tot het domein van één van de in de in het Bzv benoemde beroepsgroepen behoort. Ook bij de beoordeling die in dit rapport aan bod komt, is dat het geval.

2.1.2 *Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'*

Het draait in dit geval om de vraag of de interventie voldoet aan het andere vereiste, namelijk of het zorg is conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Kan de interventie bij de betreffende indicatie(s) als effectief worden beschouwd?

Om dit te bepalen gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de 'netto-toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

Onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2015).⁴

³ Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

⁴ <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zini-www/actueel/nieuws/2015/zorginstituut-actualiseert-beoordelingskader-%E2%80%98stand-wetenschap-en-praktijk%E2%80%99/zorginstituut-actualiseert-beoordelingskader-%E2%80%98stand-wetenschap-en-praktijk%E2%80%99/zini%3ADocument/1501-beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk/Beoordeling+stand+van+de+wetenschap+en+praktijk.pdf>

2.1.3

Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.⁵

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft ons instituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessmentvraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van ons instituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die naar zijn inzicht een rol in de assessment spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

⁵ Zo nodig – afhankelijk van de te beoordelen interventie – zullen wij ook (koepels van) geneesmiddelen- en hulpmiddelenfabrikanten bij de beoordeling betrekken.

3 Voorwaardelijke toelating van autologe hematopoïetische stamceltransplantatie

3.1 Voorwaardelijke toelating tot het basispakket Zvw

Bij een voorwaardelijke toelating van zorg tot het basispakket van de Zvw hebben we de unieke situatie dat de zorg wel – tijdelijk – tot de basisverzekering behoort zonder dat er voldoende bewijs voor de effectiviteit beschikbaar is (dus zonder dat voldaan is aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'). De tijdelijke toelating moet ertoe leiden dat er (snel) een gefundeerd oordeel gevormd kan worden over de effectiviteit en dus over de instroom in het pakket.

Een interventie die volgens de beoordeling van het Zorginstituut niet conform 'de stand van de wetenschap en praktijk' is, kan wel als veelbelovend worden beschouwd en een potentiële relevante meerwaarde hebben wat betreft de (kosten)effectiviteit ten opzichte van de bestaande, wel vergoede zorg.

Als een veelbelovende interventie niet vergoed wordt uit het basispakket kan dit belemmerend werken voor het doen van onderzoek, waardoor instroom in het basispakket vertraging oploopt. Dit kan later nadelig blijken voor verzekerden als het gaat om zorg die mogelijk veelbelovend is.

Vanaf 1 januari 2012 heeft de minister van VWS op grond van artikel 2.1, lid 5 Bzv de bevoegdheid om geneeskundige zorg die niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' voldoet, maar wel veelbelovend lijkt, toch tijdelijk toe te laten tot het verzekerde pakket, onder de voorwaarde dat gegevens verzameld worden over de (kosten)effectiviteit van die zorg. Dit betekent voor verzekerden dat zij de zorg uitsluitend vergoed krijgen vanuit de basisverzekering als zij deelnemen aan het onderzoek dat aan de voorwaardelijke toelating is gekoppeld. Het onderzoek dient in staat te zijn om gegevens te leveren die tot een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk' kunnen leiden.

Aan het eind van het voorwaardelijke toelatingstraject formuleert het Zorginstituut een nieuw standpunt volgens het in paragraaf 2.1 genoemde beoordelingskader. Bij positieve resp. negatieve resultaten stroomt de zorg definitief in resp. uit het basispakket en kunnen de richtlijnen al naar gelang de resultaten worden aangepast.

3.2 Voorwaardelijke toelating autologe hematopoïetische stamceltransplantatie

De minister van VWS heeft per 1 januari 2014 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket: de behandeling van therapierefractaire M. Crohn met toepassing van autologe hematopoïetische stamceltransplantatie. De overwegingen om destijds deze interventie bij therapierefractaire M. Crohn voorwaardelijk toe te laten waren de volgende: de therapie voldeed niet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk', maar werd wel aangemerkt als maatschappelijk relevant vanwege de hoge ziektelast en de verwachte meerwaarde wat betreft de effectiviteit en kosteneffectiviteit. In de periode van de beoordeling van dit voorwaardelijke toelatingstraject liep er een internationale RCT (ASTIC trial), waarvan de tussentijdse resultaten op diverse congressen gepresenteerd waren en gunstig leken te zijn. In de VT-studie (observationale voor-na studie) zou voor een minder zwaar stamceltransplantatie-regime worden gekozen, wat tot minder bijwerkingen zou leiden. Bovendien zou er ook specifiek onderzoek worden gedaan naar de kosteneffectiviteit van deze interventie.

Onder de betrokken partijen was er aanvankelijk veel discussie over het studiedesign van de VT-studie, een niet-vergelijkende voor-na studie. Men vond het studiedesign uiteindelijk toch acceptabel omdat het aantal patiënten dat in Nederland in aanmerking zou komen voor deze studie zeer laag was (maximaal 5 patiënten per jaar), waardoor een RCT in Nederland niet haalbaar leek. Naar de mening van de betrokken partijen was het nog geen uitgemaakte zaak of het voorwaardelijk toegelaten onderzoek voldoende gegevens zou kunnen opleveren waarmee een (volledig) oordeel gevormd zou kunnen worden over 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Dit zou ook gedeeltelijk afhangen van de resultaten van de internationale RCT (zie 3.2).⁶

Wat betreft de kostenprognose werd netto kostenreductie verwacht, omdat de verwachting was dat de behandeling zou resulteren in blijvende ziekteremissie.

De voorwaardelijke toelating van autologe hematopoietische stamceltransplantatie bij therapierefractaire M. Crohn loopt tot 1 januari 2018. Verder behoort de zorg alleen tot het basispakket voor zover de verzekerde deelneemt aan het volgende onderzoek:

- a. Hoofdonderzoek naar de effectiviteit van de zorg dat door ZonMw wordt gefinancierd, en
- b. Aanvullend landelijk observationeel onderzoek naar de zorg dat in samenwerking met het hoofdonderzoek wordt opgezet en verricht indien:
 - 1. De verzekerde, behoudens de zorginhoudelijke criteria, niet voldoet aan de criteria voor deelname aan het hoofdonderzoek,
 - 2. De verzekerde niet heeft deelgenomen aan het hoofdonderzoek en de inclusie voor dat hoofdonderzoek is beëindigd.

De voorwaardelijke toelating en de daarbij gestelde voorwaarden zijn opgenomen in artikel 2.2 van de Rzv.

Op 1 juli 2017 heeft de onderzoeksgroep de resultaten van het Nederlandse (kosten-)effectiviteitsonderzoek opgeleverd betreffende deze voorwaardelijk toegelaten interventie. De resultaten zijn geanalyseerd en in manuscriptvorm aangeleverd (zie bijlage 8). Deze gegevens zullen betrokken worden bij het beoordelen of autologe hematopoietische stamceltransplantatie bij therapierefractaire M. Crohn voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

⁶ Ondanks dat er al een internationale RCT liep, werd er o.a. ook voor deze aanvullende VT studie gekozen, zodat er gegevens verzameld konden worden die toegespitst waren op de Nederlandse situatie.

4 Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'

4.1 Achtergrondinformatie aandoening waarvoor interventie wordt ingezet

4.1.1 Beschrijving aandoening

De ziekte van Crohn (Morbus Crohn) is een chronische inflammatoire darmziekte (IBD), die gekenmerkt wordt door ontstekingen die overal in het maag-darmkanaal kunnen voorkomen (van mond tot anus). De ontstekingsreacties zijn het meest frequent gelokaliseerd in het ileum en colon (40%), gevolgd door de ziekte alleen in het ileum (30%) en alleen in het colon (25%).^{7,8,9} Perianale afwijkingen zoals fistels, fissuren, skintags en abcessen worden regelmatig geconstateerd, maar het rectum is vaak niet aangedaan. Tevens kan overal in de darm littekenvorming optreden, waardoor het lumen van het maag-darmkanaal vernauwd (stenose of stricturing).¹⁰ Het beginstadium van de ziekte verloopt zeer specifiek. Pas na verloop van tijd ontstaat het karakteristieke beeld van de ziekte van Crohn: een verdikte darmwand met een vernauwd lumen, waarbij de ontstekingen discontinue verdeeld zijn en zieke en gezonde darmsegmenten elkaar afwisselen.¹¹

Een klein deel van de patiënten (ongeveer 10%) heeft te maken met een zeer ernstige variant van de ziekte van Crohn, namelijk therapierefractaire M. Crohn. Bij deze patiënten kan de ziekte van Crohn niet gecontroleerd worden met behulp van de standaardbehandeling: geen enkele medicamenteuze therapie is (nog) effectief en een chirurgische darmresectie is geen optie (meer) door het risico op het kortedarmsyndroom (voor standaardbehandeling zie 4.1.7).^{12,13,14}

Voor de ziekte van Crohn is er een classificatiesysteem (Montréal-classificatie). Hiermee kan er onderscheid gemaakt worden tussen 3 fenotypes van de ziekte van Crohn: ontstekingsziekte (B1), stenoserende ziekte (B2) en penetrerende ziekte (B3). Bij alle fenotypes kan er ook sprake zijn van perianale ziekte (+p).¹⁵

4.1.2 (Patho)fysiologie en risicofactoren

Verondersteld wordt dat de ziekte van Crohn een immuungemedieerde ziekte is, die veroorzaakt wordt door een overdreven agressieve respons van het immuunsysteem op de commensale darmbacteriën. Er zijn aanwijzingen dat de over-actieve immuunrespons cellulair gedreven is en aberrante T-cellen hierbij betrokken zijn.^{16,17,18,19}

⁷ Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen. 2008, Haarlem.

⁸ Zorginstituut Nederland. GVS beoordeling adalimumab (Humira®). Diemen, 2007.

⁹ EMA. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's disease. London, 2016.

¹⁰ Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen. 2008, Haarlem.

¹¹ Zorginstituut Nederland. GVS beoordeling adalimumab (Humira®) Diemen, 2007.

¹² Baumgart DC & Sandborn WJ. Crohn's disease. Lancet. 2012; 380:1590-1605.

¹³ Hawkey CJ, Allez M, Clark MM, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn Disease: A randomized clinical trial. JAMA. 2015; 314: 2524-34.

¹⁴ Snowden JA, Ansari A, Sachchithanatham S, et al. Autologous stem cell transplantation in severe treatment-resistant Crohn's disease: long-term follow-up of UK patients treated on compassionate basis. G J Med. 2014; 107: 871-877.

¹⁵ Werkgroep Modernisering Richtlijn IBD voor Volwassenen. Handleiding Behandeling IBD 2014-2015. 2015. Geraadpleegd in mei 2017 via: <https://www.crohn-colitis.nl/wp-content/uploads/2016/09/Modernisering-IBD-richtlijn-volwassenen-2009.pdf>

¹⁶ Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen. 2008, Haarlem.

¹⁷ Hommes DW, Duivestijn M, Zelinkova Z, et al. Long-term follow-up of autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe refractory Crohn's disease. JCC. 2011; 5: 543-549.

¹⁸ Kashyap A & Forman SJ. Autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma resulting in long-term remission of coincidental Crohn's disease. British Journal of Haematology. 1998; 103: 651-652.

¹⁹ Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Refractory Crohn's Disease. Gastroenterology. 2005; 128:552-563.

Ondanks dat de etiologie van de ziekte van Crohn niet exact bekend is, wordt er gedacht dat deze een multifactorieel karakter heeft. Zo zijn er aanwijzingen dat zowel genetische als omgevingsfactoren de ziekte van Crohn kunnen veroorzaken. Met betrekking tot de genetische factoren is er aangetoond dat deze polygenetisch van aard zijn en zijn verscheidene genetische variaties aantoonbaar geassocieerd met de ziekte. Zo lijkt een drietal mutaties in het NOD2/Card 15 gen geassocieerd te zijn met een specifiek fenotype van de ziekte van Crohn.²⁰ Tevens zijn verschillende omgevingsfactoren geassocieerd met de ziekte van Crohn. Van de omgevingsfactoren is roken de belangrijkste risicofactor. Enerzijds is roken een risicofactor voor het ontwikkelen van de ziekte van Crohn, anderzijds zorgt roken voor het optreden van opvlammingen bij patiënten met de ziekte van Crohn. Daarnaast kan een familie-anamnese richtinggevend zijn, omdat bij patiënten met de ziekte van Crohn een verhoogde frequentie bij familieleden kan voorkomen. Andere omgevingsfactoren waarvan verondersteld wordt dat deze voor een verhoogd risico zouden kunnen zorgen zijn onder andere: overmatige hygiëne, orale anticonceptie, dieet en een appendectomie in de voorgeschiedenis.^{21,22}

4.1.3

(Spontaan) Beloop en ernst aandoening

De ziekte van Crohn is een chronische aandoening. Het beloop van de ziekte wordt gekenmerkt door exacerbaties en remissie: fases van rust worden afgewisseld met perioden waarin de ziekteactiviteit opvlamt.^{23,24} Daarnaast kan de ernst van de ziekte variëren van mild tot zeer ernstig. Bij sommige patiënten heeft de ziekte van Crohn een mild en intermitterend karakter, andere patiënten hebben te maken met een ernstige vorm en continue ziekteactiviteit.²⁵

Vooraf bij patiënten met therapierefractaire M. Crohn gaat de ziekte van Crohn gepaard met een aanzienlijke morbiditeit. Naast ernstige gastro-intestinale complicaties (zoals fistels, abscessen, herhaaldelijke chirurgie en kortedarmsyndroom etc.) kunnen patiënten ook ernstige extra-intestinale complicaties ervaren, zoals oogontstekingen, huidziektes, artritis en hepatobiliaire complicaties. Daarnaast is bij patiënten met de ziekte van Crohn het risico op het krijgen van een colorectaal carcinoom licht verhoogd, ervaren de patiënten een lagere kwaliteit van leven, en heeft de ziekte een belangrijke impact op het sociale en professionele leven van de patiënt. De ziekte van Crohn leidt bijvoorbeeld tot een lagere arbeidsparticipatie en arbeidsongeschiktheid.^{26,27}

Ondanks dat er weinig data beschikbaar zijn met betrekking tot de mortaliteit, is het duidelijk dat de ziekte van Crohn gepaard gaat met verhoogde mortaliteit. De mortaliteit bij de ziekte van Crohn wordt geschat op 6%. Echter, het is aannemelijk dat de mortaliteit bij patiënten met ernstige en therapierefractaire M. Crohn hoger is. Craig et al., 2003 schat de mortaliteit bij patiënten met ernstige en therapierefractaire M. Crohn op ongeveer 10%.^{28,29,30}

²⁰ Patiënten met genetische variaties in het NOD2/CARD 15 gen hebben vaker ileum lokalisaties en stenose vorming in aangedane darmsegmenten.

²¹ Ruiz MA, Kaiser RL, Faria MAG. Remission of refractory Crohn's disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. Rev Bras Hematol Hemoter. 2015; 37: 136-139.

²² Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen. 2008, Haarlem.

²³ Snowden JA, Saccardi R, Allez M, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune disease: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplantation. 2012; 47: 770-790.

²⁴ Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen. 2008, Haarlem.

²⁵ Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Refractory Crohn's Disease. Gastroenterology. 2005; 128:552-563.

²⁶ Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen. 2008, Haarlem.

²⁷ Hommes DW & Lacey PN. HSCT for Crohn's disease: work in progress or a bridge too far? Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2016; 13:128-30.

²⁸ Craig RM, Traynor A, Oyama Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for severe Crohn's disease. Bone Marrow Transplantation. 2003; 32: S57-S59.

4.1.4 *Klachten en ziektelast*

Bij de ziekte van Crohn zijn alle lagen van de wand van het maag-darmkanaal bij de ontstekingsreactie betrokken, evenals het mesenterium en de regionale lymfeklieren. De manifestatie van de ziekte is daarom heterogeen en de klachten zijn afhankelijk van de anatomische locatie en de ernst van de ziekte. Echter, de meeste patiënten hebben de volgende klachten: diarree met of zonder bloedverlies, chronische pijn in de onderbuik, subacute pijn in de rechteronderbuik meestal met defecatie veranderingen (toegenomen frequentie, brijige consistentie, bloed of pusbijmenging), gewichtsverlies, malaise klachten, onverklaarbare anemie en koorts.^{31,32,33,34}

De ernst van een specifieke aandoening (ziektelast) kan bepaald worden met de disability weights van de WHO. Hiermee wordt de ernst van een aandoening weergegeven op een schaal tussen de 0 en 1, waarbij 0 staat voor geen ziektelast en 1 een hoge ziektelast (1=equivalent aan sterfte). De disability weight voor de ziekte van Crohn is: 0.225.³⁵ Echter, het is aannemelijk dat de disability weight voor patiënten met therapierefractaire M. Crohn aanzienlijk hoger is, omdat deze patiënten te maken hebben met een ernstige variant van de ziekte van Crohn.

4.1.5 *Prevalentie en incidentie*

De laatste jaren is het aantal patiënten met de ziekte van Crohn gestegen. De oorzaak hiervan is onbekend. In Nederland wordt de prevalentie van de ziekte van Crohn geschat op 20/40 per 100.000.^{36,37} De incidentie van de ziekte van Crohn in Europese landen wordt geschat op 6-8.5 per 100.000 per jaar.³⁸ Het lijkt dat de ziekte van Crohn meer voorkomt in stedelijke gebieden dan in landelijke gebieden en ook lijkt de prevalentie hoger in hogere socio-economische klassen.³⁹ Met betrekking tot de prevalentie en incidentie van therapierefractaire M. Crohn zijn er geen gegevens beschikbaar.

De ziekte van Crohn kan bij alle leeftijden optreden, maar de incidentie is hoger in de jongere populatie. Bij 25-30% van de patiënten presenteert de ziekte zich al op de kinderleeftijd of voor het 18^e levensjaar. Tevens is er geen duidelijk verschil in het optreden van de ziekte bij mannen of vrouwen.^{40,41}

²⁹ Burt RK, Traynor A, Oyama Y, et al. High-dose immune suppression and autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn disease. *The American Society of Hematology*. 2003; 101: 2064-66.

³⁰ Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen. 2008, Haarlem.

³¹ Zorginstituut Nederland. GVS beoordeling adalimumab (Humara®). Diemen, 2007.

³² Ruiz MA, Kaiser RL, Faria MAG. Remission of refractory Crohn's disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015; 37: 136-139.

³³ EMA. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's disease. London, 2016.

³⁴ Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen. 2008, Haarlem.

³⁵ World Health Organisation. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000 – 2011. 2013. Geraadpleegd in mei 2017 via http://www.who.int/healthinfo/statistics/GlobalDALYmethods_2000_2011.pdf?ua=1

³⁶ Aanvraag VT2014: Autologe stamceltransplantaties bij therapierefractaire patiënten met de ziekte van Crohn. Dossiernummer: 80-83700-98-14508.

³⁷ In Nederland lijden meer dan 35.000 patiënten aan de ziekte van Crohn.

³⁸ EMA. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's disease. London, 2016.

³⁹ World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Inflammatory Bowel Disease. 2015. Milwaukee.

⁴⁰ EMA. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's disease. London, 2016.

⁴¹ Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen. 2008, Haarlem.

4.1.6

Diagnose

De ziekte van Crohn is een klinische diagnose. De diagnose berust op een specifieke combinatie van klinische bevindingen en uitkomsten van biochemisch, radiologisch, endoscopisch en histopathologisch onderzoek. Naast het stellen van de diagnose, is het ook noodzakelijk om de uitgebreidheid en ernst van de ziekte in kaart te brengen.^{42,43}

Om de diagnose 'ziekte van Crohn' te stellen is een ileocoloscopie met histopathologisch onderzoek van bipten de gouden standaard. Bij patiënten met de ziekte van Crohn bij wie de diagnose met behulp van een ileocoloscopie is vastgesteld, is aanvullend dunne darm onderzoek aangewezen om de uitgebreidheid van de ziekte vast te stellen. Daarnaast, kan een aanvullend dunne darm onderzoek aangewezen zijn als bij de endoscopie het terminale ileum niet werd bereikt of als er verdenkingen zijn op ziekte lokalisaties in de dunne darm. Voor aanvullend dunne darm onderzoek zijn verschillende technieken beschikbaar en de keuze hangt af van de lokale beschikbaarheid, de mate van ongerief voor de patiënt en de expertise van de onderzoeker. Ook de stralingsbelasting moet hierbij worden meegenomen. Veelal gaat de voorkeur uit naar een MRI en eventueel een echografie.⁴⁴ Aan het einde van het diagnostische traject moet een classificerende diagnose worden vastgelegd. Deze diagnose kan gesteld worden met behulp van de Montréal-classificatie (zie ook 4.1.1.).^{45,46}

4.1.7

Standaardbehandeling

Er bestaat geen curatieve behandeling voor de ziekte van Crohn. Het doel van de (standaard)behandeling is om de ziekte in remissie te brengen⁴⁷ en deze vervolgens in remissie te houden. De standaardbehandeling bestaat uit een conventionele medicamenteuze step-up therapie die zo nodig wordt aangevuld met chirurgische darmresecties. Het is de bedoeling dat zoveel mogelijk corticosteroïd sparend wordt behandeld en darmresecties zo veel mogelijk worden voorkomen.^{48,49}

Bij de medicamenteuze step-up therapie wordt er begonnen met geneesmiddelen met relatief milde bijwerkingen, waarna – als deze onvoldoende helpen – wordt overgegaan op de volgende categorie sterkere medicijnen, die meestal ook een forser bijwerkingenprofiel hebben. De step-up benadering wordt via corticosteroïden, immunosuppressiva en ten slotte biologicals gehanteerd.⁵⁰ Corticosteroïden worden toegepast voor remissie-inductie en immunosuppressiva als onderhoudsbehandeling. Biologicals kunnen in beide fasen van de behandeling worden gebruikt. Naast de respons op eerdere medicatie, is de keus voor een

⁴² Bodegraven van AA, Everdingen van JJE, Dijkstra G, et al. Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen'. I. Diagnostiek en behandeling. NED TIJDSCHR GENEESKD. 2010; 154: A1899.

⁴³ Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen. 2008, Haarlem.

⁴⁴ Er zijn meerdere indicaties om tijdens het ziektebeloop het beeldvormend onderzoek te herhalen. De belangrijkste indicaties zijn: 1) evaluatie van ziekteactiviteit en uitgebreidheid, 2) inspecteren op coloncarcinoom bij patiënten met lang bestaande ziekte van Crohn in het colon.

⁴⁵ Bodegraven van AA, Everdingen van JJE, Dijkstra G, et al. Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen'. I. Diagnostiek en behandeling. NED TIJDSCHR GENEESKD. 2010; 154: A1899.

⁴⁶ Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen. 2008, Haarlem.

⁴⁷ Het in remissie brengen van de ziekte van Crohn wil zeggen het herstel van buikklachten en een ongestoord ontlastingspatroon en het verdwijnen van eventueel rectaal bloedverlies.

⁴⁸ Bodegraven van AA, Everdingen van JJE, Dijkstra G, et al. Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen'. I. Diagnostiek en behandeling. NED TIJDSCHR GENEESKD. 2010; 154: A1899.

⁴⁹ Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen. 2008, Haarlem.

⁵⁰ De volgende biologicals zijn momenteel geregistreerd infliximab, adalimumab, vedolizumab en ustekinumab. Bron: EMA. European public assessments reports. Geraadpleegd in mei 2017 via:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Crohn&searchType=ti&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics

bepaald geneesmiddel ook afhankelijk van de locatie, uitgebreidheid en ernst van de ontsteking en het verwachte beloop van de ziekte. Als de medicamenteuze behandeling niet of onvoldoende aanslaat, is een chirurgische darmresectie aangewezen.^{51,52,53,54}

De langdurige behandeling met immuno-onderdrukkende medicijnen kan potentiële risico's hebben. Tevens is de kans dat na een operatie opnieuw ziekteactiviteit optreedt aanzienlijk en kan het meermaals opereren van de darm leiden tot het kortedarmsyndroom. Uiteindelijk is het mogelijk dat een deel van de patiënten therapierefractair is. Deze patiënten reageren niet of onvoldoende op de beschikbare medicijnen of kunnen de medicijnen niet verdragen vanwege de forse bijwerkingen én een chirurgische darmresectie is geen optie meer vanwege het risico op het kortedarmsyndroom. Voor deze patiënten zijn er geen (effectieve) behandelingen meer beschikbaar en deze patiënten zijn dus 'uitbehandeld'. Het is onduidelijk hoeveel patiënten in Nederland dit betreft.^{55,56,57}

4.1.8

Beschrijving van de te beoordelen interventie

In de afgelopen jaren is er veel onderzoek gedaan naar nieuwe behandelstrategieën voor de behandeling van therapierefractaire M. Crohn. Er wordt verondersteld dat een autologe hematopoietische stamceltransplantatie (vanaf nu AHSCT) de ziekteactiviteit bij patiënten met therapierefractaire M. Crohn zou kunnen verbeteren.

AHSCT betreft een (zeer) belastende therapie waarbij stamcellen uit het bloed van de patiënt geogst worden en na een conditioneringskuur de patiënt zijn eigen stamcellen weer terug krijgt. Een AHSCT is doorgaans een éénmalige behandeling en bestaat uit verschillende fases^{58,59,60}:

- 1 **Mobilisatie van hematopoietische stamcellen:** In deze fase worden hematopoietische stamcellen van het beenmerg naar het perifere bloed gemobiliseerd. Om de hematopoietische stamcellen uit het beenmerg te mobiliseren wordt er meestal gebruik gemaakt van een lage dosis cyclofosfamide⁶¹ en granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF).⁶²

⁵¹ Patiënten met de ziekte van Crohn hebben een grote kans dat zij chirurgisch behandeld moeten worden. Ongeveer 80% van de patiënten wordt eenmalig geopereerd en ongeveer 50% van de patiënten wordt twee keer geopereerd. Een chirurgische interventie in de vorm van een darmresectie kan ook ingezet worden bij onbehandelbare bloeding uit de darm, als er een vernauwing van de darm is ontstaan door littekenweefsel of als er complicaties van de ontsteking zijn opgetreden zoals een abces, buikvliesontsteking of gecompliceerde fistelvorming (NVMML richtlijn, 2009).

⁵² Farmacotherapeutisch kompas. Adalimumab. Geraadpleegd in mei 2017 via:

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/adalimumab>

⁵³ Bodegraven van AA, Everdingen van JJE, Dijkstra G, et al. Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen'. I. Diagnostiek en behandeling. NED TIJDSCHR GENEESKD. 2010; 154: A1899.

⁵⁴ Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen. 2008, Haarlem.

⁵⁵ Snowden JA, Saccardi R, Allez M, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune disease: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplantation. 2012; 47: 770-790.

⁵⁶ Bodegraven van AA, Everdingen van JJE, Dijkstra G, et al. Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen'. I. Diagnostiek en behandeling. NED TIJDSCHR GENEESKD. 2010; 154: A1899.

⁵⁷ Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen. 2008, Haarlem.

⁵⁸ Arruda LCM, Clave E, Moins-Teisserenc H, et al. Resetting the immune response after autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. Curr Res Transl Med. 2016.

⁵⁹ Duijvestein M, Brink van den GR, Hommes DW. Stem cells as potential novel therapeutic strategy for inflammatory bowel disease. JCC. 2008; 2: 99-106.

⁶⁰ Snowden JA, Saccardi R, Allez M, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune disease: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplantation. 2012; 47: 770-790.

⁶¹ Cyclofosfamide is een cytostaticum die de celgroei remt, doordat het ervoor zorgt dat cellen niet meer kunnen delen. Op deze manier remt cyclofosfamide de groei van kankercellen en onderdrukt zij de groei van B- en T-cellen, waardoor de werking van het immuunsysteem sterk wordt onderdrukt.

⁶² G-CSF is een glycoproteïne die het beenmerg stimuleert om granulocyten en stamcellen te produceren en deze vervolgens los te laten in het bloed. G-CSF wordt vaak in combinatie met chemotherapie gebruikt, omdat G-CSF ziekte opvlammingen kan veroorzaken.

- 2 *Aferese van hematopoietische stamcellen*: In deze fase worden de hematopoietische stamcellen uit het bloed van de patiënt gefilterd, terwijl de rest van het bloed weer aan de patiënt wordt teruggegeven.⁶³
- 3 *Conditioneringsfase*: In deze fase wordt de patiënt behandeld met (een hoge dosis) chemotherapie.⁶⁴ De conditioneringsfase is bedoeld om ruimte te maken voor de nieuwe stamcellen en het afweersysteem uit te schakelen.
- 4 *Infusie van eerder verzamelde autologe hematopoietische stamcellen*: In deze fase krijgt de patiënt de stamcellen die in fase 1 en 2 verzameld zijn, terug.

4.1.8.1

Werkingsmechanisme AHSCT

Ondanks dat het werkingsmechanisme van AHSCT niet exact bekend is, berust de rationale van AHSCT op het resetten van het immuunsysteem, waardoor er verwacht wordt dat een tolerant auto-immuunsysteem ontstaat. Door in de conditioneringsfase een hoge dosis chemotherapie toe te dienen, wordt er gedacht dat het immuunsysteem wordt uitgeschakeld en aberrante t-cellen worden verwijderd. Vervolgens worden de nieuwe stamcellen terug gegeven, waardoor er mogelijk een nieuw naief t-cel repertoire ontstaat. Men veronderstelt dat er hierdoor een nieuw en tolerant immuunsysteem ontstaat die niet een overdreven agressieve respons op de commensale darmbacteriën induceert. Met andere woorden, men verwacht dat het huidige immuunsysteem wordt uitgeroeid en vervangen wordt met een nieuw repertoire aan immuuncellen, waardoor een passende en auto-tolerante immuunregulatie en response wordt ingesteld, de autoreactiviteit van het immuunsysteem afneemt en de ziekteactiviteit verbeterd.^{65,66,67,68}

4.1.8.2

Bijwerkingen AHSCT

Een AHSCT is door de (hoge dosis) immuno-ablatie een intensieve behandeling met verschillende risico's en complicaties, die gepaard kan gaan met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Voor AHSCT bij auto-immuunziektes is een procedure gerelateerde mortaliteit van 9% gevonden.⁶⁹ Maar, door de uitgebreide ervaring die is opgebouwd met AHSCT wordt de procedure steeds veiliger. Daarnaast is het zo dat deze behandeling gezien moet worden als een laatste redmiddel bij ernstige gevallen van de ziekte van Crohn, die niet reageren op de medicamenteuze therapie en waarbij een chirurgische darmresectie geen optie meer is. In deze groep patiënten wordt verwacht dat AHSCT verbetering van de ziekteactiviteit zou kunnen bewerkstelligen. De grote mogelijke voordelen die uitbehandelde patiënten bij de verbetering van de ziekteactiviteit zouden kunnen ervaren, zou de ernstige risico's en bijwerkingen van AHSCT en de gerelateerde mortaliteit aanvaardbaar kunnen maken.

4.1.8.3

Positionering AHSCT in het behandeltraject

AHSCT is een mogelijke behandeling voor patiënten met therapierefractaire M. Crohn. Deze ingrijpende behandeling zal de laatste stap zijn in het behandelarsenaal en alléén ingezet worden wanneer de conventionele medicamenteuze step-up behandeling niet aanslaat én een chirurgische

⁶³ De aferese kan gepaard gaan met of zonder een CD34+ selectie. CD34+ cellen zijn hematopoietische stamcellen die kunnen differentiëren in alle type bloedcellen inclusief myeloïde en lymfoïde voorlopercellen.

⁶⁴ Vaak wordt een combinatie van cyclofosfamide, anti-thymocyte globuline en fludarabine of andere chemotherapieën met of zonder de toevoeging van monoklonale antistoffen gebruikt.

⁶⁵ Hawkey CJ. Hematopoietic stem cell transplantation in Crohn's Disease: State-of-the-art-treatment. Dig Dis. 2017; 35:107-114.

⁶⁶ Snowden JA, Saccardi R, Allez M, et al. Hematopoietic SCT in severe autoimmune disease: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplantation. 2012; 47: 770-790.

⁶⁷ Duijvestein M, Brink van den GR, Hommes DW. Stem cells as potential novel therapeutic strategy for inflammatory bowel disease. JCC. 2008; 2: 99-106.

⁶⁸ Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Refractory Crohn's Disease. Gastroenterology. 2005; 128:552-563.

⁶⁹ Hommes DW, Duijvestein M, Zelinkova Z, et al. Long-term follow-up of autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe refractory Crohn's disease. JCC. 2011; 5: 543-549.

darmresectie geen optie (meer) is. Daarnaast geldt dat indien nieuwe medicijnen voor de ziekte van Crohn op de markt komen (bijv. nieuwe biologicals), de patiënten eerst behandeld moeten worden met deze medicijnen alvorens overgegaan mag worden op AHSCT. In Nederland zal het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor AHSCT beperkt blijven tot hooguit 5 patiënten per jaar.

In verband met de intensiteit van AHSCT, zou deze behandeling alleen ingezet moeten worden wanneer deze behandeling daadwerkelijk leidt tot duidelijke grote gunstige effecten, waardoor de gunstige effecten in verhouding staan tot de ongunstige effecten. In eerste instantie werd er verwacht dat AHSCT zou leiden tot blijvende remissie van de ziekteactiviteit, waarbij blijvende remissie werd gedefinieerd als remissie van zowel de klinische en endoscopische ziekteactiviteit zonder actief behandeld te worden met medicijnen voor de ziekte van Crohn. Maar na verloop van tijd begon men te twifelen of dit desbetreffende doel überhaupt haalbaar is bij patiënten met langdurige therapierefractaire M. Crohn. Deze patiëntengroep heeft namelijk te maken met aanzienlijke intestinale schade die veroorzaakt is door de verschillende darmresecties die in het verleden zijn uitgevoerd. Hierdoor blijven deze patiënten o.a. pijn, diarree en een hoge ontlastingsfrequentie ervaren, zelfs als de ziekte in remissie is.⁷⁰ Daarnaast is er bij patiënten met therapierefractaire M. Crohn sprake van een 'rug-tegen-de-muur situatie', aangezien geen andere behandelingen voor deze patiënten beschikbaar zijn en bovendien het gangbare medicatiebeleid bij deze patiëntengroep niet tot klinische en/of endoscopische verbetering leidt.

4.2 Richtlijnen

Nationaal

In de Nederlandse richtlijn 'Richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen'⁷¹ en de 'Handleiding behandeling IBD: 2014-2015'⁷² is AHSCT niet opgenomen als een behandeloptie bij therapierefractaire M. Crohn.

Internationaal

In de volgende internationale richtlijnen is AHSCT niet opgenomen als een behandeloptie bij therapierefractaire M. Crohn:

- British Society of Gastroenterology⁷³ (BSG);
- Gastroenterological Society of Australia⁷⁴ (GESA);
- National Institute for Health and Care Excellence⁷⁵ (NICE);
- American College of Gastroenterology⁷⁶ (ACG);
- World Gastroenterology Organisation⁷⁷;
- Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Disease⁷⁸.

⁷⁰ Mahmmoud N, Fidder H, Oldenburg B. Autologous stem cell transplantation in refractory Crohn's disease.

Eindrapport VT-onderzoek. Nog niet gepubliceerd (zie bijlage 8).

⁷¹ Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen. 2009, Haarlem.

⁷² Werkgroep Modernisering Richtlijn IBD voor Volwassenen. Handleiding Behandeling IBD 2014-2015. 2015. Geraadpleegd in mei 2017 via: <https://www.crohn-colitis.nl/wp-content/uploads/2016/09/Modernisering-IBD-richtlijn-volwassenen-2009.pdf>

⁷³ Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2011; doi:10.1136/gut.2010.224154.

⁷⁴ GESA. Inflammatory Bowel Disease (IBD). 2013, Victoria.

⁷⁵ NICE. Crohn's disease: management. 2012, London.

⁷⁶ Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, et al. Management of Crohn's Disease in Adults. Am J Gastroenterol. 2009; doi:10.1038/ajg.2008.168.

⁷⁷ World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Inflammatory Bowel Disease. 2015. Milwaukee.

⁷⁸ Brazilian study group of inflammatory bowel diseases. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. Arq Gastroenterol. 2010; 47(3):313-25.

In de richtlijn van de European Crohn's and Colitis Organisation⁷⁹ (ECCO) is AHSCT wel opgenomen, maar wordt er gesteld dat er (momenteel) onvoldoende bewijs is om het gebruik van AHSCT bij de ziekte van Crohn te rechtvaardigen.⁸⁰ Echter, er wordt ook gesteld dat verbeteringen in het behandelprotocol ertoe zouden kunnen leiden, dat deze behandeling een gepaste behandeling wordt voor patiënten met ultrarefractaire M. Crohn, bij wie de mogelijke behandelopties minimaal zijn.⁸¹ De European Group for Blood and Marrow Transplantation⁸² (EBMT) heeft AHSCT als een mogelijke 'last resort' behandeling opgenomen voor patiënten met actieve ziekte van Crohn, die refractair zijn voor de huidig beschikbare behandelingen. In de richtlijn wordt gesteld dat AHSCT o.a. overwogen zou kunnen worden (may be considered) voor patiënten met een actieve vorm van de ziekte van Crohn (ziekte activiteit moet vastgesteld zijn met endoscopie of CT scan), die refractair zijn voor immunosuppressiva en biologicals en waarbij een chirurgische darmresectie geen optie is. Tevens zou de interventie geïndiceerd kunnen zijn voor patiënten met uitgebreide ziekteactiviteit waarbij chirurgie zou kunnen leiden tot het kortedarmsyndroom of patiënten met refractaire darmziekte en perianale laesies, waarbij een coloprotectomie met een definitieve stoma niet gewild is door de patiënt. De bewijskracht van deze aanbeveling is echter (zeer) laag (bewijskracht niveau 3) en gebaseerd op meningen van gerespecteerde autoriteiten op basis van klinische ervaringen of beschrijvende studies of verslagen van een expertcommissie.

4.3 Beoordelingsstappen

Voor de beoordeling volgen wij de stappen die het werken volgens de principes van EBM kent, te weten:

- Zoeken en selecteren van evidence/informatie (zie onderdeel 4.4);
- Beoordelen en graderen kwaliteit van het bewijs (zie onderdeel 4.6; 4.7);
- Vaststellen eindbeoordeling (zie onderdeel 5).

4.4 Zoeken en selecteren van evidence/informatie

Het gaat ons om het bepalen van de relatieve effectiviteit van een interventie: in welke mate draagt de (nieuwe) interventie bij aan het met de interventie beoogde doel in vergelijking met datgene wat in de praktijk al aan medische zorg voor de betreffende aandoening wordt geboden? Een gebruikelijk hulpmiddel om te zoeken naar informatie die relevant is voor een dergelijke beoordeling, is om te werken aan de hand van de zogenoemde PICO(T)-vragen. Deze vragen bewerkstelligen een precieze omschrijving/definiëring van de:

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = de interventie waarmee wordt vergeleken (controle-interventie);
- Outcome = de relevante uitkomstmaten.

Verder zoeken wij informatie over resp. die relevant is voor:

- Het minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst;
- De minimaal vereiste follow-up periode. Dit aspect - 'time' - wordt ook wel aan de zoekopdracht toegevoegd: PICO(T).
- Het bepalen van het zogenoemde 'passend onderzoeksprofiel'.

⁷⁹ Gomollon F, Dignass A, Annesse V, et al. 3rd European Evidence-base consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: part 1: diagnosis and medical management. JCC. 2017; 3-25.

⁸⁰ De ECCO stelt dat er case series en reports zijn die de suggestie wekken dat AHSCT een effectieve therapie is bij therapierefractaire M. Crohn. Maar ook stellen ze dat in een complexe RCT er geen significant effect werd gevonden en de therapie gepaard ging met significante toxiciteit.

⁸¹ Deze conclusie werd onder andere gebaseerd op de resultaten uit de Astic trial (Hawkey et al., 2015).

⁸² Snowden JA, Saccardi R, Allez M, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune disease: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplantation. 2012; 47: 770-790.

4.4.1

Scoping

We hebben een concept PICOT voorgelegd aan relevante partijen (zie paragraaf 6.1). Na de scoping bleek dat partijen slechts enkele aanvullingen op de PICOT hadden en op geleide hiervan werd een definitieve PICOT opgesteld. Deze wordt weergegeven in de paragrafen 4.4.2 t/m 4.4.3. Vervolgens hebben we een systematische review uitgevoerd naar de effectiviteit van AHSCT bij therapierefractaire M. Crohn.

4.4.2

PICOT en passend onderzoeksprofiel⁸³

P = patients	Volwassen patiënten met therapierefractaire Morbus Crohn. Definitie therapierefractaire Morbus Crohn: geen enkele medicamenteuze therapie is (nog) effectief en een chirurgische darmresectie is geen optie (meer) door het risico op kortedarmsyndroom.⁸⁴
I = intervention	Autologe hematopoietische stamceltransplantatie (AHSCT).
C = comparator	Standaard behandeling: conventionele step-up medicamenteuze therapie zo nodig aangevuld met chirurgische darmresecties. ⁸⁵
O = outcome	<u>Cruciaal:</u> - Klinische ziekteactiviteit gemeten met de Crohn's Disease Activity Index (CDAI) en / of Harvey Bradshaw Score (HBS). - Endoscopische ziekteactiviteit gemeten met de Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) en / of Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS).⁸⁶ - Corticosteroïden gebruik. - Ziekte gerelateerde kwaliteit van leven gemeten met de Inflammatory Bowel Disease Quality of Life Questionnaire (IBDQ). - Complicaties (van de behandeling): SAE en AE.⁸⁷ <u>Belangrijk:</u> - Algemene kwaliteit van leven gemeten met de SF-36 en/of EQ5D. - Calprotectine gemeten in de feces van de patiënt, die bij aanvang van de behandeling een verhoogd feces calprotectine had.

⁸³ De PICOT in deze beoordeling wijkt af van de PICOT in de VT studie, aangezien de PICOT in dit standpunt opgesteld is voor een beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk'. In deze beoordeling beoordelen we niet alleen het VT onderzoek, maar alle evidence die momenteel beschikbaar is.

⁸⁴ Baumgart & Sandborn, 2012; Duijvestein et al., 2008; Hawkey et al., 2015.

⁸⁵ NVMDL. Richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen. 2009. Geraadpleegd in mei 2017 via: <http://www.icc-ibd.com/upload/files/IBD-volwassenen-definitief-november-2009.pdf>

⁸⁶ Indien bij patiënten de endoscopische score lastig of niet beoordeeld kan worden (door bijv. de lokalisatie van de ziekte), kan er ook een MRI van de dunne darm worden verricht. De uitslag van de MRI vervangt dan de SES-CD of CDEIS score.

⁸⁷ SAE: all adverse events or reactions with or without a causal relationship to treatment that resulted in death, was life-threatening, required hospitalization or prolongation of existing hospitalization, or resulted in persistent or significant disability or incapacity. AE: An adverse event is any untoward medical occurrence in a clinical trial subject to whom an intervention or medicinal product has been administered, including occurrences which are not necessarily caused by or related to that product or intervention. This includes abnormal laboratory findings, symptoms, or disease temporally associated with the use of medicinal product / intervention, whether or not considered related to the medicinal product / intervention. Bron: Hawkey et al., 2015.

	- Blijvende remissie ('volledige genezing')⁸⁸: samengestelde uitkomstmaat van 3 componenten. 1) CDAI $\leq$ 150 voor ten minste 3 maanden; En: 2) Geen actieve behandeling (corticosteroïden, immunosuppressieve medicijnen en biologicals); En: 3) Geen mucosale erosie of ulceratie in de GI tract zowel endoscopisch als radiologisch gemeten.
T = time	Ten minste 12 maanden.
S = study design	RCT.

Doel AHSCT

Bij het opstellen van de PICOT heeft het Zorginstituut overwogen of AHSCT bij patiënten met therapierefractaire M. Crohn moet leiden tot blijvende remissie⁸⁹ of tot een verbetering van de ziekteactiviteit (zowel klinisch als endoscopisch) zonder dat de patiënten corticosteroïden hebben gebruikt in de laatste 3-6 maanden. Doordat patiënten met therapierefractaire M. Crohn verschillende operaties hebben gehad en vaak een relatief korte darm hebben, hebben deze patiënten vaak te maken met een zachte stoelgang, abdominale discomfort of pijn, zelfs als de ziekte in remissie is. Met andere woorden, de functionaliteit van de darm is ernstig aangedaan. Om de klinische ziekteactiviteit te bepalen worden vaak meetinstrumenten zoals de Crohn's Disease Activity Index (CDAI) en Harvey Bradshaw Score (HBS) gebruikt. Deze meetinstrumenten zijn gebaseerd op subjectieve criteria en de uitkomsten hangen af van het functioneren van het darmkanaal van de patiënt. Omdat het darmkanaal bij deze patiëntengroep al erg is aangedaan, is de kans klein dat zij, ondanks dat de ziekte in remissie of verbeterd is, op basis van de meetinstrumenten een score kunnen laten zien, die daarmee correspondeert. Daarnaast is er bij patiënten met therapierefractaire M. Crohn sprake van een 'rug tegen de muur situatie', aangezien geen andere behandelingen voor deze patiënten beschikbaar zijn en bovendien het gangbare medicatiebeleid bij deze patiëntengroep niet tot klinische en/of endoscopische verbetering leidt. AHSCT moet daarom gezien worden als een laatste redmiddel bij ernstige therapierefractaire M. Crohn. De mogelijke (grote) voordelen (bijv. verbetering ziekteactiviteit, kwaliteit van leven en afname corticosteroïden) die uitbehandelde patiënten na een AHSCT kunnen ervaren, zijn daarom zeer relevant en zou de ernstige risico's en bijwerkingen van AHSCT aanvaardbaar kunnen maken. Ten slotte is door de uitgebreide ervaring die is opgebouwd met AHSCT de procedure steeds veiliger en minder toxisch geworden. Naar aanleiding van bovenstaande argumenten, is het Zorginstituut van mening dat AHSCT bij patiënten met therapierefractaire M. Crohn moet leiden tot zowel klinische als endoscopische verbetering van de ziekteactiviteit zonder dat de patiënten corticosteroïden hebben gebruikt in de laatste 3-6 maanden.

⁸⁸ Deze uitkomstmaat is in de PICOT als belangrijke uitkomstmaat opgenomen en niet als cruciaal, omdat deze uitkomstmaat momenteel ter discussie staat in de literatuur: de uitkomstmaat lijkt te streng te zijn. Bron: Hommes & Lacey, 2016.

⁸⁹ Blijvende remissie ('volledige genezing'): samengestelde uitkomstmaat van 3 componenten.

1) CDAI $\leq$ 150 voor ten minste 3 maanden; En:

2) Geen actieve behandeling (corticosteroïden, immunosuppressieve medicijnen en biologicals); En:

3) Geen mucosale erosie of ulceratie in de GI tract zowel endoscopisch als radiologisch gemeten.

Belangrijke uitkomstmaat: blijvende remissie

De samengestelde uitkomstmaat 'blijvende remissie' is opgenomen als 'belangrijke' uitkomstmaat, omdat deze uitkomstmaat de primaire uitkomstmaat is in de VT-studie (die de aanleiding gaf voor deze beoordeling). Wij zijn daarom van mening dat deze resultaten gepresenteerd moeten worden in het standpunt. Op basis van voortschrijdend inzicht zijn wij echter ook van mening dat de uitkomstmaat 'blijvende remissie' een te strenge uitkomstmaat is (zie hierboven). Daarom hebben wij deze gewaardeerd als belangrijke uitkomstmaat in plaats van cruciale uitkomstmaat, hetgeen dat in de PICOT tot uiting komt. De beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' zal berusten op de cruciale uitkomstmaten. De belangrijke uitkomstmaten worden alleen meegenomen in de beoordeling indien de cruciale uitkomstmaten onvoldoende conclusief zijn.

4.4.3

*Meetinstrumenten en minimaal vereist klinisch relevant verschil in uitkomst*Klinische ziekteactiviteit

Bij de ziekte van Crohn kan de klinische ziekteactiviteit o.a. gemeten worden met de Crohn's Disease Activity Index score (CDAI) en Harvey Bradshaw Score (HBS). De CDAI is een samengestelde schaal met 8 ziekte gerelateerde variabelen (het aantal vloeibare en/of te zachte ontlastingen, ernst van de buikkrimp/buikpijn, abdominale massa, aanwezigheid van extra-intestinale ziekteverschijnselen, hematocriet, lichaamsgewicht, gebruik van antidiarroeïca en algemeen welzijn). De schaal loopt van 0 tot 500. Hoe hoger de score, des te ernstiger de ziekte. Een CDAI-score van <150 geeft aan dat de ziekte in remissie is. Van een klinische respons wordt gesproken bij een afname van de CDAI ≥ 100 punten ten opzichte van de uitgangswaarde.⁹⁰ De HBS is een samengestelde schaal met 5 ziekte gerelateerde variabelen (algemeen welzijn, buikpijn, het aantal vloeibare en/of te zachte ontlastingen, abdominale massa en complicaties). Voor de HBS geldt ook, hoe hoger de score, hoe actiever de ziekte. Een HBS < 5 betekent dat de ziekte in remissie is. Van een klinische respons wordt gesproken bij een afname van meer dan 3 punten.⁹¹ Met betrekking tot de klinische ziekteactiviteit wordt (op patiënt niveau / binnen de groepen) een afname in CDAI-score en/of HBS score van respectievelijk ten minste 100 of 3 punten ten opzichte van de baselinewaarde beschouwd als een klinisch relevant effect.

Endoscopische ziekteactiviteit

De endoscopische ziekteactiviteit kan o.a. bepaald worden aan de hand van de Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) en Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS). Met de SES-CD worden scores m.b.t. de grootte van de zweren, de grootte van het aangedane oppervlak door de zweren, het aangedane oppervlak en de mate van stricturing in het ileum, colon ascendens, colon transversum, colon descendens en rectum bij elkaar opgeteld met behulp van een 3-puntsschaal. Hoe hoger de score, hoe hoger de mate van ziekteactiviteit. Een score < 3 geeft aan dat de ziekte inactief is. Een 50% afname in score betekent een significante verbetering van de ziekteactiviteit. Met de CDEIS wordt in het rectum, colon sigmoïdes, colon descendens, colon transversum, colon ascendens en het ileum de aanwezigheid van diepe of oppervlakkige ulceratie bepaald. Ook wordt de grootte van de oppervlakte bepaald dat aangetast is door de ziekte en de ulceraties op een 10-puntsschaal. Hoe hoger de score, hoe hoger de mate van ziekteactiviteit. Een score < 3 geeft aan dat de ziekte inactief is. Een 50% afname in score betekent een significante verbetering van de ziekteactiviteit.⁹² Een afname van 50% (op

⁹⁰ Gomollon F, Dignass A, Annesse V, et al. 3rd European Evidence-base consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: part 1: diagnosis and medical management. JCC. 2017; 3-25.

⁹¹ Hawkey CJ, Allez M, Clark MM, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn Disease: A randomized clinical trial. JAMA. 2015; 314: 2524-34 & correspondentie onderzoekers VT maart 2016.

⁹² Hawkey CJ, Allez M, Clark MM, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn

patiënt niveau / binnen de groepen) in de SES-CD en/of CDEIS score wordt beschouwd als klinisch relevant.

Indien bij patiënten de endoscopische score lastig of niet beoordeeld kan worden (bijv. door de lokalisatie van de ziekte), kan er ook een MRI van de dunne darm worden verricht, die de endoscopische score vervangt. Geen tekenen van ontsteking op de MRI wordt beschouwd als een klinisch relevant effect.

Corticosteroiden gebruik

Bij de ziekte van Crohn worden corticosteroiden, naast remissie-inductie, gebruikt bij een acute aanval van de ziekte.⁹³ Met andere woorden, indien bij een patiënt corticosteroiden ingezet worden, betekent dit dat de ziekte weer actief is. Omdat AHSCT tot een verbetering van de klinische ziekteactiviteit moet leiden, hanteren wij 'geen gebruik van corticosteroiden in de laatste 3-6 maanden' als klinische relevantie grens.

Ziekte gerelateerde kwaliteit van leven

Met behulp van de Inflammatory Bowel Disease Quality of Life Questionnaire (IBDQ) kunnen we de ziekte gerelateerde kwaliteit van leven bepalen. De IBDQ bestaat uit 32 vragen verdeeld in 4 domeinen: darm symptomen, emotionele gezondheid, systemische systemen en sociaal functioneren. Hoe hoger de score, hoe beter de kwaliteit van leven. Een verhoging van de score (op patiënt niveau / binnen de groepen) tot 170 of meer wijst op klinische remissie en een toename van de score met 16 punten wordt beschouwd als een klinisch relevante verbetering.⁹⁴

Complicaties

Voor de uitkomstmaat complicaties hebben wij geen minimaal vereist klinisch relevant verschil kunnen bepalen. Daarom stellen wij voor om voor deze uitkomstmaat de default waarden die GRADE hanteert aan te houden. Dit is een relatief risico (RR) van 1,25.⁹⁵ Dit komt overeen met een redelijk effect.

De klinisch relevante verschillen betreffen klinische relevante verschillen binnen de groepen. De uitkomsten hebben we met de relevante partijen afgestemd. Echter, in de huidige beoordeling hebben we ook te maken met een RCT en moeten we voor het bepalen van de relatieve effectiviteit kijken naar de klinische relevante verschillen *tussen* de groepen. Aangezien we dit niet gescoped hebben bij partijen, hanteren we in deze beoordeling de default waarden van GRADE om het verschil in uitkomst tussen de groepen te bepalen. We hanteren een SMD default waarde van 0.5 voor continue uitkomstmaten of een RR van 0.75 of 1.25 voor dichotome uitkomsten. Deze default waarden komen overeen met een redelijk effect.

Disease: A randomized clinical trial. JAMA. 2015; 314: 2524-34 & correspondentie onderzoekers VT maart 2016.

⁹³ Farmacotherapeutisch Kompas. Geraadpleegd in mei 2017 via:

https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/b/betamethason__systemisch_

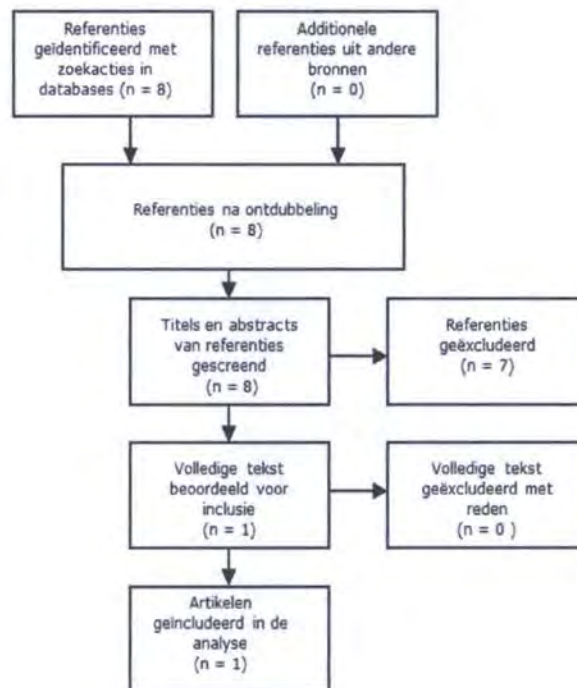
⁹⁴ Zorginstituut Nederland. GVS beoordeling adalimumab (Humara®). Diemen, 2007.

⁹⁵ Omdat de complicaties in de interventiegroep niet hoger zouden mogen zijn dan de complicaties in de controlegroep, wordt als grens gesteld dat de puntschatter niet boven een RR van 1.25 uitkomst.

4.4.4 Zoekstrategie en selectie relevante informatie

4.4.4.1 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek hebben wij in juni 2017 een literatuursearch gedaan. Wij hebben toen ook gezocht naar standpunten en richtlijnen van andere organisaties en naar lopende klinische studies die betrekking hebben op AHSCT bij therapierefractaire M. Crohn. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 2.



4.4.4.2 Resultaten literatuursearch

Omdat er slechts 1 RCT over AHSCT bij therapierefractaire M. Crohn beschikbaar is, hebben wij alleen deze studie opgenomen in de beoordeling.⁹⁶ Verder zullen wij de data uit de gerandomiseerde studie aanvullen met de data uit het VT-onderzoek. Deze data worden alleen gebruikt om de resultaten van de RCT (al dan niet) te ondersteunen.⁹⁷ De beoordeling van de stand van 'de wetenschap en praktijk' zal primair op de resultaten van de RCT berusten, omdat een RCT in principe de

⁹⁶ Tijdens het schrijven van dit standpunt werden we gewezen op twee recent gepubliceerde studies. Dit betrof de studie van Lindsay et al., 2017 en Qiu et al., 2017. Beide studies hebben wij niet meegenomen in deze beoordeling om de volgende redenen: de studie van Lindsay et al., 2017 is een niet-vergelijkende studie; de studie van Qiu et al., 2017 is een systematische review van de literatuur waarin het effect en de veiligheid van AHSCT wordt onderzocht. Echter, in deze review wordt alleen het effect van AHSCT bestudeerd en wordt er geen vergelijking gemaakt met een controlegroep. Ook komen de uitkomstmaten in deze meta-analyse niet overeen met de uitkomstmaten in dit standpunt.

⁹⁷ De resultaten uit de niet-vergelijkende VT-studie worden meegenomen in deze beoordeling, omdat dit VT-traject de aanleiding was voor deze beoordeling.

hoogste kwaliteit evidence levert. Aangezien het VT-onderzoek een niet-vergelijkende voor-na studie betreft en dus een minder hoge kwaliteit evidence levert, kan deze data alleen worden gebruikt als aanvullend en bij de beoordeling van indirectness. In bijlage 3 beschrijven wij de kenmerken van de geïncludeerde studie en het VT-onderzoek en in bijlage 4 de baselinekarakteristieken van beide onderzoeken.

4.4.4.3

Resultaten standpunten andere organisaties

De Amerikaanse zorgverzekeraars Aetna, Anthem, Cigna en de Regence Group beschouwen het toepassen van (A)HSCT voor de behandeling van de ziekte van Crohn als experimenteel. Aetna en Anthem zijn beide van mening dat er in de wetenschappelijke literatuur onvoldoende bewijs is om het (algemene) gebruik van (A)HSCT voor de behandeling van de ziekte van Crohn te ondersteunen. Tevens vinden Anthem en Cigna dat meer wetenschappelijke onderzoek nodig is. Meer informatie over de relevante standpunten van de buitenlandse organisaties is weergegeven in bijlage 5.⁹⁸

4.4.4.4

Resultaten lopende klinische studies

Op dit moment worden er in de Verenigde Staten en Brazilië drie studies uitgevoerd naar de effectiviteit en veiligheid van AHSCT bij patiënten met refractaire en/of ernstige M. Crohn. In twee van de drie studies wordt de interventie onderzocht in kinderen en jong volwassenen met de ziekte van Crohn. In deze studies zijn de patiënten, respectievelijk, tussen 5-25 en 10-30 jaar oud. Omdat de patiëntenpopulatie niet overeenkomt, voldoen deze studies niet aan de door het Zorginstituut opgestelde PICOT (voor deze beoordeling). In de Braziliaanse studie komen de patiëntenpopulatie en interventie overeen met de opgestelde PICOT (voor deze beoordeling), maar het gewenste studiedesign niet. Het gaat hier om een eenarmige niet-vergelijkende studie. De kenmerken van de lopende studies worden beschreven in bijlage 6.

4.5

Kenmerken van de studies

Hawkey et al., 2015 (ASTIC trial)⁹⁹ is een Europees multicenter niet-geblindeerde gerandomiseerde gecontroleerde studie. De studie had als doel om het effect van AHSCT bij therapierefractaire M. Crohn te evalueren. Alle patiënten ondergingen mobilisatie van de stamcellen. Patiënten waarbij de mobilisatie succesvol was, werden vervolgens gerandomiseerd (1:1) om AHSCT te ondergaan (n=23) of de standaardbehandeling te ontvangen (n=22). Patiënten die gerandomiseerd waren voor de controlebehandeling konden na 1 jaar alsnog AHSCT ondergaan (cross-over).¹⁰⁰ De patiënten waren tussen de 18-50 jaar oud, hadden een bevestigde diagnose voor de ziekte van Crohn en waren therapierefractair: patiënten kwamen niet meer in aanmerking voor een operatie en hadden drie of meer immunosuppressieve medicijnen of biologicals en corticosteroïden gebruikt zonder effect. Daarnaast hebben patiënten een relapsing ziekte (> 1 exacerbatie / jaar) en een verlaagde kwaliteit van leven (IBDQ score <170, EQ-VAS index <85 of Karnofsky Performance Index <80). Tijdens de follow-up konden alle patiënten in zowel de interventie als controlegroep de standaardbehandeling voor de ziekte van Crohn ontvangen, inclusief het gebruik van corticosteroïden, immunosuppressieve medicijnen en biologicals. Echter, het medicijngebruik werd verminderd/ingetrokken volgens protocol, indien de klinische verbetering dit toestond. In hoeverre het medicijngebruik in de interventie – en controlegroep gedurende de studieperiode is

⁹⁸ Alleen de conclusie van Aetna m.b.t. het gebruik van AHSCT is o.a. gebaseerd op resultaten uit de studie van Hawkey et al., 2015.

⁹⁹ Hawkey CJ, Allez M, Clark MM, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn Disease: A randomized clinical trial. JAMA. 2015; 314: 2524-34 & correspondentie onderzoekers VT maart 2016.

¹⁰⁰ Met de stamcellen die het jaar daarvoor gemobiliseerd en geoogst waren.

aangepast, wordt niet beschreven. Na 12 maanden follow-up werd de blijvende remissie bepaald (primaire samengestelde uitkomstmaat: 1. CDAI $\leq$ 150 voor op zijn minst drie maanden; 2. Geen actieve behandeling in de laatste drie maanden; 3. Geen mucosale erosie of ulceratie ergens in de GI tract).¹⁰¹ Ook werden na 12 maanden follow-up de individuele items van de samengestelde uitkomstmaat bepaald inclusief de klinische ziekteactiviteit (CDAI en HBS), endoscopische ziekteactiviteit (SES-CD), veranderingen in functionele status, algemene en ziekte gerelateerde kwaliteit van leven (Karnovsky Index, IBDQ, Euroqol schalen) en (serious) adverse events.

Mahmmod et al., 2017 (VT studie)¹⁰²

De studie betreft een niet-vergelijkende voor-na studie. De studie had als doel om inzicht te verkrijgen in de effectiviteit en kosteneffectiviteit van AHSCT bij de behandeling van patiënten met therapierefractaire M. Crohn. Alle patiënten (n=4) werden behandeld met AHSCT. De patiënten waren tussen de 18-65 jaar oud, hadden een bevestigde diagnose voor de ziekte van Crohn en waren therapierefractair: de patiënten kwamen niet meer in aanmerking voor een operatie en hadden drie of meer immunosuppressieve medicijnen of biologicals en corticosteroïden gebruikt zonder effect. Daarnaast hebben patiënten een relapsing ziekte (> 1 exacerbatie / jaar) en een verlaagde kwaliteit van leven (IBDQ score <170). Na de behandeling met AHSCT werd de onderhoudstherapie van de patiënten voor de ziekte van Crohn stopgezet. Na 12 maanden follow-up werd de blijvende remissie bepaald (primaire samengestelde uitkomstmaat: 1. CDAI $\leq$ 150 voor op zijn minst drie maanden; 2. Geen gebruik van corticosteroïden en immunosuppressieve medicijnen; 3. Geen tekenen van ziekteactiviteit zowel endoscopisch als radiologisch gemeten). Ook werden na 12 maanden follow-up o.a. de volgende (secundaire) eindpunten bepaald: klinische ziekteactiviteit (CDAI en HBS), endoscopische ziekteactiviteit (CDEIS, SES-CD en Rutgeerts score), radiologische ziekteactiviteit (gemeten met MRI), biochemische markers (CRP en fecale calprotectine), complicaties en kwaliteit van leven (IBDQ, SF-36 en EQ-5D).

Vergeleken met de studie van Hawkey et al., 2015 leken de patiënten in de studie van Mahmmod et al., 2017 een stuk ouder, leek het percentage rokers hoger, leken patiënten meer operaties voor de ziekte van Crohn te hebben ondergaan en meer medicijnen te hebben gebruikt. Daarentegen leek de SES-CD score, van de patiënten in de studie van Mahmmod et al., 2017, lager (zie bijlage 4).

4.6

Risk of Bias

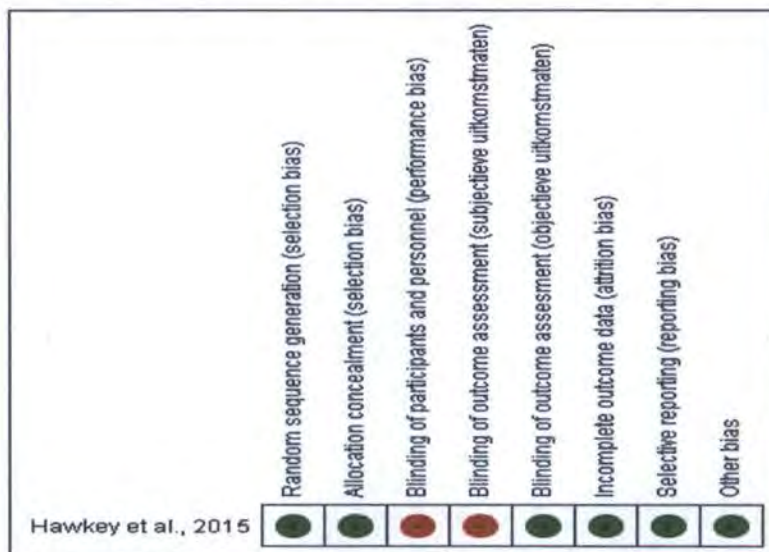
Het risico op bias voor de ASTIC trial (Hawkey et al., 2015) is beoordeeld met de 'Cochrane Risk of Bias tool'. Het risico op bias voor de niet-vergelijkende voor-na studie (VT-studie; Mahmmod et al., 2017) is niet beoordeeld aangezien deze studie alleen gebruikt wordt om de resultaten van de ASTIC trial (al dan niet) te ondersteunen.

Hawkey et al., 2015 (ASTIC trial): Het risico op bias van de ASTIC trial is beoordeeld als laag. De randomisatieprocedure wordt goed beschreven en is adequaat uitgevoerd door middel van een gebalanceerde niet-gestratificeerde (1:1) elektronisch gegenereerde permuted block randomisatie per 4 patiënten die voorbereid werd door de Nottingham Clinical Trial Unit. Vanwege de aard van de interventie konden patiënten, clinici, onderzoekers en (studie-) coördinatoren niet

¹⁰¹ Patiënten die niet voldeden aan de criteria voor blijvende remissie, patiënten die tijdens de behandeling stierven of patiënten die de 1 jaar follow up niet volbrachten zonder operatie of in de controle groep versnelde transplantatie (zie bijlage 3), werden gecategoriseerd als een gefaalde behandeling.

¹⁰² Mahmmod N, Fidler H, Oldenburg B. Autologous stem cell transplantation in refractory Crohn's disease. Eindrapport VT-onderzoek, nog niet gepubliceerd (zie bijlage 8).

geblindeerd worden. Ondanks dat een geblindeerde commissie werd opgesteld voor het beoordelen van alle radiologische en endoscopische reports, werd een deel van de subjectieve uitkomstmaten door niet geblindeerde patiënten en behandeld artsen / onderzoekers beoordeeld. Dit kan mogelijk geleid hebben tot bias en kan zowel leiden tot een over – of onderschatting van het effect. Verder is de uitval in beide armen klein en vergelijkbaar (N=2 in de interventiegroep en N=1 in de controlegroep) en werd er een intention-to-treat analyse uitgevoerd op de primaire uitkomstmaat. Er zijn geen aanwijzingen voor reporting bias. De baselinekarakteristieken zijn in beide groepen vergelijkbaar. Wel lijkt er een tendens te zijn dat de interventiegroep een langere voorgeschiedenis heeft met de ziekte van Crohn, roken er meer patiënten in de interventiegroep en komt er in de families van deze patiënten vakere inflammatoire darmziektes voor. De ASTIC trial werd voortijdig stop gezet in verband met een sterftegeval in de interventiegroep. Hierdoor werd het beoogde aantal patiënten van 48 bij 12 maanden follow-up net niet behaald (aantal geïnccludeerde patiënten: N=45).¹⁰³ Er zijn geen aanwijzingen voor een mogelijk 'conflict of interest'.¹⁰⁴



Figuur 1: *Risico op bias ASTIC trial*

4.7

Resultaten en toepassen GRADE methode

De kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs is beoordeeld met GRADE. GRADE bepaalt de kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat op basis van het risico op bias, inconsistentie, indirectheid van bewijs, imprecisie (onnauwkeurigheid) en publicatie bias. De mate van de kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat is weergegeven in tabel 6 en tabel 7.

4.7.1

Toepassing GRADE-methode: Cruciale uitkomstmaten

In de studie van Hawkey et al., 2015 zijn voor de uitkomstmaten HBS, SES-CD en ziekte gerelateerde kwaliteit van leven (IBDQ) de medianen gepresenteerd inclusief het interkwartielbereik (interquartile range: IQR). Omdat alleen de medianen gepresenteerd zijn, gaan wij ervan uit dat de data met betrekking tot deze uitkomstmaten niet normaal verdeeld zijn. Van deze data zullen wij daarom geen forestplots presenteren, maar beschrijven wij de resultaten van deze uitkomstmaten (kwalitatief).

¹⁰³ Er was berekend dat bij 12 maanden follow-up 48 patiënten in de studie geïnccludeerd moesten worden.

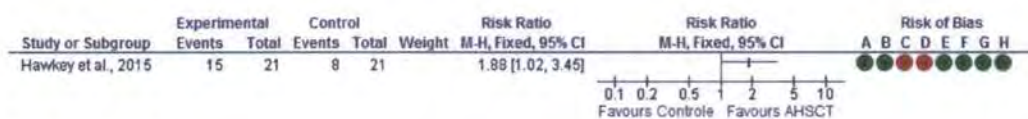
¹⁰⁴ De studie werd gesponsord door de non-profit organisaties: European Group for Blood and Marrow Transplantation, Autoimmune Diseases Working Party and the European Crohn and Colitis Organisation.

4.7.1.1 Klinische ziekteactiviteit (CDAI en/of HBS)

CDAI in de ASTIC trial (Hawkey et al, 2015)

AHSCT zou tot een grotere afname van de CDAI¹⁰⁵ moeten leiden dan de standaardbehandeling na 12 maanden follow-up. Voor de CDAI geldt dat een afname van ten minste 100 punten (binnen de groepen) ten opzichte van de baselinemeting wordt beschouwd als een klinisch relevante afname. In de RCT van Hawkey et al., 2015 is de afname in CDAI score bij 21 patiënten in de interventiegroep en 21 patiënten in de controlegroep bepaald.¹⁰⁶

AHSCT verlaagt waarschijnlijk (bewijs van middelmatig kwaliteit, tabel 6 en 7) de CDAI met ten minste 100 punten bij patiënten met therapierefractaire M. Crohn (RR:1.88; 95% CI: 1.02 – 3.45). Na 12 maanden follow-up behalen in de interventiegroep 15 van de 21 patiënten een afname van ten minste 100 punten ten opzichte van de baselinemeting. In de controlegroep behalen 8 van de 21 patiënten bij 12 maanden follow-up een afname van ten minste 100 punten ten opzichte van de baselinemeting. Dus, in bijna 2 keer zo veel meer patiënten (RR 1.88) verlaagt AHSCT waarschijnlijk de CDAI met ten minste 100 punten als de controlebehandeling. Dit is een klinisch relevant verschil ten gunste van de interventiegroep.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (subjective uitkomstmaten)
- (E) Blinding of outcome assessment (objectieve uitkomstmaten)
- (F) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (G) Selective reporting (reporting bias)
- (H) Other bias

Figuur 2: Klinische ziekteactiviteit – klinisch relevante afname in CDAI (afname van ten minste 100 punten)

CDAI in de niet-vergelijkende voor-na studie (Mahmmod et al. 2017)

In deze zeer kleine studie behalen drie van de vier patiënten (75%) na 12 maanden follow-up een afname van ten minste 100 punten in CDAI ten opzichte van de baselinemeting. Deze resultaten lijken de resultaten van de RCT van Hawkey et al., 2015 te ondersteunen. In de studie van Hawkey et al., 2015 bereikt namelijk ongeveer 71% (15/21) van de patiënten in de interventiegroep een afname in CDAI score van ten minste 100 punten.

HBS in de ASTIC trial (Hawkey et al., 2015)

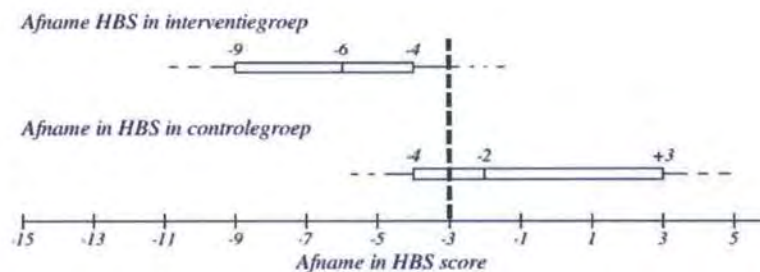
AHSCT zou tot een grotere afname van de HBS score¹⁰⁷ moeten leiden dan de standaardbehandeling na 12 maanden follow-up. Een afname in HBS score van ten minste 3 punten (binnen de groepen) ten opzichte van de baselinemeting wordt beschouwd als een klinisch relevante afname. In de RCT van Hawkey et al., 2015 is de mediane afname bij 21 patiënten in de interventiegroep en 21 patiënten in de controlegroep bepaald.

¹⁰⁵ De CDAI is een maat om de klinische ziekteactiviteit van de patiënt te bepalen.

¹⁰⁶ In de interventiegroep vielen twee patiënten uit. Eén patiënt trok zich terug uit de studie bij 26 weken en één patiënt stierf 20 dagen na de conditioneringsfase. In de controlegroep trok één patiënt zich terug na randomisatie.

¹⁰⁷ De HBS is een maat om de klinische ziekteactiviteit van de patiënt te bepalen.

AHSCT verlaagt waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit, tabel 6 en 7) de HBS score met ten minste 3 punten bij patiënten met therapierefractaire M. Crohn. In de interventiegroep ervaart het merendeel van de patiënten (ongeveer iets meer dan 75%) een klinisch relevante afname in HBS score.¹⁰⁸ Dit in tegenstelling tot de controlegroep, waar slechts een klein deel (ongeveer 10-15%) van de patiënten een klinische relevante afname in HBS score ervaren (figuur 3 en tabel 1).¹⁰⁹ Als we de twee behandelingen met elkaar vergelijken zien we dus dat de mediane afname in HBS score na 12 maanden follow-up ten opzichte van de baselinemeting groter is in de interventiegroep dan in de controlegroep ($P=0.002$).



Figuur 3: Afname in HBS score in de interventiegroep en de controlegroep.

De (verticale) stippellijn op -3 geeft de klinische relevantie grens weer. De mediane afname in de interventiegroep is 6 (IQR: -4 tot -9). De mediane afname in de controlegroep is 2 (IQR: +3 tot -4).¹¹⁰ De uiterste waarden (min en max) van de range zijn niet bekend en daarom worden deze weergegeven met (horizontale) stippellijnen.

Tabel 1: Afname HBS score na 12 maanden FU t.o.v. de baselinemeting

Klinische ziekteactiviteit	Mediane afname interventiegroep	Mediane afname controlegroep
HBS	-6 (IQR: -4 tot -9) N = 21	-2 (IQR: +3 tot -4) N=21

HBS in de niet-vergelijkende voor-na studie (Mahmmod et al., 2017)

In de niet-vergelijkende voor-na studie van Mahmmod et al., 2017 behalen drie van de vier patiënten (75%) na 12 maanden follow-up een afname van ten minste 3 punten in HBS score ten opzichte van de baselinemeting. Ondanks dat het exacte percentage patiënten dat in de interventiegroep in de studie van Hawkey et al., 2017 een afname in HBS score van ten minste drie punten ervaren niet bekend is, kunnen we op basis van de mediaan en de IQR aannemen dat dit waarschijnlijk (iets) hoger is dan 75% (figuur 3 en tabel 1). De resultaten uit de studie van Mahmmod et al., 2017 lijken dus te ondersteunen dat het merendeel van de patiënten behandeld met AHSCT een klinisch relevante afname in HBS score ervaren.

¹⁰⁸ Na 12 maanden follow-up is de mediane afname in HBS score ten opzichte van de baselinemeting in de interventiegroep 6. Dit is een klinisch relevante afname. Het interkwartielbereik loopt in de interventiegroep van -4 tot -9 (IQR: -4 tot -9). Dit doet vermoeden dat het merendeel van de patiënten in de interventiegroep een klinisch relevante afname in HBS score van -3 ervaren.

¹⁰⁹ Na 12 maanden follow-up is de mediane afname in HBS score ten opzichte van de baselinemeting 2. Dit is een niet klinisch relevante afname. In de controlegroep loopt de IQR van +3 tot -4, waardoor we kunnen aannemen dat een klein deel van de patiënten in de controlegroep een klinisch relevante afname in HBS score ervaren.

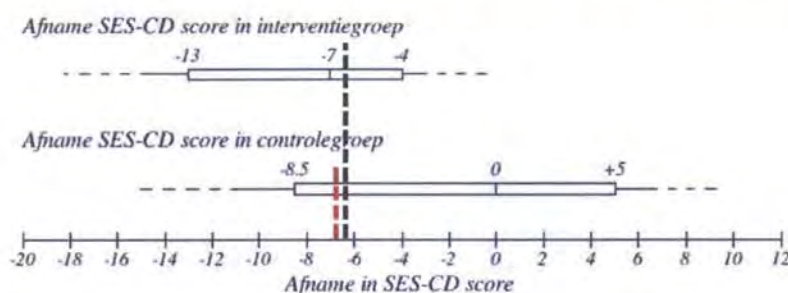
¹¹⁰ Het interkwartielbereik / interquartile range = is het gebied waarbinnen 50% van de data liggen. Het eerste kwartiel is de mediaan van de eerste helft waarnemingsgetallen. Het derde kwartiel is de mediaan van de tweede helft waarnemingsgetallen. Het eerste en derde kwartiel en de IQR laten dus niet de uiterste waarden zien.

4.7.1.2 Endoscopische ziekteactiviteit (SES-CD en/of CDEIS)

SES-CD in de ASTIC trial (Hawkey et al., 2015)

AHSCT zou tot een grotere afname van de SES-CD score¹¹¹ moeten leiden dan de standaardbehandeling na 12 maanden follow-up. Een afname binnen de groepen van 50% in de SES-CD score ten opzichte van de baselinemeting wordt beschouwd als klinisch relevant. In de RCT van Hawkey et al., 2015 is de mediane afname bij 21 patiënten in de interventiegroep en 19 patiënten in de controlegroep bepaald.

AHSCT verlaagt waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit, tabel 6 en 7) de SES-CD score met ten minste 50% bij patiënten met therapierefractaire M. Crohn. In de interventiegroep ervaart het merendeel (ongeveer 70%) van de patiënten na 12 maanden follow-up een klinisch relevante afname in SES-CD score van 50%.¹¹² Daarentegen ervaart in de controlegroep een klein deel (ongeveer 20%) van de patiënten een klinisch relevante afname in SES-CD score van 50% (figuur 4 en tabel 2).¹¹³ Als we de twee behandelingen met elkaar vergelijken, zien we dus dat de mediane afname in SES-CD score na 12 maanden follow-up ten opzichte van de baselinemeting groter is in de interventiegroep dan in de controlegroep ($P=0.03$).



Figuur 4: Afname in SES-CD score in de interventiegroep en de controlegroep. Omdat de baselinemeting in de interventie – en controlegroep verschilt, is de klinische relevantie grens in deze groepen niet gelijk. De zwarte verticale stippellijn op -6.5 geeft de klinische relevantie grens weer voor de interventiegroep. De rode verticale stippellijn op -6.75 geeft de klinische relevantie grens weer voor de controlegroep. De mediane afname in de interventiegroep is 7 (IQR: -4 tot -13). De mediane afname in de controlegroep is 0 (IQR: +5 tot -8.4).¹¹⁴ De uiterste waarden (min en max) van de range zijn niet bekend en daarom worden deze weergegeven met horizontale stippellijnen.

Tabel 2: Afname SES-CD score na 12 maanden FU t.o.v. de baselinemeting

Endoscopische ziekteactiviteit	Mediane afname interventiegroep	Mediane afname controlegroep
SES-CD	-7 (IQR: -4 tot -13) N=21	0 (+5 tot -8.5) N=19

¹¹¹ De SES-CD score is een maat om de endoscopische ziekteactiviteit van de patiënt te bepalen.

¹¹² Op baseline is in de interventiegroep de mediane SES-CD score 13 (IQR: 8-24). Na 12 maanden follow up is de mediane afname in SES-CD score ten opzichte van de baselinemeting in de interventiegroep 7. Dit is een klinisch relevante afname (>50% afname). De IQR loopt van -4 tot -13, waardoor we kunnen aannemen dat het merendeel van de patiënten behandeld met AHSCT een klinisch relevante afname in SES-CD score ervaren.

¹¹³ Op baseline is in de controlegroep de mediane SES-CD score 13.5 (IQR: 6.8 – 19.3). Na 12 maanden follow-up is de SES-CD score gelijk gebleven ten opzichte van de baseline meting (geen klinisch relevante afname). De IQR loopt van +5 tot -8.5. Dit doet vermoeden dat een klein deel van de patiënten in de controlegroep een klinisch relevante afname van 50% in SES-CD score ervaren (>50%afname).

¹¹⁴ Het interkwartielbereik / interquartile range = is het gebied waarbinnen 50% van de data liggen. Het eerste kwartiel is de mediaan van de eerste helft waarnemingsgetallen. Het derde kwartiel is de mediaan van de tweede helft waarnemingsgetallen. Het eerste en derde kwartiel en de IQR laten dus niet de uiterste waarden zien.

SES-CD in de niet-vergelijkende voor-na studie (Mahmmod et al., 2017)

In deze zeer kleine studie werd in drie van de vier patiënten de SES-CD score bepaald. Bij één patiënt kon de SES-CD score niet bepaald worden vanwege stenose in de valvula ileocaecalis (deze patiënt was bekend met een geschiedenis van L4 – proximale darm – ziekte). Bij deze patiënt werd een enteroscopie van het bovenste maag-darmkanaal uitgevoerd.

Van de drie patiënten bereikten twee patiënten, (66%), na 12 maanden follow-up, een klinisch relevante afname van ten minste 50% in SES-CD score.¹¹⁵ In de studie van Hawkey et al., 2015 wordt het aantal patiënten dat in de interventiegroep een afname in SES-CD score van ten minste 50% bereikt rond de 70% geschat. Dit percentage is gebaseerd op de mediane afname en de IQR (figuur 4 en tabel 2). De resultaten uit de studie van Mahmmod et al., 2017 lijken de resultaten uit de studie van Hawkey et al., 2015 op de SES-CD score te ondersteunen.

CDEIS in de niet-vergelijkende voor-na studie (Mahmmod et al., 2017)

AHSCT zou tot een grotere afname van de CDEIS score¹¹⁶ moeten leiden dan de standaardbehandeling na 12 maanden follow-up. Een afname binnen de groepen van ten minste 50% in CDEIS score is gewaardeerd als een klinisch relevante afname.

In de studie van Hawkey et al., 2015 is de CDEIS niet meegenomen als uitkomstmaat en wordt deze dus niet gerapporteerd. In de zeer kleine niet-vergelijkende voor-na studie van Mahmmod et al., 2017 ervaren 2 van de 3 patiënten, (66%), een klinisch relevante afname van ten minste 50% in CDEIS score.

4.7.1.3 Geen corticosteroïden gebruik

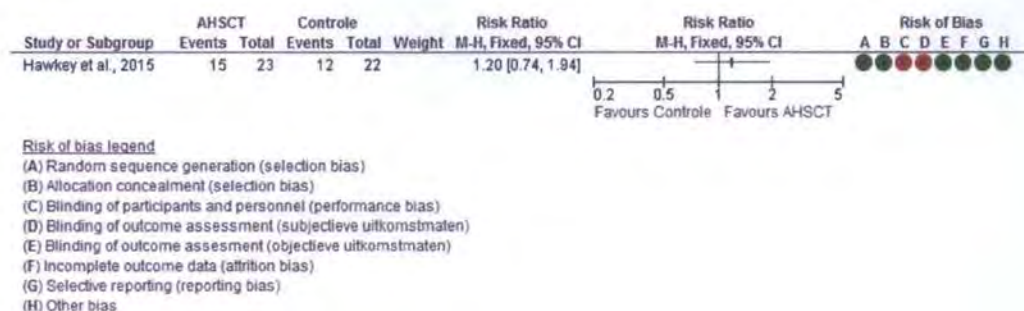
Geen corticosteroïden gebruik in de ASTIC trial (Hawkey et al., 2015)

AHSCT zou ervoor moeten zorgen dat patiënten geen corticosteroïden meer hoeven te gebruiken (in de laatste 3 tot 6 maanden). Met betrekking tot het corticosteroïden gebruik is het gebruik bij 23 patiënten in de interventiegroep en 22 patiënten in de controlegroep bepaald bij 12 maanden follow-up.

AHSCT leidt mogelijk (bewijs van lage kwaliteit, tabel 6) niet tot het vermijden van het gebruik van corticosteroïden bij patiënten met therapierefractaire M. Crohn (15/23 (65.2%) versus 12/22 (54.5%); RR: 1.20; 95% CI: 0.74 – 1.94). Gedurende de 12 maanden follow-up gebruiken in de interventiegroep 15 patiënten geen corticosteroïden en in de controlegroep gebruiken 12 patiënten geen corticosteroïden (figuur 5). Ondanks dat in de interventiegroep meer patiënten geen corticosteroïden gebruiken dan in de controlegroep (65.2% v 54.5%), is het verschil niet klinisch relevant en blijft voor een deel van de patiënten in de interventiegroep het gebruik van corticosteroïden noodzakelijk.

¹¹⁵ De patiënt, bij wie, een enteroscopie van het bovenste maag-darmkanaal werd uitgevoerd werd na 12 maanden follow-up geen residuele ulceratie of andere ziekteactiviteit in het jejunum gevonden.

¹¹⁶ De CDEIS score is een maat om de endoscopische ziekteactiviteit van de patiënt te bepalen.



Figuur 5: Geen corticosteroïden gebruik- aantal patiënten die geen corticosteroïden gebruiken.

Geen corticosteroïden gebruik in de niet-vergelijkende voor-na studie (Mahmmod et al., 2017)

In de niet-vergelijkende voor-na studie van Mahmmod et al., 2017 is het corticosteroïden gebruik en de afname hierin niet bepaald. Wel is het aantal patiënten bepaald dat na AHSC geen corticosteroïden en immunosuppressieve medicijnen meer gebruiken. In de laatste drie maanden gebruiken twee van de vier, (50%), patiënten geen corticosteroïden en/of immunosuppressieve medicijnen. Omdat naar zowel corticosteroïden en immunosuppressieve medicijnen is gekeken, kunnen wij deze resultaten dus niet vergelijken met de bovenstaande resultaten uit de studie van Hawkey et al., 2015, waarin alleen naar het corticosteroïden gebruik is gekeken.

4.7.1.4 Ziekte gerelateerde kwaliteit van leven (IBDQ)

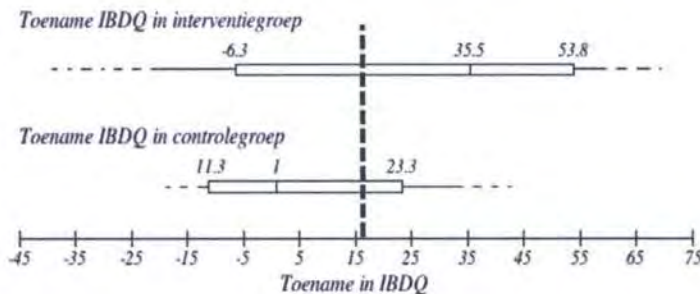
IBDQ in de ASTIC trial (Hawkey et al., 2015)

AHSC zou tot een grotere verbetering van de ziekte gerelateerde kwaliteit van leven – IBDQ – moeten leiden dan de standaardbehandeling na 12 maanden follow-up. Een toename van de IBDQ score met 16 punten (binnen de groepen) wordt beschouwd als een klinisch relevante verbetering. In de RCT van Hawkey et al., 2015 is de mediane toename bij 18 patiënten in de interventiegroep en 16 patiënten in de controlegroep bepaald.

De data suggereren dat AHSC de IBDQ (bewijs van redelijke kwaliteit, tabel 6 en 7) in patiënten met therapierefractaire M. Crohn waarschijnlijk verbeterd, maar de toename van de ziekte gerelateerde kwaliteit van leven is niet klinisch relevant. Een groot deel (ongeveer 60%) van de patiënten in de interventiegroep ervaren een klinisch relevante toename in IBDQ score na 12 maanden follow-up, maar een substantieel deel (ongeveer 40%) van de patiënten in de interventiegroep ervaren ook geen klinisch relevante toename in IBDQ score na 12 maanden follow-up.¹¹⁷ In de controlegroep ervaart een klein deel (ongeveer 20%) van de patiënten een klinisch relevante toename in IBDQ score (figuur 6 en tabel 3).¹¹⁸ Als we de twee behandelingen met elkaar vergelijken zien we dus dat de mediane toename in IBDQ score na 12 maanden follow-up ten opzichte van de baselinemeting niet verschilt in de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep ($P=0.54$).

¹¹⁷ Bij 12 maanden follow-up is in de interventiegroep de mediane toename van de ziekte gerelateerde kwaliteit van leven (IBDQ) vergeleken met de baselinemeting 35.5. Dit is een klinisch relevante toename. De IQR loopt in de interventiegroep van -6.3 tot +53.8. Dit doet vermoeden dat een groot deel van de patiënten in de interventiegroep een klinisch relevante toename in IBDQ score ervaren, maar doet ook vermoeden dat bij een substantieel deel van de patiënten in de interventiegroep geen klinisch relevante toename in IBDQ score wordt ervaren.

¹¹⁸ In de controlegroep is na 12 maanden follow-up de mediane toename in IBDQ score vergeleken met de baselinemeting 1. Dit verschil is niet klinisch relevant. In de controlegroep loopt de IQR van -11.3 tot 23.3. Dit doet vermoeden dat een klein deel van de patiënten in de controlegroep een klinisch relevante toename in IBDQ score ervaren.



Figuur 6: Toename in IBDQ score in de interventie - en controlegroep.

De zwarte verticale stippellijn op (+)16 geeft de klinische relevantie grens weer. De mediane toename in de interventiegroep is 35.5 (IQR: -6.3 tot +53.8). De mediane toename in de controlegroep is 1 (IQR: -11.3 tot +23.3). De uiterste waarden (min en max) van de range zijn niet bekend en daarom worden deze weergegeven met horizontale stippellijnen.

Tabel 3: Toename ziekte gerelateerde kwaliteit van leven na 12 maanden FU t.o.v. baseline meting

Kwaliteit van leven	Mediane afname interventiegroep	Mediane afname controlegroep
IBDQ	35.5 (IQR -6.3 tot 53.8) N = 18	1 (IQR -11.3 tot 23.3) N = 16

IBDQ in de niet-vergelijkende voor-na studie (Mahmmod et al. 2017)

In deze zeer kleine studie behalen drie van de vier patiënten (75%) een toename in IBDQ score van ten minste 16 punten. In de studie van Hawkey et al., 2015 lijkt, op basis van de mediaan en de IQR, dat ongeveer 60% van de patiënten in de interventiegroep een toename in IBDQ score van ten minste 16 punten ervaren (figuur 6 en tabel 3). Deze resultaten lijken te suggereren dat de studie van Mahmmod et al., 2017 iets positievere resultaten laten zien op deze uitkomstmaat dan de resultaten van de studie van Hawkey et al., 2015.

4.7.1.5 Complicaties: SAE en AE

SAE's en AE's in de ASTIC trial (Hawkey et al., 2015)

AHSCT is door de (hoge dosis) immuno-ablatie een intensieve behandeling die gepaard kan gaan met verschillende risico's en complicaties. Vanwege de intensieve aard van AHSCT wordt er dus verwacht dat de kans op complicaties (zowel SAE's als AE's) bij deze behandeling groter is dan wanneer patiënten behandeld worden met de standaardbehandeling. In deze beoordeling zal de verhoogde kans op complicaties afgezet worden tegenover de gunstige effecten van de interventie. Met betrekking tot de complicaties zijn de serious adverse events¹¹⁹ (SAE's) en adverse events¹²⁰ (AE's) bij 23 patiënten in de interventiegroep en 22 patiënten in de controlegroep bepaald.

¹¹⁹ Serious adverse events are defined as an adverse event, adverse reaction or unexpected adverse reaction, respectively, that does not necessarily have a causal relationship to the treatment, and that at any dose results in death, is life-threatening, requires hospitalization or prolongation of existing hospitalization, results in persistent or significant disability/incapacity or consists of a congenital anomaly/birth defect or is otherwise medically significant. Patients could have more than 1 SAE.

¹²⁰ An adverse event is any untoward medical occurrence in a clinical trial subject to whom an intervention or medicinal product has been administered, including occurrences which are not necessarily caused by or related to that product or intervention. This includes abnormal laboratory findings, symptoms, or disease temporally associated with the use of a medicinal product / intervention, whether or not considered related to the medicinal product/intervention.

AHSCT verhoogt waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit, tabel 6) het risico op een SAE. In de interventiegroep ervaren 19 van de 23 patiënten in totaal 76 SAE's. In de controlegroep ervaren 15 van de 22 patiënten in totaal 38 SAE's. In de interventiegroep ervaren patiënten dus twee keer zoveel SAE's als in de controlegroep ($76/38 = 2$). Patiënten konden meer dan één SAE ervaren. Het gemiddeld aantal SAE's per patiënt is niet bekend.

In de interventiegroep worden de meeste SAE's ervaren in de conditioneringsfase ($n=34$), vervolgens in de follow-up fase ($n=25$) en de minste in de mobilisatiefase ($n=17$). In de controlegroep worden de meeste SAE's in de follow-up fase ervaren ($n=22$), vervolgens in de mobilisatiefase ($n=11$) en de minste in de conditioneringsfase ($n=5$) (tabel 5).

AHSCT verhoogt waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit, tabel 6) ook het risico op een AE. In de interventiegroep ervaren 22 van de 23 patiënten in totaal 265 AE's. In de controlegroep ervaren 20 van de 22 patiënten in totaal 134 AE's. In de interventiegroep ervaren patiënten dus bijna twee keer zoveel AE's als in de controlegroep ($265/134 = 1.98$). Patiënten konden meer dan één AE ervaren. Het gemiddeld aantal AE's per patiënt is niet bekend.

In de interventiegroep worden de meeste AE's ervaren in de conditioneringsfase ($n=117$), vervolgens in de mobilisatiefase ($n=81$) en de minste in de follow-up fase ($n=67$). In de controlegroep worden de meeste AE's in de mobilisatiefase ervaren ($n=64$), vervolgens in de follow-up fase ($n=43$) en de minste in de conditioneringsfase ($n=27$) (tabel 5).

Tabel 4: Aantal SAE's en AE's in interventie – en controlegroep.

Complicaties	Aantal complicaties in interventiegroep	Aantal complicaties in controlegroep
SAE's	76 in 19 patiënten N = 23	38 in 15 patiënten N = 22
AE's	265 in 22 patiënten N = 23	134 in 20 patiënten N = 22

Tabel 5: Aantal SAE's en AE's in interventie – en controlegroep per fase.

	Mobilisatiefase	Conditioneringsfase	Follow-up fase
SAE's in interventiegroep	17	34	25
SAE's in controlegroep	11	5	22
AE's in interventiegroep	81	117	67
AE's in controlegroep	64	27	43

SAE's en AE's in de niet-vergelijkende voor-na studie (Mahmmod et al. 2017)

In deze zeer kleine studie ervaren vier patiënten samen in totaal vijf SAE's en 16 AE's.¹²¹ De meeste SAE's ($n=3$) worden ervaren in de follow-up fase en daarna

¹²¹ In de studie van Mahmmod et al., 2017 wordt een adverse event als volgt gediagnosticeerd: Any untoward medical occurrence in a clinical trial subject to whom an intervention or medicinal product has been administered, including occurrences which are not necessarily caused by or related to that product or intervention. This includes abnormal laboratory findings, symptoms or disease temporally associated with the use of a medicinal product, whether or not related to the product or intervention. An adverse event was classified as serious if it: resulted in death, was life threatening (i.e. an event in which the subject was at risk of death at the time of event; it does not

in de conditioneringsfase (n=2). Er worden geen SAE's ervaren in de mobilisatiefase. De meeste AE's worden ervaren in de conditioneringsfase (n=10), vervolgens in de follow-up fase (n=5) en de minste AE's worden ervaren in de mobilisatiefase (n=1). In tegenstelling tot de studie van Hawkey et al., 2015 wordt in de studie van Mahmmod et al., 2017 een lager aantal bijwerkingen gevonden (tabel 4).¹²² Het verschil in SAE's en AE's tussen beide studies zou toegeschreven kunnen worden aan de lage dosis cyclofosfamide die in het protocol van Mahmmod et al., 2017 wordt gebruikt.¹²³ Met betrekking tot de SAE's en AE's lijkt de studie van Mahmmod et al., 2017 dus een positiever resultaat te laten zien dan de studie van Hawkey et al., 2015. Echter, we moeten voorzichtig zijn met de interpretatie van deze resultaten gezien het (zeer) geringe aantal patiënten dat in beide studies is geïnccludeerd.

refer to an event which hypothetically might have caused death if it were more severe), required hospitalisation or prolongation of existing hospitalization, resulted in persistent or significant disability or incapacity, consisted of a congenital anomaly or birth defect.

¹²² In de studie van Hawkey et al., 2015 worden er ongeveer 4 SAE's (76/19=4) en 12 AE's per patiënt gevonden (265/22=12.4). In de studie van Mahmmod et al., 2017 worden er ongeveer 1.2 SAE's (5/4=1.25) en 4 AE's (16/4) per patiënt gevonden.

¹²³ In de studie van Mahmmod et al., 2017 wordt cyclofosfamide alleen gebruikt tijdens de conditioneringsfase en niet in de mobilisatiefase. In de studie van Hawkey et al., 2015 wordt cyclofosfamide in beide fases gebruikt.

Tabel 6: *Grade Evidence Profile*

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	AHSCT	Gebruikelijke zorg	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Klinisch relevante verbetering van de klinische ziekteactiviteit: CDAI (follow up:12 maanden)												
1 *	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	15/21 (71.4%)	8/21 (38.1%)	RR 1.88 (1.02 tot 3.45)	335 meer per 1.000 (van 8 meer tot 933 meer)	⊕⊕⊕○ Middelmatig	CRUCIAAL
Klinisch relevante verbetering van de klinische ziekteactiviteit: HBS (follow up:12 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	Na 12 maanden follow-up is de mediane afname in HBS score ten opzichte van de baselinemeting in de interventiegroep 6 (IQR: -4;-9) en in de controlegroep 2 (IQR: +3; -4). Het merendeel (ongeveer iets meer dan 75%) van de patiënten in de interventiegroep ervaart een klinisch relevante afname in HBS score van ten minste 3 punten, terwijl in de controlegroep maar een klein deel (ongeveer 10-15%) van de patiënten een afname in HBS score van ten minste 3 punten ervaart. *			⊕⊕⊕○ Middelmatig	CRUCIAAL	
Klinisch relevante verbetering van de endoscopische ziekteactiviteit: SES-CD (follow up: 12 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	Na 12 maanden follow-up is de mediane afname in SES-CD score ten opzichte van de baselinemeting in de interventiegroep 7 (IQR: -4 tot -13) en in de controlegroep 0 (IQR: +5 tot -8.5). Het merendeel (ongeveer 70%) van de patiënten in de interventiegroep ervaart een klinische relevante afname in SES-CD score van ten minste 50%. Een klein deel (ongeveer 20%) van de patiënten in de controlegroep ervaart een klinisch relevante afname in SES-CD score van ten minste 50%.			⊕⊕⊕○ Middelmatig	CRUCIAAL	
Geen corticosteroïden gebruik (aantal patiënten die geen corticosteroïden gebruiken, follow up: 12 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig ^b	niet ernstig	zeer ernstig ^e	niet gevonden	15/23 (65.2%)	12/22 (54.5%)	RR 1.20 (0.74 tot 1.94)	109 meer per 1.000 (van 142 minder tot 513 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
Ziekte gerelateerde kwaliteit van leven: IBDQ (follow up: 12 maanden)												

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	AHSCT	Gebruikelijke zorg	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	Bij 12 maanden follow-up is in de interventiegroep de mediane toename in IBDQ score vergeleken met de baselinemeting 35,5 (IQR -6,3; +53,8) en in de controlegroep 1 (IQR -11,3; 23,3). Een groot deel (ongeveer 60%) van de patiënten in de interventiegroep ervaart een toename in IBDQ score van ten minste 16 punten, maar een groot deel (ongeveer 40%) van de patiënten in de interventiegroep ervaart dit ook niet. Een klein deel (ongeveer 20%) van de patiënten in de controlegroep ervaart een klinisch relevante toename in IBDQ score van ten minste 16 punten. ^h				⊕⊕⊕○ Middelmatig	CRUCIAAL
Complicaties: Serious Adverse Events (SAEs) (follow up: 12 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	In de interventiegroep ervaren 19 van de 23 patiënten in totaal 76 SAE's. In de controlegroep ervaren 15 van de 22 patiënten in totaal 38 SAEs. In de interventiegroep ervaren patiënten dus 2x zoveel SAE's als in de controlegroep. ⁱ				⊕⊕⊕○ Middelmatig	CRUCIAAL
Complicaties: Adverse Events (AEs) (follow up: 12 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	In de interventiegroep ervaren 22 van de 23 patiënten in totaal 265 AE's. In de controlegroep ervaren 20 van de 22 patiënten in totaal 134 AE's. In de interventiegroep ervaren patiënten dus bijna 2x zoveel AE's als in de controlegroep (265/134 = 1,98). ^j				⊕⊕⊕○ Middelmatig	CRUCIAAL

a. De resultaten uit de studie van Mahmmod et al., 2017 op de uitkomstmaat CDAI lijken overeen te komen met de RCT van Hawkey et al., 2015.

b. Omdat het één studie betreft, wordt er niet gedowngrade op inconsistentie.

c. Het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de klinische relevantie grens van RR 1.25.

d. De studie betreft een kleine studie (N=45).

e. Mahmmod et al., 2017 lijkt te ondersteunen dat het merendeel van de patiënten behandeld met AHSCT een klinisch relevante afname in HBS score van ten minste 3 punten ervaart.

f. De resultaten van Mahmmod et al., 2017 lijken de resultaten m.b.t. de SES-CD score te ondersteunen.

g. Beide klinische relevantie grenzen worden overschreden (RR=0.75 en RR=1.25).

h. Het lijkt erop dat de resultaten van de studie van Mahmmod et al., 2017 de resultaten van de studie van Hawkey et al., 2015 niet ondersteunen, wat betreft de ziekte gerelateerde kwaliteit van leven.

i. In de studie van Mahmmod et al., 2017 wordt een lager aantal SAE's gevonden dan in de RCT.

j. In de studie van Mahmmod et al., 2017 wordt een lager aantal AE's gevonden dan in de RCT.

Tabel 7: Summary of Findings (SOF)

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)	Interpretatie
	Risico met gebruikelijke zorg	Risico met autologe hematopoietische stamceltransplantatie				
Klinisch relevante verbetering van de klinische ziekteactiviteit: CDAI follow up: 12 maanden	381 per 1.000	716 per 1.000 (389 tot 1.000)	RR 1.88 (1.02 tot 3.45)	42 (1 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{b,c}	AHSCT verlaagt waarschijnlijk de CDAI met ten minste 100 punten bij patiënten met therapierefractaire M. Crohn. Dit is een klinisch relevant effect.
Klinisch relevante verbetering van de klinische ziekteactiviteit: HBS follow up: 12 maanden	Na 12 maanden follow-up is de mediane afname in HBS score ten opzichte van baseline in de interventiegroep 6 (IQR: -4; -9) en in de controlegroep 2 (IQR: +3; -4). Het merendeel (ongeveer iets meer dan 75%) van de patiënten in de interventiegroep ervaart een afname in HBS score van ten minste 3 punten, terwijl in de controlegroep maar een klein deel (ongeveer 10-15%) van de patiënten een afname in HBS score van ten minste 3 punten ervaart. ^d			(1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{b,e}	AHSCT verlaagt waarschijnlijk de HBS score met ten minste 3 punten bij patiënten met therapierefractaire M. Crohn. Dit is een klinisch relevant effect.
Klinisch relevante verbetering van de endoscopische ziekteactiviteit: SES-CD follow up: 12 maanden	Na 12 maanden follow-up is de mediane afname in SES-CD score ten opzichte van baseline in de interventiegroep 7 (IQR: -4 tot -13) en in de controlegroep 0 (+5 tot -8.5). Het merendeel (ongeveer 70%) van de patiënten in de interventiegroep ervaart een afname in SES-CD score van ten minste 50% (50% afname = ten minste -6.5. Mediane afname is -7, IQR -4 tot -13) en een klein deel (ongeveer 20%) van de patiënten in de controlegroep ervaart een afname van ten minste 50% in SES-CD score (50% afname = ten minste 6.65. Mediane afname: 0 IQR +5 tot -8.5). ^f			(1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{b,e}	AHSCT verlaagt waarschijnlijk de SES-CD score met ten minste 50% bij patiënten met therapierefractaire M. Crohn. Dit is een klinisch relevant effect.
Geen corticosteroiden gebruik (het aantal patiënten die geen corticosteroiden gebruiken) follow up: 12 maanden	545 per 1.000	655 per 1.000 (404 tot 1.000)	RR 1.20 (0.74 tot 1.94)	45 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,g}	AHSCT leidt mogelijk niet tot het vermijden van het gebruik van corticosteroiden bij patiënten met therapierefractaire M. Crohn.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)	Interpretatie
	Risico met gebruikelijke zorg	Risico met autologe hematopoietische stamceltransplantatie				
Klinisch relevante verbetering van de ziekte gerelateerde kwaliteit van leven: IBDQ follow up: 12 maanden	Bij 12 maanden follow-up is in de interventiegroep de mediane toename in IBDQ score vergeleken met baseline 35.5 (IQR -6.3; +53.8) en in de controlegroep 1 (IQR -11.3; 23.3). Een groot deel van de patiënten (ongeveer 60%) in de interventiegroep ervaart een toename in IBDQ score van ten minste 16 punten, maar een groot deel van de patiënten (ongeveer 40%) in de interventiegroep ervaart ook geen toename in IBDQ score van ten minste 16 punten. Een klein deel (ongeveer 20%) van de patiënten in de controlegroep ervaart een toename in IBDQ score van ten minste 16 punten. ^h			(1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{b,*}	AHSCT leidt waarschijnlijk tot een verbetering van de ziekte gerelateerde kwaliteit van leven, maar deze verbetering is niet klinisch relevant.
Complicaties: Serious Adverse Events (SAEs) follow up: 12 maanden	In de interventiegroep ervaren 19 van de 23 patiënten in totaal 76 SAE's. In de controlegroep ervaren 15 van de 22 patiënten in totaal 38 SAE's. In de interventiegroep ervaren patiënten dus twee keer zoveel SAE's als in de controlegroep. ⁱ			45 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{b,*}	AHSCT verhoogt waarschijnlijk het risico op een SAE.
Complicaties: Adverse Events (AEs) follow up: 12 maanden	In de interventiegroep ervaren 22 van de 23 patiënten in totaal 265 AE's. In de controlegroep ervaren 20 van de 22 patiënten in totaal 134 AE's. In de interventiegroep ervaren patiënten dus bijna twee keer zoveel AE's als in de controlegroep (265/134 = 1.98). ⁱ			45 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{b,*}	AHSCT verhoogt waarschijnlijk het risico op een AE.

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

Hoge kwaliteit: er is veel vertrouwen dat het werkelijk effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect

Redelijke kwaliteit: er is redelijk vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt

Lage kwaliteit: er is beperkt vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.

Zeer lage kwaliteit: er is weinig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect

Explanations

a. De resultaten uit de studie van Mahmmod et al., 2017 op de uitkomstmaat CDAl lijken overeen te komen met de RCT van Hawkey et al., 2015.

b. Omdat het één studie betreft, wordt er niet gedowngraded op inconsistentie.

c. Het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de klinische relevantie grens van RR 1.25.

d. Mahmmod et al., 2017 lijkt te ondersteunen dat het merendeel van de patiënten (ongeveer 75%) behandeld met AHSCT een afname in HBS score van ten minste 3 punten ervaart.

e. De studie betreft een kleine studie (N=45).

f. De resultaten van Mahmmod et al., 2017 lijken de resultaten m.b.t. de SES-CD score te ondersteunen.

g. Beide klinische relevantie grenzen worden overschreden (RR=0.75 en RR=1.25).

- h. Het lijkt erop dat de resultaten van de studie van Mahmmod et al., 2017 de resultaten van de studie van Hawkey et al., 2015 niet ondersteunen, wat betreft de ziekte gerelateerde kwaliteit van leven.
- i. In de studie van Mahmmod et al., 2017 wordt een beduidend lager aantal SAE's gevonden dan in de RCT.
- j. In de studie van Mahmmod et al., 2017 wordt een beduidend lager aantal AE's gevonden dan in de RCT.

4.7.2 Belangrijke uitkomstmaten

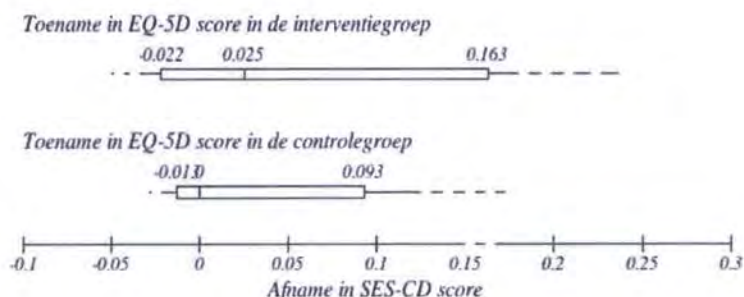
In de studie van Hawkey et al., 2015 is voor de uitkomstmaat algemene kwaliteit van leven (EQ-5D) de mediaan gepresenteerd. Omdat alleen de mediaan gepresenteerd is, gaan wij ervan uit dat deze data niet normaal verdeeld zijn. Daarom beschrijven wij deze data in plaats van het weergeven van de data in een forestplot.

4.7.2.1 Algemene kwaliteit van leven

EQ-5D in de ASTIC trial (Hawkey et al, 2015)

In de studie van Hawkey et al., 2015 is de algemene kwaliteit van leven bepaald aan de hand van de EQ-5D. In de literatuur wordt een toename van de EQ-5D score tussen 0.033-0.074 als klinisch relevant gewaardeerd.¹²⁴ Bij 17 patiënten in de interventiegroep en 13 patiënten in de controlegroep is de mediane toename in EQ-5D score bepaald.

Het lijkt erop dat AHSCT niet leidt tot een hogere algemene kwaliteit van leven bij patiënten met therapierefractaire M. Crohn. In de interventiegroep is na 12 maanden follow-up de mediane toename in EQ-5D score niet klinisch relevant: 0.025 (IQR -0.022 tot + 0.163). In de controlegroep is na 12 maanden follow-up de EQ-5D score gelijk gebleven (mediane toename: 0, IQR: -0.013 tot 0.093). Als wij de twee behandelingen met elkaar vergelijken, zien we dat de mediane verandering in EQ-5D score niet verschilt tussen de interventiegroep en de controlegroep ($P=0.41$) (Figuur 7 en tabel 8).



Figuur 7: Toename in EQ-5D score in de interventie - en controlegroep. De mediane toename in de interventiegroep is 0.025 (IQR: -0.022 tot +0.163). De mediane toename in de controlegroep is 0 (IQR: -0.013 tot +0.093). De uiterste waarden (min en max) van de range zijn niet bekend en daarom worden deze weergegeven met horizontale stippellijnen. Tevens is er geen klinische relevantie grens aangegeven, aangezien deze uitkomstmaat een belangrijke uitkomstmaat betreft en geen cruciale uitkomstmaat.

Tabel 8: Toename algemene gerelateerde kwaliteit (EQ-5D) van leven na 12 maanden FU t.o.v. baseline

Kwaliteit van leven	Mediane afname interventiegroep	Mediane afname controlegroep
EQ-5D	0.025 (IQR: -0.022 tot 0.163) N = 17	0 (IQR: -0.013 tot 0.093) N = 13

¹²⁴ Mahmmod N, Fidler H, Oldenburg B. Autologous stem cell transplantation in refractory Crohn's disease. Eindrapport VT-onderzoek, nog niet gepubliceerd (zie bijlage 8).

EQ-5D in de niet-vergelijkende voor-na studie (Mahmmod et al. 2017)

In de niet-vergelijkende voor-na studie van Mahmmod et al., 2017 behalen twee van de vier patiënten (50%) een klinisch relevante toename in EQ-5D score. Deze resultaten lijken de resultaten uit de studie van Hawkey et al., 2015 te ondersteunen (figuur 7 en tabel 8).

SF-36 in de niet-vergelijkende voor-na studie (Mahmmod et al. 2017)

Naast de EQ-5D is in de niet-vergelijkende voor-na studie van Mahmmod et al., 2017 de algemene kwaliteit van leven ook bepaald met de SF-36 PCS en MCS. In de literatuur wordt een toename van de SF-36 PCS en MCS score van in ieder geval 8.7 of meer als klinisch relevant beschouwd.¹²⁵

In de studie van Mahmmod et al., 2017 behalen twee van de vier patiënten (50%) een klinisch relevante toename van zowel de SF-36 PCS als MCS score. Eén patiënt (25%) behaalt een klinisch relevante toename van de SF-36 PCS score, maar niet van de SF-36 MCS score. En één patiënt (25%), behaalt op beide scores geen klinisch relevante toename.

In de studie van Hawkey et al., 2015 is de SF-36 niet meegenomen als uitkomstmaat en wordt deze dus niet gerapporteerd.

4.7.2.2 Calprotectine in feces

Feces calprotectine in ASTIC trial (Hawkey et al., 2015)

In de studie van Hawkey et al., 2015 is de calprotectine in de feces van patiënten niet gemeten.

Feces calprotectine in de niet-vergelijkende voor-na studie (Mahmmod et al., 2017)

Bij gezonde mensen is de hoeveelheid calprotectine in de feces lager dan 50 µg/g (afkapwaarde). Een calprotectine waarde in de feces van twee tot vier keer de afkapwaarde refereert aan een verhoogd feces calprotectine.^{126,127} Een afname in de feces calprotectine waarde van 50% ten opzichte van de baselinemeting komt overeen met een verbetering van de ziekteactiviteit.

In de studie van Mahmmod et al., 2015 hadden drie van de vier, (75%), patiënten bij aanvang van de studie (op baseline) een verhoogde calprotectine. Van de drie patiënten met een verhoogde calprotectine behaalden twee patiënten, (66%), na 12 maanden follow-up een (klinisch relevante) afname in feces calprotectine van 50% ten opzichte van de baselinemeting.

4.7.2.3 Blijvende remissie ('volledige genezing')

Blijvende remissie in de ASTIC trial (Hawkey et al, 2015)

In de RCT van Hawkey et al., 2015 bestaat de samengestelde uitkomstmaat 'blijvende remissie' uit de volgende drie componenten:

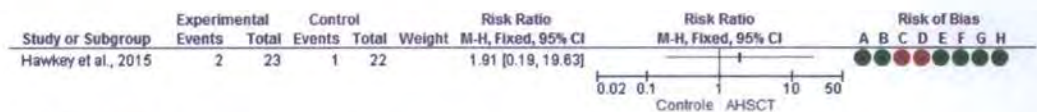
- 1 CDAI ≤ 150 voor ten minste drie maanden; En:
- 2 Geen actieve behandeling (corticosteroïden, immunosuppressieve medicijnen en biologicals); En:
- 3 Geen mucosale erosie of ulceratie in het gastro-intestinale systeem zowel endoscopisch als radiologisch gemeten.

¹²⁵ Mahmmod N, Fidler H, Oldenburg B. Autologous stem cell transplantation in refractory Crohn's disease. Eindrapport VT-onderzoek, nog niet gepubliceerd (zie bijlage 8). En communicatie onderzoekers op 22 september 2017.

¹²⁶ NVKC. Zinnige diagnostiek, overwegingen bij het aanvragen van calprotectine in feces. Geraadpleegd in juli 2017 via https://www.nvkc.nl/sites/default/files/ZD%20Calprotectine%20def_1.pdf.

¹²⁷ Diagnostiek brabant. Calprotectine in feces. Geraadpleegd in juli 2017 via <http://www.diagnostiekbrabant.nl/nieuws/calprotectine-in-feces>

Het lijkt erop dat AHSCT bij patiënten met therapierefractaire M. Crohn niet leidt tot blijvende remissie (RR: 1.91; 95% CI: 0.19 – 19.63) (figuur 8). In de groep patiënten behandeld met AHSCT behaalde na 12 maanden follow-up 2 van de 23 patiënten blijvende remissie. In de controlegroep behaalde 1 (van de 22) patiënt blijvende remissie. Tussen de interventie en controlegroep werd er geen verschil gedetecteerd met betrekking tot het aantal patiënten die voldeden aan de criteria voor blijvende remissie ($p=0.60$).



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (subjective uitkomstmaten)
- (E) Blinding of outcome assessment (objective uitkomstmaten)
- (F) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (G) Selective reporting (reporting bias)
- (H) Other bias

Figuur 8: Aantal patiënten die blijvende remissie bereiken.

Blijvende remissie in de niet-vergelijkende voor-na studie (Mahmmod et al., 2017)

In de niet-vergelijkende voor-na studie van Mahmmod et al., 2017 bestaat de samengestelde uitkomstmaat 'blijvende remissie' uit de volgende 3 componenten:

- 1 CDAI $\leq$ 150 voor op zijn minst drie maanden;
- 2 Geen gebruik van corticosteroïden en immunosuppressieve medicijnen;
- 3 Geen tekenen van ziekteactiviteit zowel endoscopisch als radiologisch gemeten.

Geen van de vier patiënten bereikte blijvende remissie na 12 maanden follow-up. Daarmee lijken deze resultaten overeen te komen met de resultaten uit de studie van Hawkey et al., 2015.

5 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

5.1 Bespreking relevante aspecten

Positionering interventie (of beoogde plek) in het behandeltraject

AHSCT is een mogelijke behandeling voor patiënten met therapierefractaire M. Crohn. Het toepassen van AHSCT zal de laatste stap zijn in het behandelarsenaal. AHSCT zal namelijk alléén als behandeling ingezet worden wanneer de conventionele medicamenteuze step-up behandeling niet aanslaat¹²⁸ én een chirurgische darmresectie geen optie (meer) is. Daarnaast geldt dat indien nieuwe medicijnen voor de ziekte van Crohn op de markt komen (bijv. nieuwe biologicals), de patiënten eerst behandeld moeten worden met deze medicijnen alvorens overgegaan mag worden op AHSCT. In Nederland zal het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor AHSCT beperkt blijven tot hooguit 5 patiënten per jaar.

Naast de conventionele medicamenteuze step-up behandeling en chirurgische darmresecties, is er voor deze patiëntengroep geen alternatieve behandeling beschikbaar. AHSCT kan dus gezien worden als een last resort behandeling bij patiënten met therapierefractaire M. Crohn. Vanwege de ingrijpende aard van AHSCT (ernstige bijwerkingen), zou deze behandeling alleen ingezet moeten worden wanneer deze behandeling daadwerkelijk leidt tot duidelijke grote gunstige effecten, waardoor de gunstige effecten opwegen tegen de ongunstige effecten. Aanvankelijk werd er vanuit gegaan dat AHSCT zou moeten leiden tot blijvende remissie, maar door voortschrijdend inzicht¹²⁹ heeft het Zorginstituut gesteld dat AHSCT bij patiënten met therapierefractaire M. Crohn moet leiden tot zowel klinische als endoscopische verbetering van de ziekteactiviteit zonder dat de patiënten corticosteroïden hebben gebruikt in de laatste 3-6 maanden.

In de wetenschappelijke literatuur is er geen eenduidigheid over het toepassen van AHSCT bij therapierefractaire M. Crohn. In de meeste (niet recente) richtlijnen is AHSCT niet opgenomen als behandeloptie of wordt het gebruik van deze behandeling niet aanbevolen in verband met onvoldoende bewijs. De European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) heeft AHSCT daarentegen wel als een mogelijke 'last resort' behandeling opgenomen voor patiënten met actieve ziekte van Crohn, die refractair zijn voor de huidige beschikbare behandelingen.

Werkingsmechanisme

Het exacte werkingsmechanisme van AHSCT is niet bekend. Aangenomen wordt dat AHSCT leidt tot het resetten van het immuunsysteem, waardoor een tolerant auto-immuunsysteem ontstaat dat niet een overdreven agressieve respons op de commensale darmbacteriën induceert.^{130,131,132,133}

¹²⁸ Dit betekent dat de patiënt refractair is voor alle beschikbare medicijnen voor de ziekte van Crohn.

¹²⁹ Men begon te twifelen of blijvende remissie überhaupt haalbaar is bij patiënten met langdurige therapierefractaire M. Crohn. Deze patiëntengroep heeft namelijk te maken met aanzienlijke intestinale schade die veroorzaakt is door de verschillende darmresecties die in het verleden zijn uitgevoerd. Hierdoor blijven deze patiënten o.a. pijn, diarree en een hoge ontlastingsfrequentie ervaren zelfs als de ziekte in remissie is. Daarnaast is er bij patiënten met therapierefractaire M. Crohn sprake van een 'rug tegen de muur situatie', aangezien geen andere behandelingen voor deze patiënten beschikbaar zijn en bovendien het gangbare medicatie beleid bij deze patiëntengroep niet tot klinische en/of endoscopische verbetering leidt.

¹³⁰ Hawkey CJ. Hematopoietic stem cell transplantation in Crohn's Disease: State-of-the-art-treatment. Dig Dis. 2017; 35:107-114.

¹³¹ Snowden JA, Saccardi R, Allez M, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune disease: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplantation. 2012; 47: 770-790.

¹³² Duijvestein M, Brink van den GR, Hommes DW. Stem cells as potential novel therapeutic strategy for inflammatory bowel disease. JCC. 2008; 2: 99-106.

¹³³ Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Refractory Crohn's Disease. Gastroenterology. 2005; 128:552-563.

Gunstige effecten

AHSCT leidt waarschijnlijk tot een klinisch relevante verbetering van de klinische ziekteactiviteit (CDAI en HBS).¹³⁴ Daarnaast leidt AHSCT waarschijnlijk ook tot een klinisch relevante verbetering van de endoscopische ziekteactiviteit (SES-CD).¹³⁵ Tevens leidt AHSCT waarschijnlijk tot een verbetering van de ziekte gerelateerde kwaliteit van leven, maar deze verbetering is niet klinisch relevant.¹³⁶ Ten slotte lijken de data te suggereren dat in de interventiegroep meer patiënten geen corticosteroïden gebruiken dan in de controlegroep. Dit verschil is echter niet klinisch relevant en voor een deel van de patiënten in de interventiegroep blijft het gebruik van corticosteroïden mogelijk noodzakelijk.¹³⁷

Ongunstige effecten

AHSCT is een intensieve en ingrijpende behandeling die gepaard kan gaan met aanzienlijke risico's en complicaties. Dit heeft te maken met de cytotoxische middelen die gebruik worden in de conditioneringsfase en mogelijk ook in de mobilisatiefase.

Naar aanleiding van de studie van Hawkey et al., 2015 kan er geconcludeerd worden dat AHSCT waarschijnlijk het risico op een SAE aanzienlijk verhoogd. In de interventiegroep ervaren patiënten namelijk twee keer zoveel SAE's als in de controlegroep. Daarnaast verhoogt AHSCT waarschijnlijk ook het risico op een AE aanzienlijk. In de interventiegroep ervaren patiënten bijna twee keer zoveel AE's als in de controlegroep. De meest voorkomende SAE's in patiënten behandeld met AHSCT waren infecties (o.a. virale infecties, neutropene sepsis en pneumonie). Eén patiënt stierf na de start van de conditioneringsfase. Opvallend is dat het aantal SAE's en AE's in de niet-vergelijkende voor-na studie van Mahmmod et al., 2017 veel lager is dan in de studie van Hawkey et al., 2015. Het verschil in SAE's en AE's tussen beide studies zou o.a. toegeschreven kunnen worden aan de lage dosis cyclofosfamide die in het protocol van Mahmmod et al., 2017 wordt gebruikt. In deze studie wordt het toxische cyclofosfamide namelijk alleen gebruikt tijdens de conditioneringsfase en niet in de mobilisatiefase, in tegenstelling tot de studie van Hawkey et al., 2015 waarin cyclofosfamide in beide fases wordt gebruikt. De studie van Mahmmod et al., 2017 lijkt daarmee te laten zien dat een lagere dosering cyclofosfamide in de mobilisatiefase mogelijk gepaard zou kunnen gaan met een lager aantal bijwerkingen. Dit zou verder onderzocht moeten worden. Ten slotte willen we benadrukken dat indien patiënten met therapierefractaire M. Crohn geen behandelopties meer hebben, deze patiëntengroep ook te maken zal krijgen met (ernstige) complicaties doordat hun aandoening niet behandeld kan worden.

¹³⁴ Afname CDAI ≥ 100 punten: RR 1.88; CI: 1.02 – 3.45. Afname HBS ≥ 3 punten: in de interventiegroep ervaart het merendeel van de patiënten een klinisch relevante afname in HBS score (de mediane afname in de interventiegroep is 6 (IQR: -4 tot -9)). Dit in tegenstelling tot de controlegroep, waar slechts een klein deel van de patiënten een klinische relevante afname in HBS score ervaren (de mediane afname in de controlegroep is 2 (IQR: +3 tot -4)).

¹³⁵ Afname SES-CD score $\geq 50\%$: In de interventiegroep ervaart het merendeel van de patiënten na 12 maanden follow-up een klinisch relevante afname in SES-CD score van 50% (de mediane afname in de interventiegroep is 7 (IQR: -4 tot -13)). Daarentegen ervaart in de controlegroep een klein deel van de patiënten een klinisch relevante afname in SES-CD score van 50% (de mediane afname in de controlegroep is 0 (IQR: +5 tot -8.4)).

¹³⁶ Voor een klinisch relevante toename moet de IBDQ score toenemen met ≥ 16 punten. Een groot deel van de patiënten in de interventiegroep ervaren een klinisch relevante toename in IBDQ score na 12 maanden follow-up, maar een substantieel deel van de patiënten in de interventiegroep ervaren ook geen klinisch relevante toename in IBDQ score na 12 maanden follow-up (de mediane toename in de interventiegroep is 35.5 (IQR: -6.3 tot +53.8)). In de controlegroep ervaart een klein deel van de patiënten een klinisch relevante toename in IBDQ score (de mediane toename in de controlegroep is 1 (IQR: -11.3 tot +23.3)).

¹³⁷ De studie van Mahmmod et al., 2017 ondersteunt de gunstige resultaten voor wat betreft de klinische en endoscopische ziekteactiviteit.

Response op medicijnen waar patiënt refractair voor was

In de studie van Lindsay et al., 2017 en Qiu et al., 2017 lijken er aanwijzingen te zijn dat AHSCT ervoor kan zorgen dat patiënten (na AHSCT) weer gaan reageren op medicijnen waar ze voor de AHSCT behandeling refractair voor waren. Voor patiënten met therapierefractaire M. Crohn zou een AHSCT dus niet alleen kunnen leiden tot een verbetering van de ziekteactiviteit, maar zou AHSCT er ook voor kunnen zorgen dat patiënten weer behandeld kunnen worden met medicijnen bij een ziekteopvlamming. Echter, deze mogelijke associatie, zou verder onderzocht moeten worden.

Patiënten waarde

Therapierefractaire M. Crohn is een zeer ernstige aandoening die gepaard gaat met een sterk verminderde kwaliteit van leven en die grote gevolgen voor het dagelijkse leven van de patiënt heeft. De patiëntenvereniging Crohn & Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland heeft laten weten dat patiënten, bij wie de standaardbehandeling niet effectief is en die 'ten einde raad zijn', bereid zijn om AHSCT en de bijbehorende complicaties te ondergaan.¹³⁸ Met andere woorden, het lijkt erop dat patiënten AHSCT acceptabel vinden en voor hen de verbetering van de ziekteactiviteit opweegt tegen de toegenomen kans op complicaties.

Afweging van alle relevante aspecten

AHSCT zou moeten leiden tot het verbeteren van zowel de klinische als endoscopische ziekteactiviteit zonder dat de patiënten corticosteroïden hebben gebruikt in de laatste 3-6 maanden. Ondanks dat AHSCT waarschijnlijk leidt tot een klinisch relevante verbetering van zowel de klinische en endoscopische ziekteactiviteit, blijft voor een deel van de patiënten het gebruik van corticosteroïden noodzakelijk. Daarnaast leidt AHSCT waarschijnlijk niet tot een klinisch relevante verbetering van de ziekte gerelateerde kwaliteit van leven en is de kans op een SAE of AE bij AHSCT aanzienlijk, namelijk (bijna) twee keer zo hoog als wanneer patiënten met de standaardbehandeling behandeld worden. Met andere woorden, op slechts twee van de vier gunstige cruciale uitkomstmaten worden klinisch relevante effecten behaald. De ongunstige effecten zijn ernstig en komen veel voor. De positieve effecten wegen niet op tegen de ongunstige effecten. Vanwege deze ongunstige balans concludeert het Zorginstituut dat AHSCT bij therapierefractaire M. Crohn niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

5.2**Eindconclusie**

Autologe hematopoietische stamceltransplantatie bij therapierefractaire M. Crohn voldoet niet aan het wettelijk criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' en mag niet worden vergoed dan wel verstrekt ten laste van de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet.

¹³⁸ Schriftelijke mededeling CCUVN, mail 16-06-2017.

6 Beoordelingsproces en standpunt

6.1 Raadpleging partijen

Vanwege hun praktische kennis van en ervaring met autologe hematopoietische stamceltransplantatie bij patiënten met therapierefractaire M. Crohn hebben wij de volgende partijen in het beoordelingstraject geconsulteerd.

- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
- Initiative on Crohn and Colitis (ICC)
- Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland (CCUVN)
- De Maag Lever Darm Stichting (MLDS)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN).

6.2 Reacties conceptstandpunt

Op 19 oktober 2017 legden wij het conceptstandpunt ter consultatie voor aan de bovengenoemde partijen. Wij hebben een reactie ontvangen van de NVGIC (Nederlandse Vereniging voor Heelkunde; Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie; Nederlandse Vereniging voor Gastro-Intestinale Chirurgie), NVMDL/ICC, CCUVN en ZN. Op hoofdlijnen zijn hieronder hun reacties samengevat en, indien nodig, voorzien van een reactie van het Zorginstituut. In bijlage 7 worden de volledige reacties van de geconsulteerden weergegeven.

Het bestuur van de NVGIC heeft het Zorginstituut laten weten het conceptstandpunt te onderschrijven en verder geen opmerkingen te hebben. De NVMDL/ICC is het ook eens met het Zorginstituut dat AHSCT bij therapierefractaire M. Crohn nog niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en daarmee nog niet vanuit de basisverzekering vergoed kan worden. Tevens ondersteunt ZN de conclusie van het Zorginstituut. Wel merkt ZN hierbij op dat zij vinden dat het gebruik van corticosteroïden na een AHSCT behandeling ondergeschikt zou mogen zijn in de uiteindelijke beoordeling van AHSCT.

Reactie ZIN:

Bij het opstellen van de PICOT is ervoor gekozen om het gebruik van corticosteroïden mee te nemen in de beoordeling van AHSCT, omdat het gebruik van corticosteroïden (o.a.) betekent dat de ziekte weer actief is (terwijl AHSCT juist voor klinische verbetering zou moeten zorgen). Vervolgens is dit gescoped onder de geconsulteerden en is hiermee ingestemd. De PICOT is vervolgens definitief gemaakt en op basis van deze definitieve PICOT heeft de beoordeling plaatsgevonden. Het aanpassen van een definitieve PICOT na de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' is dan ook niet gebruikelijk.

De NVMDL/ICC is (ook) van mening dat uit het conceptrapport blijkt dat een aantal zeer therapie resistente patiënten goed reageren op AHSCT en verbeteringen in protocollen mogelijk zijn (waardoor patiënten minder (S)AE's zouden kunnen ervaren). Verder benadrukt de NVMDL/ICC dat voor een complexe en uitbehandelde groep patiënten met de ziekte van Crohn er geen andere behandelingen beschikbaar zijn. Volgens de NVMDL/ICC is het doel van AHSCT bij deze groep patiënten het voorkomen van potentieel bedreigende complicaties en het herstellen van de kwaliteit van leven. De NVMDL/ICC verzoekt het Zorginstituut dan ook met klem om AHSCT met een aangepast protocol onder de huidige geldende condities in Nederland

beschikbaar te houden voor deze groep patiënten.

Ook pleit de CCUVN voor de mogelijkheid om AHSCT voort te laten bestaan. Hiervoor wordt de volgende argumentatie gegeven: patiënten die helemaal aan het einde van de medicatielijns zitten en eigenlijk geen goede kwaliteit van leven hebben, kunnen niet geholpen worden indien vergoeding van AHSCT vanuit de basisverzekering niet meer mogelijk is. Dit zou ontzettend spijtig zijn, aangezien het vaak gaat over een groep patiënten die graag nog wil deelnemen aan het arbeidsproces en nog een heel leven voor zich hebben. Het gevolg van niet behandelen met AHSCT zou kunnen leiden tot grotere problemen, zoals short bowel syndroom of totale parenterale voeding.

Reactie ZIN:

Het Zorginstituut is zich bewust van de ernst van therapierefractaire M. Crohn en de impact die deze ziekte op de levens van de patiënten kunnen hebben. Daarom begrijpt het Zorginstituut ook heel goed dat de resultaten van de ASTIC trial en de VT-studie voor patiënten met therapierefractaire M. Crohn, waar geen behandeling meer voor beschikbaar is, door behandelaren en patiënten als hoopgevend kunnen worden gezien. Ook kan het Zorginstituut zich voorstellen dat de resultaten die nu bekend zijn, aanleiding zouden kunnen zijn tot verder onderzoek m.b.t. deze interventie, o.a. naar patiëntselectie en het behandelprotocol zoals gebruikt in de Nederlandse VT-studie. Omdat AHSCT bij therapierefractaire M. Crohn niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en de periode voor VT verstreken is en deze niet verlengd kan worden, is het echter niet mogelijk om verdere toepassing van de interventie t.b.v. onderzoek uit de basisverzekering te financieren, ook niet voor een streng geselecteerde groep patiënten. Bij verdere toepassing t.b.v. onderzoek zal de interventie uit andere bronnen dan de basisverzekering gefinancierd moeten worden.

6.3 Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)

Wij hebben het conceptstandpunt ter advisering voorgelegd aan de WAR. De WAR ondersteunt de conclusie van het conceptstandpunt.

6.4 Standpunt Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 4 – dat autologe hematopoietische stamceltransplantatie bij therapierefractaire M. Crohn niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat deze behandeling bij de betreffende indicatie niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

7 Consequenties voor de praktijk

7.1 Ingangsdatum standpunt

Dit standpunt gaat in per 1 januari 2018. Vanaf die datum behoort niet (meer) tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet: het verrichten van een autologe hematopoietische stamceltransplantatie bij therapierefractaire M. Crohn. De door de minister van VWS gerealiseerde voorwaardelijk toelating tot het basispakket van deze behandeling komt immers per 1 januari 2018 te vervallen.¹³⁹ Verder concludeert het Zorginstituut in dit standpunt dat de zorg bij de genoemde indicatie niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. De consequentie van e.e.a. is dat de behandeling vanaf 2018 niet meer in het basispakket zit.

7.2 Implementatie standpunt

De consequentie van het vervallen van de voorwaardelijke toelating tot het basispakket en ons standpunt is dat de behandeling vanaf 1 januari 2018 niet langer ten laste van de basisverzekering mag worden vergoed. Hierover komt nu pas – eind 2017 – duidelijkheid. Dit hangt samen met de inrichting van het voorwaardelijke toelatingstraject, waardoor de resultaten van het effectiviteitsonderzoek aan de hand waarvan wij o.a. ons standpunt hebben bepaald, niet eerder dan halverwege 2017 bekend zijn geworden. Patiënten kunnen dus pas vanaf het uitbrengen van dit standpunt geïnformeerd worden over het feit dat uit onderzoek blijkt dat de behandeling vanaf 1 januari 2018 niet meer vanuit de basisverzekering mag worden vergoed. Wel zijn zij bij aanvang van het traject erop gewezen dat de behandeling mogelijk per 1 januari 2018 niet langer onder de basisverzekering zal vallen.

Autologe hematopoietische stamceltransplantatie is een éénmalige behandeling die uit verschillende fases bestaat (zie paragraaf 4.1.8). Voor nieuwe behandeltrajecten, d.w.z. patiënten die op of na 1 januari 2018 zich voor het eerst voegen bij de medisch specialist voor het starten van de eerste fase, heeft dit standpunt direct gevolg. Voor deze patiënten kan immers bij het nog op te stellen behandelplan de informatie (namelijk dat de behandeling niet valt onder de dekking van de basisverzekering) tijdig worden betrokken. Deze behandeltrajecten zullen dus conform het nieuwe standpunt afgewikkeld moeten worden.

Lopende behandeltrajecten, d.w.z. trajecten die voor 1 januari 2018 zijn gestart, mogen ten laste van de basisverzekering worden afgemaakt.

7.3 Zorgactiviteiten en aanspraakcode

Omdat een autologe hematopoietische stamceltransplantatie medisch specialistische zorg betreft, verlopen de declaratie en de vergoeding van de zorg via de DBC-systematiek. De behandelende specialismes betreffen Maag, Darm en Leverziekten (0318) en Inwendige Geneeskunde (0313). De bijbehorende diagnoses betreffen respectievelijk 'Morbus Crohn' (601) en 'Crohn' (922). De volgende zorgactiviteitcodes zijn beschikbaar voor het declareren en registreren van de zorg:

¹³⁹ Zie artikel 2.2, onder e, van de Regeling zorgverzekering.

Zorgactiviteit	Omschrijving
039284	Harvest stamcellen dmv leukaferese tbv autologe stamceltransplantatie (i.h.k.v. BRCA1-studie zie 032710).
192086	Stamceltransplantatie autoloog (i.h.k.v. BRCA1-studie zie 032707).
192087	Post-transplantatietraject stamceltransplantatie autoloog (i.h.k.v. BRCA1-studie zie 032708).
192089	Toedienen groeifactoren autologe stamceltransplantatie (i.h.k.v. BRCA1-studie zie 032709).

De bovenstaande zorgactiviteitscodes hebben een oranje aanspraakcode (2601). Een oranje aanspraakcode betekent dat vergoeding ten laste van de basisverzekering onder voorwaarden mogelijk is. De oranje aanspraakcode bij bovenstaande zorgactiviteitscodes moet gehandhaafd blijven, omdat AHSCT, naast therapierefractaire M. Crohn, ook ingezet kan worden bij andere aandoeningen.¹⁴⁰

7.4

Financiële paragraaf

Een autologe hematopoietische stamceltransplantatie (AHSCT) bij de ziekte van Crohn valt onder het A-segment, waardoor er niet over de prijs onderhandeld wordt. De DBC van een AHSCT is momenteel €31.128. De verwachting was dat in de komende 36 tot 42 maanden er in totaal 8 patiënten met de ziekte van Crohn door middel van AHSCT behandeld zouden worden. Op basis van voorgaande gegevens komen de kosten voor de behandeling neer op € 249.024 per 36 tot 42 maanden. In deze kosten zijn eventuele complicaties en de indirecte kosten niet meegenomen.

7.5

Evaluatie en monitoring

Het Zorginstituut zal met belangstelling de toekomstige wetenschappelijke publicaties volgen over de effectiviteit en veiligheid van AHSCT bij therapierefractaire M. Crohn. Indien de toekomstige data daar aanleiding toe geven, zullen wij een herbeoordeling overwegen.

De Raad van Bestuur van Zorginstituut Nederland heeft het standpunt vastgesteld in de vergadering van 18 december 2017. Het standpunt gaat in per 1 januari 2018.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur

Arnold Moerkamp

¹⁴⁰ Voor meer informatie zie: <https://www.zorginstituutnederland.nl/Verzekerde+zorg/m/medisch-specialistische-zorg-zvw/documenten/publicatie/2017/07/13/overzicht-zorgactiviteiten-met-aanspraakcode-zvw>

Referenties

Arruda LCM, Clave E, Moins-Teisserenc H, et al. Resetting the immune response after autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Curr Res Transl Med*. 2016.

Baumgart DC & Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012; 380: 1590-1605.

Bodegraven van AA, Everdingen van JJE, Dijkstra G, et al. Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen'. I. Diagnostiek en behandeling. *NED TIJDSCHR GENEESKD*. 2010; 154: A1899.

Brazilian study group of inflammatory bowel diseases. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol*. 2010; 47(3): 313-25.

Burt RK, Traynor A, Oyama Y, et al. High-dose immune suppression and autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn disease. *The American Society of Hematology*. 2003; 101: 2064-66.

Craig RM, Traynor A, Oyama Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for severe Crohn's disease. *Bone Marrow Transplantation*. 2003; 32: S57-S59.

Cigna. Stem-cell transplantation for autoimmune diseases. Geraadpleegd in juni 2017 via:
https://www.supercoder.com/webroot/upload/general_pages_docs/document/mm_0357_coveragepositioncriteria_stem_cell_transplant_autoimmune_diseases.pdf

Duijvestein M, Brink van den GR, Hommes DW. Stem cells as potential novel therapeutic strategy for inflammatory bowel disease. *JCC*. 2008; 2: 99-106.

EMA. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's disease. London, 2016.

EMA. European public assessments reports. Geraadpleegd in mei 2017 via:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Crohn&searchType=ti&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics

Farmacotherapeutisch kompas. Adalimumab. Geraadpleegd in mei 2017 via:
<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/adalimumab>

Farmacotherapeutisch Kompas. Betamethason (systemisch). Geraadpleegd in mei 2017 via:
https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/b/betamethason__systemisch_

GESA. Inflammatory Bowel Disease (IBD). 2013, Victoria.

Gomollon F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European Evidence-base consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: part 1: diagnosis and medical management. JCC. 2017; 3-25.

GRADE Handbook. 2013. Geraadpleegd in juni 2017 via:
<https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.m9385o5z3li7>

Hawkey CJ, Allez M, Clark MM, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn Disease: A randomized clinical trial. JAMA. 2015; 314: 2524-34.

Hawkey CJ. Hematopoietic stem cell transplantation in Crohn's Disease: State-of-the-art-treatment. Dig Dis. 2017; 35: 107-114.

Hommes DW, Duivestijn M, Zelinkova Z, et al. Long-term follow-up of autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe refractory Crohn's disease. JCC. 2011; 5: 543-549.

Hommes DW & Lacey PN. HSCT for Crohn's disease: work in progress or a bridge too far? Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2016; 13: 128-30.

Kashyap A & Forman SJ. Autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma resulting in long-term remission of coincidental Crohn's disease. British Journal of Haematology. 1998; 103: 651-652.

Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, et al. Management of Crohn's Disease in Adults. Am J Gastroenterol. 2009; doi: 10.1038/ajg.2008.168.

Lindsay JO, Allez M, Clark M, et al. Autologous stem-cell transplantation in treatment-refractory Crohn's disease: an analysis of pooled data from the ASTIC trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017; 2: 399-406.

Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2011; doi: 10.1136/gut.2010.224154.

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen. 2008, Haarlem.

NICE. Crohn's disease: management. 2012, London.

NVVC. Zinnige diagnostiek, overwegingen bij het aanvragen van calprotectine in feces. Geraadpleegd in juli 2017 via
https://www.nvkc.nl/sites/default/files/ZD%20Calprotectine%20def_1.pdf.

Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Refractory Crohn's Disease. Gastroenterology. 2005; 128: 552-563.

Qiu X, Feng JR, Chen LP, et al. Efficacy and safety of autologous hematopoietic stem cell therapy for refractory Crohn's disease, a systematic review and meta-analysis. Medicine. 2017; 96: 26(e7381).

Ruiz MA, Kaiser RL, Faria MAG. Remission of refractory Crohn's disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. Rev Bras Hematol Hemoter. 2015; 37: 136-139.

Snowden JA, Saccardi R, Allez M, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune disease: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2012; 47: 770-790.

Snowden JA, Ansari A, Sachchithanatham S, et al. Autologous stem cell transplantation in severe treatment-resistant Crohn's disease: long-term follow-up of UK patients treated on compassionate basis. *G J Med*. 2014; 107: 871-877.

Werkgroep Modernisering Richtlijn IBD voor Volwassenen. Handleiding Behandeling IBD 2014-2015. 2015. Geraadpleegd in mei 2017 via: <https://www.crohn-colitis.nl/wp-content/uploads/2016/09/Modernisering-IBD-richtlijn-volwassenen-2009.pdf>

World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Inflammatory Bowel Disease. 2015. Milwaukee.

World Health Organisation. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000 – 2011. 2013. Geraadpleegd in mei 2017 via http://www.who.int/healthinfo/statistics/GlobalDALYmethods_2000_2011.pdf?ua=1

Zorginstituut Nederland. GVS beoordeling adalimumab (Humara®). Diemen, 2007.

Bijlage 1 – Relevante wet- en regelgeving

De overheid stelt de inhoud en omvang van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) vast. In de Zvw en in de daarop gebaseerde lagere regelgeving – het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv) – is het basispakket omschreven. De zorgverzekeraars zijn verplicht om het in de regelgeving omschreven basispakket – ook wel de te verzekeren prestaties genoemd – op te nemen in de zorgverzekeringen die zij op de markt brengen. Een interventie behoort alleen tot het te verzekeren basispakket, als deze valt onder een van de omschrijvingen in de regelgeving. In dit rapport draait het om toetsing aan de volgende artikelen.

Artikel 10 Zorgverzekeringswet

Het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico is de behoefte aan:

a. Geneeskundige zorg, waaronder de integrale eerstelijnszorg zoals die door huisartsen en verloskundigen pleegt te geschieden;

[...]

Artikel 2.1 Besluit zorgverzekering

2. De inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten worden mede bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij ontbreken van een zodanige maatstaf door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.

[...]

Artikel 2.4 Besluit zorgverzekering

1. Geneeskundige zorg omvat zorg zoals huisartsen, medisch specialisten, klinisch-psychologen en verloskundigen die plegen te bieden, zintuiglijk gehandicaptenzorg als bedoeld in artikel 2.5a, zorg bij stoppen-met-rokenprogramma als bedoeld in artikel 2.5b, geriatrische revalidatie als bedoeld in artikel 2.5c en paramedische zorg als bedoeld in artikel 2.6.

[...]

Bijlage 2 – Zoekstrategie search

Zoekstrategie literatuur

Wij hebben in juni 2017 een literatuursearch gedaan met de volgende zoekstrategie:

1. ("haematopoietic stem cell transplantation"[TIAB] OR ((hematopoietic[TIAB] OR hematopoietic) AND transplantation[TIAB]) OR "hematopoietic stem cell transplantation"[TIAB]) AND (Enteritis[tiab] OR Crohn*[tiab] OR Ileocolitis[tiab] OR (Colitis[tiab] AND Granulomatous[tiab]) OR Ileitis[tiab])
2. ("Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh:NoExp] OR "Transplantation, Autologous"[Mesh]) AND "Crohn Disease"[Mesh]

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE en de Cochrane Library voor de periode tot en met mei 2017. Vervolgens werd een selectie gemaakt van de vergelijkende of long term follow up studies.

Inclusie en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde in eerste instantie op basis van de abstracts. Alleen studies die overeen kwamen met de PICOT werden geselecteerd. Als artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd, zijn de gehele artikelen bekeken.

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten van andere organisaties over autologe hematopoietische stamceltransplantatie bij de ziekte van Crohn: Aetna, Anthem, ASERNIP-S, CTAF, CMS, Cigna, EUnetHTA, FDA, Gezondheidsraad, Health Span, KCE, NICE, NHS Scotland, Premera Blue Cross, Regence Group en Sign.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op richtlijnen over autologe hematopoietische stamceltransplantatie bij de ziekte van Crohn: American College of Gastroenterology (ACG), Britisch Colombia guidelines, British Society of Gastroenterology (BSG), Domus Medica, Dynamed, European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), European Society for Blood and Marrow Transplantation, Gastroenterological Society of Australia (GSA), GIN, Initiative on Crohn and Colitis (ICC), NCG, KCE, Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL), NICE, Richtlijnen Database, SIGN, TOPS, WHO guidelines, World Gastroenterology Organisation, Zorginzicht,

In het trialregister is met de zoektermen "Crohn AND stem cell transplantation" gezocht naar lopende klinische trials.

Bijlage 3 – Overzicht kenmerken geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, type analyse	Aantal patiënten	Patiëntenkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Primaire uitkomstmaat en follow-up duur	Commentaar
Hawkey et al., 2015	Europees multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie, ITT analyse	45, waarvan 23 patiënten AHSCT ondergingen en 22 patiënten de standaardbehandeling ontvingen.	Patiënten tussen de 18 en 50 jaar met een bevestigde diagnose van de ziekte van Crohn die refractair waren, niet in aanmerking kwamen voor een operatie en een verlaagde kwaliteit van leven hadden ondanks het gebruik van ten minste 3 immunosuppressieve medicijnen of biologicals (in toevoeging op het gebruik van corticosteroïden). Patiënten werden geëxcludeerd als er sprake was van orgaanfalen of andere ernstige comorbiditeiten, actieve infectie, het risico op een infectie, een geschiedenis van tuberculose, ondervoeding of als ze zwanger waren of geen anticonceptie tijdens de studie wilde gebruiken.	I: autologe ongeselecteerde hematopoietische stamceltransplantatie C: gebruikelijke behandeling	Primair: Sustained disease remission 12 maanden na transplantatie (samengestelde uitkomstmaat): - CDAI $\leq$ 150 voor de laatste 3 maanden. - Geen actieve behandeling in de laatste 3 maanden. - Geen mucosale erosie of ulceratie ergens in de GI tract beoordeeld bij een geblindeerd commissielid mbv alle upper en lower GI endoscopie en dunne darm beeldvormige diagnostiek. Secundair: - Individuele items van de primaire uitkomstmaat. - Klinische ziekteactiviteit (CDAI en HBS) - Endoscopische	- Alle patiënten ondergingen mobilisatie van de stamcellen door gebruik te maken van cyclofosfamide ($2\text{g}/\text{m}^2$, x2 dagen) en nonglycosylated granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim; $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$). Tijdens mobilisatie werd het corticosteroïden en immunosuppressieve medicijnen gebruik verlaagd of stopgezet volgens protocol. - Patiënten ondergingen leukaferese wanneer het aantal CD34+ cellen hoger was dan $20 \times 10^4/\text{ml}$ met als doel $3-8 \times 10^6$ CD 34+ cellen/kg lichaamsgewicht. - Patiënten waarbij de mobilisatie succesvol was werden gerandomiseerd in het ondergaan van AHSCT of de standaardbehandeling. Patiënten die de standaardbehandeling toegewezen kregen, konden na 1 jaar alsnog AHSCT ondergaan (cross-over). - Randomisatie 1:1 - Patiënten die gerandomiseerd werden voor AHSCT ontvingen een EBMT aanbevolen conditioneringsregiem (intensiteit: intermediair) die bestond uit cyclofosfamide ($50\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ x4 dagen) en vanaf dag 3 konijn antithymocyte globuline (Genzyme; $2.5\text{ mg}/\text{kg}/\text{d}$) en methylprednisolone ($1\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$, x3 dagen) met infusie van ongeselecteerde stamcellen (3×10^6 CD 34+ cellen/kg) op dag 7. - Alle patiënten die mobilisatie en HSCT ondergingen ontvingen de zorg die noodzakelijk was. - Tijdens de follow-up konden alle patiënten in beide groepen de standaardbehandeling ontvangen voor de ziekte van Crohn, inclusief

					ziekteactiviteit (SES-CD). - Veranderingen in functionele status en algemene en ziekte gerelateerde kwaliteit van leven (Karnovsky Index, IBDQ, Euroqol schalen) - Adverse events (AE) en serious adverse events (SAE). FU: 12 maanden	het gebruik van corticosteroïden, immunosuppressieve middelen en biologicals, welke werden verminderd volgens het protocol als klinische verbetering dit toestond. - Als de conditie van de patiënt verslechterde, ondanks het intensiveren van de behandeling, kon een aanvraag ingediend worden bij de TSC voor toestemming voor een operatie of versnelde AHSCT. - Patiënten die niet voldeden aan de primaire uitkomstmaten/criteria, patiënten die doodgingen of niet de FU afmaakten zonder een operatie of een versnelde transplantatie kregen, werden gecategoriseerd als een falende behandeling.
Mahmmod et al., 2017	Open label, niet gerandomiseerde prospectieve studie.	4	Volwassen patiënten (leeftijd tussen de 18 en 65 jaar) met een bevestigde diagnose van de ziekte van Crohn die refractair waren, niet in aanmerking kwamen voor een operatie ondanks het gebruik van ten minste 3 immunosuppressieve medicijnen of biologicals (in toevoeging op het gebruik van corticosteroïden). Patiënten werden geëxcludeerd wanneer ze zwanger waren of geen anticonceptie tijdens de studie wilde gebruiken, gelijktijdig ander ernstige ziektes hadden, risico voor infecties hebben, in het	I: autologe ongeselecteerde hematopoietische stamceltransplantatie C: n.v.t.	Primair: Sustained disease remission 12 maanden na transplantatie (samengestelde uitkomstmaat): - CDAI $\leq$ 150 voor de laatste 3 maanden. - Geen gebruik van steroïden en immunosuppressieve medicijnen. - Geen tekenen van ziekteactiviteit zowel endoscopisch als radiologisch gemeten. Secundair: - Klinische ziekteactiviteit (CDAI en HBS) - Endoscopische	- Patiënten werden geworven in verschillende academische en perifere ziekenhuizen. - Stamcellen werden gemobiliseerd door middel van filgrastim (G-CSF). De patiënten ontvingen 10µg/kg/d. - Leukaferese werd gestart als er voldoende CD34+ cellen gedetecteerd werden in het perifere bloed. Het doel was om 5×10^6 CD 34+ cellen/kg lichaamsgewicht te verzamelen. Als er niet voldoende cellen verzameld waren, kon een tweede leukaferese uitgevoerd worden. - Patiënten waarbij de mobilisatie niet succesvol was, kregen filgrastim en cyclofosfamide toegediend. Indien deze mobilisatiekuur niet aansloeg, werd de patiënt geëxcludeerd van de studie. - De conditioneringsfase startte wanneer de vitaliteit van de CD34+ cellen bevestigd was en het aantal CD34+ cellen hoger was dan 2×10^6 CD34+ cellen/kg. Het conditioneringsregime bestond uit ATG intraveneus (totale dosis van 8mg/kg) en cyclofosfamide 50 mg/kg/dag intraveneus (totale dosis van 200 mg/kg). - Alle patiënten die AHSCT ondergingen ontvingen de zorg die noodzakelijk was.

			verleden een slechte compliance hadden en deelnamen aan een ander studieprotocol waarin medicijnen of hematopoietische groeifactoren onderzocht werden tot 4 weken voor het begin van de studie.		ziekteactiviteit (CDEIS, SES-CD en Rutgeerts score). - Radiologische ziekte activiteit (gemeten met een MRI). - Biochemische markers (CRP en fecale calprotectine). - Complicaties - Kwaliteit van leven (IBDQ, SF-36, EQ-5D) FU: 12 maanden.	- Of patiënten in aanmerking kwamen voor de studie werd uitgebreid besproken in een Europees expert panel. - De onderhoudstherapieën voor de ziekte van Crohn werden stopgezet na AHSCT.
--	--	--	---	--	--	---

Bijlage 4 – Baselinekenmerken geïnccludeerde studies

Variabele	Hawkey et al., 2015 (n = 23/22)	Mahmmod et al., 2017 (n = 4)
Leeftijd (jaren – mediaan)	34.1 (26.1-41.2) / 30.6 (24.0-37.6)	56 (15.5)
Vrouwen (%)	56.5% / 50.0%	50%
BMI (mediaan)	23.0 (20.5-27.8) / 21.1 (19.9-24.9)	22 (7.5)
Roker (%)		50%
-Momenteel	26.1% / 18.2%	50%
-Vroeger	30.4% / 27.3%	50%
Familie geschiedenis van de ziekte van Crohn (%)	21.7% / 4.5%	25%
Aantal operaties voor de ziekte van Crohn (mediaan)	2 (0.5-3.5) / 2 (0.25/3)	4 (5)
Leeftijd waarop de ziekte van Crohn gediagnosticeerd werd (mediaan)	19.4 (12.3-25.5) / 18.2 (14.1-24.2)	20.5 (9)
Medicijngebruik		
-Aantal medicijnen gebruikt (mediaan)	5 (4.5-5) / 5 (4-5)	7.5 (1.5)
-Aantal maanden medicijnen gebruikt (mediaan)	113 (63-174) / 113 (50-177)	
Klinische ziekteactiviteit (mediaan)		
-CDAI	326 (251-414) / 354 (300-444)	324 (70)
-HBS	13 (9-17) / 14 (8.6-16.5)	11.5 (6.5)
Endoscopische ziekteactiviteit (mediaan)		
-SES-CD	13 (8-24) / 13.5 (6.8-19.3)	8 (9)
-CDEIS		9.1 (1.2)
Heel GI tract evaluatie (mediaan/percentages)		4 (100%)
-Segmenten onderzocht per patiënt (max. 10)	9 (8-10) / 9 (7-10)	
-Normaal	5 (4-7) / 5 (4-7)	
-Ziekte van Crohn aanwezig	4 (3-5) / 3 (2-4)	
-Zweren	3 (1-4) / 2 (1-3)	4 (100%)

-Heel GI tract vrij van actieve ziekte van Crohn	0 / 0	0 (0%)
Kwaliteit van leven		
-EQ-VAS (0-100) (mediaan)	60 (40-65) / 43 (30-64)	
-EG-5D (0-1) (mediaan)	0.8 (0.71-0.8) / 0.76 (0.70-0.80)	
-IBDQ (32-224) (mediaan)	124 (102-142) / 109 (83-138)	133 (31)
-Karnofsky Performance Index (0-100) (mediaan)	70 (70-80) / 70 (63-70)	

Bijlage 5 – Standpunten en richtlijnen andere organisaties

Organisatie	Omschrijving	Standpunt
Aetna	Amerikaanse verzekeraar	1) Aetna considers hematopoietic cell transplantation (autologous or allogeneic) experimental and investigational for any of the following autoimmune diseases (not an all-inclusive list) because its effectiveness for these indications has not been established. Autoimmune cytopenia (e.g., autoimmune hemolytic anemia, Evans syndrome, and idiopathic thrombocytopenic purpura), Celiac disease, Chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy, Crohn's disease, Dermatomyositis, Juvenile rheumatoid arthritis, Multiple sclerosis, Neuromyelitis optica, Polymyositis, Rheumatoid arthritis, Systemic lupus erythematosus, Systemic sclerosis, Systemic vasculitis, Ulcerative colitis 2) The findings (literature) do not support the widespread use of HSCT for patients with refractory CD. Hematopoietic cell transplantation for autoimmune diseases and miscellaneous indications. Geraadpleegd in juni 2017 via: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/600_699/0606.html
Anthem	Amerikaanse verzekeraar	1) At this time there is a lack of evidence in the peer-reviewed medical literature, in terms of long-term safety and efficacy, to support the use of hematopoietic stem cell transplantation, for the indications listed above as investigational and not medically necessary. Additional study demonstrating improved outcomes is needed. Crohn's disease (N for allogeneic and D for autologous): standard of care (S); standard of care, clinical evidence available (C); standard of care, rare indication (R); Developmental (D); and not generally recommended (N). Hematopoietic stem cell transplantation for genetic diseases and aplastic anaemias. Geraadpleegd in juni 2017 via: https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_a047560.htm
Cigna	Amerikaanse verzekeraar	Cigna does not cover hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) for the treatment of an autoimmune disease, including ANY of the following indications, because it is considered experimental, investigational or unproven (this list may not be all-inclusive): autoimmune hemolytic anemia, autoimmune hepatitis, celiac disease, <u>Crohn's disease</u>, cryptogenic cirrhosis, dermatomyositis, immune vasculitis, juvenile idiopathic arthritis, multiple sclerosis, neuromyelitis optica, polymyositis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, also known as scleroderma, thrombotic thrombocytopenia purpura, type I diabetes mellitus, ulcerative colitis Summary of HSCT for Crohn's Disease: Although preliminary results are promising, larger randomized controlled clinical trials are necessary to determine the safety and effectiveness of hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) for Crohn's disease. At this time the role of HSCT has not been determined for this indication. Stem-cell transplantation for autoimmune diseases. Geraadpleegd in juni 2017 via:

https://www.supercoder.com/webroot/upload/general_pages_docs/document/mm_0357_coveragepositioncriteria_stem_cell_transplant_autoimmune_diseases.pdf		
Regence Group	Amerikaanse verzekeraar	Autologous hematopoietic cell transplantation is considered investigational as a treatment of autoimmune diseases, including, but not limited to: Autoimmune hepatitis and cryptogenic cirrhosis, Behçet's disease, Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), <u>Crohn's Disease</u>, Diabetes mellitus, type I, <u>GI autoimmune diseases including Crohn's disease, ulcerative colitis, and celiac disease</u>. Immune cytopenias including but not limited to: autoimmune hemolytic anemia, Evans' s syndrome, Immune thrombocytopenia, pure red cell or white cell aplasia, and thrombotic thrombocytopenia purpura , Immune vasculitis, Juvenile Idiopathic arthritis, Multiple sclerosis (MS), Neuromyelitis optica, Relapsing polychondritis, Rheumatoid arthritis (RA), Systemic lupus erythematosus (SLE), Systemic sclerosis (i.e., scleroderma) There is not enough research to show that hematopoietic cell transplantation (HCT) can improve health outcomes in patients with autoimmune disease. In addition, no clinical guidelines based on research recommend the use of HCT for any autoimmune diseases. Therefore, autologous or allogeneic HCT is considered investigational for treatment of any autoimmune disease. Hematopoietic cell transplantation for autoimmune diseases. Geraadpleegd in juni 2017 via: http://blue.regence.com/trgmedpol/transplant/tra45.32.pdf

Bijlage 6 – Lopende studies

Trialnummer	Design	Interventie	Vergelijkende behandeling	Inclusiecriteria + aantal	Primaire uitkomstmaat	Secundaire uitkomstmaat	Land	Datum afronding
NCT03000296	Niet-vergelijkende eenarmige studie.	Autologe hematopoietische stamceltransplantatie (therapeutics approach of conditioning regimen Cyclophosphamide (Cy) + Thymoglobulin r (ATG) + Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) followed by autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)).	NVT (niet-vergelijkende studie)	- Tussen de 14-50 jaar (In sommige gevallen 70 jaar). - Bevestigde diagnose van de ziekte van Crohn. - Niet of onvoldoende reactief op of intolerant voor de beschikbare medicinale therapie. - Patiënt komt niet (meer) in aanmerking voor een operatie (door bijv. risico op korte darmsyndroom). - Informed consent. N=20	- Veiligheid van ongeselecteerde AHSCT in patiënten met refractaire M. Crohn. FU 12 maanden.	- CDAI - CRAIG CSS - IBDQ - SF-36 - SES - CDEIS - Rutgeerts - HBI FU tussen de 1 en 24 maanden.	Brazilië	Maart 2018
NCT02225795	Niet-vergelijkende eenarmige studie.	Autologe hematopoietische stamceltransplantatie	NVT (niet-vergelijkende studie)	- Tussen de 10-30 jaar. - Bevestigde diagnose van de ziekte van Crohn. - Actieve ziekte. - Refractaire ziekte. N=15	- Haalbaarheid en toxiciteit van immunoablatie met HSCT en post-HSCT infusie van cyclofosfamide. FU 100 dagen.	- Incidentie van virale reactivatie (FU 100 dagen). - Incidentie van invasieve schimmel infecties (FU 100 dagen). - Immun reconstructie na HSCT (FU ong. 3 jaar).	USA	December 2019

						- Immune reconstitutie na HSCT lymfocyt subpopulaties (absoluut aantal CD3, CD4, CD8 en CD19 cells), immunoglobuline niveaus (IgG) en CD4+ CD25+ CD127+ regulatoire T cel (Treg) populaties op dag +30 , +60 , +100, +180 en jaarlijks post-HSCT. - klinische activiteit, CDAI score en steroïde vrije periode (FU 1 jaar).		
NCT00692939	Niet-vergelijkende eenarmige studie	Autologe hematopoietische CD34+ stamceltransplantatie	NVT (niet-vergelijkende studie)	- Patiënten die hoge morbiditeit ervaren en verlaagde kwaliteit van leven hebben (CDAI > 250 of PCDAI > 30). - Tussen de 5-25 jaar. - Bloedplaatjes > 100.000/mm³. Absoluut neutrofiel aantal >1500 mm³. - Creatine niet hoger dan 2.0 mg/dl. - Geen geschiedenis van coronaire hartziekte. - FEV1/FVC op zijn minst 60% zoals voorspeld voor de leeftijd. DLCO op zijn minst 60% zoals voorspeld	-Veiligheid (FU 100 dagen)	- Snelheid van herstel van neutrofielen en bloedplaatjes na de ablatieve therapie en de CD34+ AHSCT (FU 100 dagen). - Snelheid van reconstitutie van de immuniteit (FU 100 dagen). - lange termijn complicaties (FU 5 jaar). - De immuun functie / profiel van de patiënten pre-transplant en het schetsen van de patronen van de immuun dysfunctie in patiënten met actieve geavanceerde ziekte van Crohn (FU jaarlijks). - Effect therapie op klinische	USA	December 2017

				voor de leeftijd. - Patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten ermee instemmen om gebruik te maken van anticonceptie. - Patiënten moeten fulltime caregivers tot hun beschikking hebben tijdens de gehele behandeling en adequate social support. N=10		manifestatie van de ziekte (FU jaarlijks).		
--	--	--	--	---	--	--	--	--

Bijlage 7 – Reacties partijen op conceptstandpunt

Hieronder hebben wij de volledige reactie van de NVGIC en de NVMDL/ICC op het conceptstandpunt weergegeven.

Reactie NVGIC:

Geachte mevrouw Sicking,

Hierbij wil ik u mededelen dat het bestuur van de NVGIC het conceptstandpunt 'autologe hematopoietische stamceltransplantatie (AHSCT) bij therapierefractaire M. Crohn' onderschrijft en geen verdere opmerkingen heeft.

Met vriendelijke groet,

Mw. Jacqliene Bal

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie
Nederlandse Vereniging voor Gastro-Intestinale Chirurgie

Postbus 20061
3502 LB Utrecht
T 030 - 28 23 327
www.heelkunde.nl

Reactie ZN:

Bijgaand de reactie namens ZN:

Geachte mevrouw Sicking,

ZN (zorgverzekeraars Nederland) ondersteunt de conclusie van het Zorginstituut dat AHSCT op basis van de uitkomsten van het VT-traject voor patiënten met therapierefractaire M. Crohn niet voldoet aan de criteria tav de stand der wetenschap en praktijk.

Het feit dat patiënten ook na AHSCT nog aangewezen blijven op corticosteroïden als uitkomstmaat zou naar onze mening ondergeschikt mogen zijn in de uiteindelijke beoordeling van AHSCT bij deze kleine groep patiënten. Wellicht kan dit nog in de analyse worden meegenomen.

Als signaal willen wij afgeven dat wij ons zorgen maken over behandelingen van dergelijke specifieke – zeer kleine – patientengroepen, aangezien het ook in de toekomst uiterst moeilijk zal zijn om wel te voldoen aan het criterium stand der wetenschap en praktijk.

Met vriendelijke groet,

Drs. Karin Scheele, arts Maatschappij en Gezondheid

BIG nummer 69910243501

Adviserend Geneeskundige Zorgverzekeringen

Telefoon 06-22549953

Reactie NVMDL/ICC



Groningen, 20 november 2017

Betreft: reactie op het concept rapport: Autologe hematopoietische stamceltransplantatie bij therapierefractaire Morbus Crohn.

Geachte Leden van ZonMw en Zorginstaat Nederland,

De commissie IBD van de NVMDL en het Initiative on Crohn & Colitis netwerk (een nationaal Nederlands IBD samenwerkingsverband tussen MDL-artsen werkzaam in perifere en academische ziekenhuizen) hebben uw rapport gelezen.

Wij zijn het ondanks de beperkt beschikbare gegevens eens met uw rapport dat een autologe hematopoietische stamceltransplantatie bij therapierefractaire Morbus Crohn nog niet voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk', en daarmee nog niet onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet kan vallen.

Het is uit de rapportage echter wel duidelijk dat een aantal zeer therapie resistente patiënten goed reageren en er een duidelijke gunstige modulatie van de ziekte heeft plaats gevonden. Ook is duidelijk dat er verbeteringen van de protocollen zoals gebruikt in de ASTIC trial als in de niet vergelijkende voor-na studie van Mahmood, mogelijk zijn.

Voor deze groep complexe en uitbehandelde patiënten met de ziekte van Crohn is er geen andere rescue-optie beschikbaar. Het doel van deze behandeling is het voorkomen van grote en potentieel levensbedreigende complicaties (zoals daar zijn short-bowel syndroom of totale parenterale voeding) en het herstellen van de kwaliteit van leven.

Wij willen u dan ook met klem verzoeken deze therapie met een aangepast protocol onder de huidige geldende condities in Nederland beschikbaar te houden voor deze groep patiënten. Dit kan gecentraliseerd in Nederland plaats vinden door de groep Mahmood waarbij er na 1 jaar over de veiligheid en na 2 jaar over de kost-effectiviteit kan worden gerapporteerd.

Hoogachtend,

Dr. K.H.N. de Boer MDL arts, Secretaris van het Initiative on Crohn & Colitis netwerk Nederland

prof. dr. G. Dijkstra, MDL arts, voorzitter commissie IBD van NVMDL

Deze brief is elektronisch ondertekend.

Reactie CCUVN



Houttuinlaan 4b
3447 GM Woerden
T 0348 432 920
E info@crohn-colitis.nl

Zorginstituut Nederland Sector Zorg,
mevrouw L. Sikking
Adviseur Voorwaardelijke Toelating / Duiden
per mail lsikking@zinl.nl

Contactpersoon
Tineke Markus

Ons kenmerk
SB/17.061/B26.02

Bijlagen

Datum 21 november 2017

Betreft reactie op het concept rapport: Autolog hematopoietische stamceltransplantatie refractaire Morbus Crohn

Uw kenmerk

Geachte mevrouw Sikking,

De Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland (CCUVN) heeft uw rapport over bovengenoemd onderwerp ontvangen en willen u danken dat wij op dit rapport onze visie mogen geven.

De CCUVN is een vereniging van mensen met de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en Short Bowel Syndroom. De CCUVN doet zelf veel onderzoek onder haar achterban zodat wij weten wat er leeft onder de patiënten. Wij zijn ervaringsdeskundigen die ons oordeel mede baseren op deze ervaringen en op onze nascholingen via nationale en internationale congressen.

In het rapport komt naar voren dat de autologe hematopoietische stamceltransplantatie bij therapie refractaire Morbus Crohn nog niet voldoet aan het criterium van wetenschap en praktijk. Vergoeding vanuit de basisverzekering zou dan niet mogelijk zijn.

Voor patiënten die helemaal aan het einde van de medicatielijnen zitten en eigenlijk geen goede kwaliteit van leven hebben, zouden hierdoor niet geholpen kunnen worden. Dat zou ons ontzettend spijten, omdat we het vaak hebben over een groep patiënten die graag nog willen deelnemen aan het arbeidsproces en nog een heel leven voor zich hebben. Het gevolg van niet behandelen met deze methodiek zou kunnen leiden tot grotere problemen, zoals short bowel syndroom of totale parenterale voeding. Omdat onze vereniging ook de groep short bowel patiënten vertegenwoordigt en weet welke problemen er dan allemaal kunnen ontstaan, pleiten wij voor de mogelijkheid om deze therapie toch te laten voort bestaan.

Wellicht is het mogelijk om deze patiënten extra te volgen door gebruik te maken van mijnIBDcoach, een eHealth programma dat in het Antonius ziekenhuis in gebruik is. Dit programma biedt de mogelijkheid om extra informatie te registreren en de ziekte en patiënt goed kan monitoren.

Vertrouwend u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd en hopen op een positieve reactie.

Met vriendelijke groet,

M.L. Markus-de Kwaadsteniet,
directeur



Heeft u onze [vernieuwde website](#) al gezien? Nieuw: [de IBD-zorgwijzer](#) voor informatie op maat en goed voorbereid op gesprek met uw zorgverlener.

Bijlage 8 – Manuscript VT studie: autologous stem cell transplantation in refractory Crohn's disease

Autologous stem cell transplantation in refractory Crohn's disease

Nofel Mahmmod¹

Herma Fidder²

Bas Oldenburg²

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

²Department of Gastroenterology and Hepatology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, the Netherlands

TABLE OF CONTENTS

1. Introduction.....	3
1.1 Autologous stem cell transplantation.....	4
1.2 Autologous stem cell transplantation for Crohn's disease.....	4
2. Rationale.....	6
3. Objectives and endpoints.....	7
3.1 Primary goal.....	7
3.2 Secondary goals	7
3.3 Clinical end points.....	7
4. Study population.....	8
4.1 Inclusion criteria.....	9
4.2 Exclusion criteria.....	9
5. Study design.....	10
6. Outline of the study.....	10
6.1 Treatment.....	10
6.1.1. Mobilization and leukapheresis of stem cells	10
6.1.2. Conditioning	11
6.1.3. Peripheral blood stem cell graft infusion	12
6.2 Supportive care.....	12
6.3 Evaluation of engraftment.....	12
7. Clinical evaluations, laboratory tests and follow up.....	12
7.1 Screening measurements.....	12
7.2 Baseline evaluations to be done < 4 weeks prior to mobilization.....	13
7.3 Evaluations during admission for autologous stem cell transplantation.....	14
7.4 Evaluations following discharge after autologous stem cell transplantation....	14
8. Toxicities and adverse events.....	15
8. 1 Expected toxicities.....	15
8.2 Adverse events.....	15
9. Ethical considerations.....	16
9.1. regulation statement	16
9.2. Recruitment and consent.....	16
10 Results.....	16
10.1. Patients.....	16
10.2. Mobilization, Conditioning, and Transplantation.....	17

10.3. Follow-up Assessments.....	17
10.4. Primary endpoints.....	17
10.5. Secondary Endpoints (In all literature used as primary end point).....	18
10.5.1. Clinical disease activity.....	18
10.5.2. Endoscopic disease activity.....	18
10.5.3. Radiologic disease activity.....	18
10.5.4. Biochemical markers.....	18
10.6. Quality of life.....	18
11. Adverse Events.....	19
12. Discussion.....	19
13. Conclusion.....	20
14. References.....	21
15. Appendix	23

1. INTRODUCTION

Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory bowel disease (IBD) characterized by inflammation of potentially any part of the intestinal tract (1). Pathogenically, it is believed to be an immune-mediated disease, probably induced by genetic host abnormalities that result in overly aggressive T-cell responses to a normally composed bowel microbiota. Alternatively, it also has been postulated that the normal balance between beneficial and harmful bacterial species in the mucosa-associated microbiota is disturbed, so-called "dysbiosis". Crohn's disease is associated with significant morbidity due to the gastro-intestinal (fistulas, abscesses, the need for recurrent surgery and short-bowel syndrome requiring parenteral nutrition after multiple operations) and extra-intestinal complications (eye involvement, skin illness, arthritis and hepatobiliary complications).

CD is treated with immune-modulating or immunosuppressive therapies. Apart from locally acting anti-inflammatory agents such as 5-aminosalicylic acid, systemic immune suppressive therapy is used with corticosteroids, azathioprine or methotrexate. Recently, successful cytokine suppressive therapy with antibodies to tumor necrosis factor alpha has

been introduced. Despite this diversity in pharmacological approaches, at this moment no drug is curative and prolonged treatment with immune suppressive drugs has potential risks. Furthermore, a significant number of patients are refractory or intolerant to treatment, ultimately requiring repeated surgery.

1.1 Autologous stem cell transplantation

In the treatment of several malignant hematological diseases, autologous stem cell transplantation (SCT) is used as a bone marrow rescue procedure after administration of high dose myeloablative chemotherapy. Due to extensive experience with autologous SCT in this setting, transplant related mortality has become low (<5%) and autologous transplantation for malignant disorders has become a standard procedure even for elderly patients (2).

Autologous SCT has also been developed as a therapy for autoimmune diseases on the basis of several lines of evidence (3, 4). First, it has been observed that patients with autoimmune disease who undergo autologous or allogeneic SCT for hematopoietic malignancy are frequently noted to experience a remission of their autoimmune disease. Secondly, animal studies have shown that transplantation with autologous hematopoietic stem cells may cure the autoimmune disease and induce tolerance to the inciting agent. Lastly, immunosuppressive therapy appears to act with a clear dose response pattern. Higher dose regimens requiring some form of stem cell rescue may therefore be superior in the treatment of autoimmune disease.

Considering the potential benefits of long-term remission or the prevention of progressive tissue damage due to autoimmune disease, the low risk for transplant related mortality has been considered acceptable in several autoimmune diseases. Since 1996, approximately 1000 patients have received an autologous hematopoietic stem cell transplant mainly for multiple sclerosis, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and immune cytopenias (5). Many treated patients have experienced long-term disease-free remissions. Treatment-related mortality (TRM) was initially higher than anticipated, but reduced significantly in later years. For example, results on approximately 400 cases of multiple sclerosis patients have been reported by the European Group for Blood and Marrow Transplantation, showing a favourable outcome for many patients with a TRM that has dropped to 1% (6).

1.2 Autologous stem cell transplantation for Crohn's disease

Although it is still not clear whether Crohn's disease is an actual autoimmune disease, immunologic processes are engaged in the pathophysiology of the disease. The possibility that autologous SCT is an effective treatment for IBD was suggested by the improvement of the clinical course of disease in patients with CD that received autologous SCT for malignant disease (7-11). The first published abstract dates from 1996 and described two-year clinical remission in two patients with active IBD treated with autologous SCT for breast cancer (7). Long term clinical remission after autologous SCT was also reported in three patients with clinical disease control of CD up to 7 years following transplantation for hematological malignancies (9-11).

The first reports of autologous SCT specifically given for the treatment of CD were published in 2003 and concerned five patients with severe disease activity refractory to conventional treatment and treatment with anti-TNF α antibody (12-14). No serious transplantation related complications were reported and all patients entered clinical remission. However, some of the colonoscopies showed persistent mild inflammation up to 1 year post-transplantation. A larger study on twelve patients with chronic active, refractory CD also suggested that autologous SCT could have a beneficial effect on CD activity (15). Apart from fever, the autologous SCT was well tolerated by the patients. After 15 months, only one patient developed a recurrence of active CD. All others maintained a clinical and drug-free remission but similar to the patients described in the reports above with persisting nonsymptomatic histologic and/or radiologic evidence of CD. Adverse effects included hematemesis from a Mallory-Weiss tear, a prolonged febrile course, *C. difficile*-induced diarrhea, and diarrhea after an upper respiratory infection. In the Netherlands, limited experience with autologous SCT in CD has been obtained in the Academic Medical Center in Amsterdam where three patients with refractory CD received a transplantation. Two patients not responsive to immunosuppressive and anti-TNF therapy underwent mobilization and subsequent SCT and achieved complete remission of the inflammatory bowel disease. The third patient with completely refractory CD including failure of anti-TNF therapy, already went in complete remission after the mobilisation phase and, as a result, was not transplanted. Two patients from the Utrecht Medical Centre underwent successful SCT in the St. Antonius Hospital in Nieuwegein and remain in remission until today (follow up two and three years respectively).

Recently, the results of the ASTIC trial(21), a parallel-group randomized trial, comparing autologous SCT (ASCT) with mobilisation only in patients with refractory Crohn's disease were published. In this study, 45 patients with successful mobilisation were randomised to

early (n = 23) or delayed (n = 22) ASCT. The primary endpoint, sustained disease remission, defined as:

Clinical remission (Crohn Disease Activity Index (CDAI) <150. And no use of corticosteroids or immunosuppressive or biologic drugs for at least the last 3 months. And no endoscopic or radiological evidence of active (erosive) disease anywhere in the gastrointestinal (GI) tract.

ASTIC was associated with, however, with statistically significant improvement of the CDAI, HBS and SES-CD scores.

This trial has been criticised because of its too stringent primary endpoint, the premature termination of the study and the absence of adequate maintenance therapy after the ASCT (23). Also, the use of high dose of cyclophosphamide in mobilisation in the control group did not allow for a comparison between ASCT and the standard of care. The high incidence of serious adverse events in the ASCT group (23) can probably be attributed to the use of high doses of cyclophosphamide in both the mobilisation and conditioning phase of the treatment.

2. RATIONALE

ASCT is a “last resort” for CD patients who are refractory to any type of therapy. Autologous SCT has been shown to induce dramatic and long-term improvements in a range of autoimmune disorders(3,4). The current protocol is not a clinical study. Indication for stem cell transplantation has been established irrespective of study participation according to the position statement of the Dutch Association for Gastroenterology (NVMDL). ASCT may be considered as an orphan treatment for refractory severe Crohn’s disease.

The underlying mechanisms remain largely unknown, but immune reconstitution after profound depletion appears to favour the development of tolerance over pathogenic immunity. The first aim of the present study is to increase our understanding of the pathophysiology underlying the beneficial effect of autologous SCT. We will investigate the immunological mechanisms involved in the (re)induction of immune tolerance in the setting of autologous SCT. In addition, by comparison of microbiome pre- and post transplantation we aim to gain insight in the role of microbiota in the pathogenesis of active Crohn’s disease in patients with refractory Crohn’s disease. Patient selected for autologous SCT are refractory or intolerant to standard therapy and will be treated with intensive myelo- and immunosuppression using cyclophosphamide and antithymocyte globulin (ATG) followed by autologous stem cell transplantation.

3. OBJECTIVES AND ENDPOINTS

3.1 Primary goal

- To evaluate the clinical benefit of high dose myelo- and immunosuppressive therapy combined with ASCT in the treatment of refractory severe Crohn's disease.

3.2 Secondary goals

- Comparison of health care resource use over a two year period before and after stem cell transplantation to evaluate the cost effectiveness. Direct health care costs (medical specialist contacts, hospital admissions, medication, diagnostics, surgery, etc.) two years pre- and post-stem cell transplantation. Expenses will be determined based on medical charts of the patients and pharmacy data.
- The impact of ASCT on health related, and generic, quality of life measures will be evaluated using the Inflammatory Bowel Disease Quality of Life Questionnaire (IBDQ) (Appendix 3) and the 36-item Short Form Health Survey (SF36) (Appendix 4). EQ-5D dimensions and SF-36 questionnaires will be transferred and used to estimate QALYs (Quality Adjusted Life Years).
- To investigate on the immunological mechanisms involved in immune reconstitution and engraftment.
- To gain insight in the effect of ASCT on the microbiome.

3.3 Clinical endpoints

To compare our results with the results of the ASTIC trial we will measure the proportion of patients with sustained disease remission at one year. Sustained disease remission is defined as:

1. A minimum of a three month period of Crohn's disease activity index (CDAI) ≤ 150 .
2. No use of steroids or immunosuppressive drugs.
3. No signs of disease activity endoscopically and radiologically

We will also measure the response to therapy (secondary endpoints) as follows:

A. Clinical disease activity will be measured using the following scores:

- CDAI score, most commonly used in the past, less reliable because of

subjective score measurement and because patients with multiple surgeries in the past have often frequent bowel motions without disease activity.

- i Clinical remission defined as score <150
- ii Clinical response if the score drops more than 70-100 points

- HBS score similar to CDAI.

- i Clinical remission if the score is below 5
- ii Clinical response as the score drops more than 3 points

B. Endoscopic disease activity will be measured using the following scores:

- CDEIS

- i <3 inactive disease.
- ii 50% decrease is significant improvement

- SES-CD

- i <3 inactive disease.
- ii 50% decrease is significant improvement

- Rutgeerts scores <2 inactive disease.

C. Radiological disease activity will be measured using the MRI enteroclysis and pelvis MRI if indicated.

- i Free of disease activity
- ii Decrease of disease activity

D. Biochemical markers

- CRP, blood count: easy to measure, but not always reliable, some patients have a normal CRP but significant activity by endoscopic examination.
 - i normal < 10
- Faecal calprotectin, this is more sensitive than CRP but is also increased by other causes than the intestinal inflammation.
 - i Remission value is not clear, often in literature a value of < 250 is used as the cut-off.
 - ii Response: 50% decrease from baseline

4. STUDY POPULATION

Adult patients with refractory Crohn's disease that are not surgical candidates will be eligible for treatment with autologous stem cell transplantation. These patients will be approached to participate in this study.

4.1 Inclusion criteria

- 1) Age between 18 and 65 years
- 2) Confirmed diagnosis of active Crohn's Disease:
 - a) Diagnosis of Crohn's disease based on typical radiological appearances and / or typical histology
 - b) Active disease at the time of registration to the trial, defined as
 - i) Crohn's disease activity index (CDAI) ≥ 250 or Harvey Bradshaw Index >4 and ≥ 2 of the following:
 - ii) Elevated CRP or calprotectin
 - iii) endoscopic evidence of active disease confirmed by histology
 - iv) clear evidence of active small bowel Crohn's disease on the MRI enteroclysis
- 3) Unsatisfactory course despite 3 immunosuppressive agents (usually azathioprine, methotrexate and infliximab or adalimumab) in addition to corticosteroids. Patients should have relapsing disease (i.e. ≥ 1 exacerbation/year) despite thiopurines, methotrexate and/or infliximab/adalimumab maintenance therapy or clear demonstration of intolerance / toxicity to these drugs.
- 4) Current problems unsuitable for surgery and patient at risk for developing short bowel syndrome.
- 5) Informed consent
 - a) Prepared to undergo additional study procedures as per trial schedule
 - b) Patient has undergone intensive counselling about risks

4.2 Exclusion criteria

- 1) Pregnancy or unwillingness to use adequate contraception during the study, if a woman of childbearing age
- 2) Concomitant severe disease
 - a) renal: creatinine clearance < 40 ml/min (measured or estimated)
 - b) cardiac: clinical evidence of refractory congestive heart failure; left ventricular ejection fraction $< 45\%$ by multigated radionuclide angiography (MUGA) or cardiac echo; chronic atrial fibrillation necessitating oral anticoagulation; uncontrolled ventricular arrhythmia; pericardial effusion with hemodynamic consequences as evaluated by an experienced echocardiographer
 - c) psychiatric disorders including active drug or alcohol abuse

- d) concurrent or recent history of malignant disease (excluding non-melanoma skin cancer)
 - e) uncontrolled hypertension, defined as resting systolic blood pressure ≥ 140 and/or resting diastolic pressure ≥ 90 despite at least 2 anti-hypertensive agents.
 - f) uncontrolled acute or chronic infection with HIV, HTLV-1 or 2, hepatitis viruses or any other infection the investigators consider a contraindication to participation.
 - g) other chronic disease causing significant organ failure, including established cirrhosis with evidence of impaired synthetic function on biochemical testing and known severe respiratory disease.
 - h) Crohn's Disease symptoms predominantly due to fibrotic stricturing and unlikely to respond to immune manipulation, in the opinion of any of the investigators or the steering committee
- 3) Infection or risk there of
- a) Perianal sepsis is not an exclusion provided there is natural free drainage or a seton suture(s) have been placed.
 - b) History of tuberculosis or at current increased risk of tuberculosis
 - c) Mantoux test result or other investigations that the investigator or Steering Committee regard as evidence of active tuberculosis.
 - d) Abnormal chest x ray (CXR) consistent with active infection or neoplasm.
- 6) Previous poor compliance
- 7) Concurrent enrolment in any other protocol using an investigational drug or hematopoietic growth factor up to four weeks before study entry.

5. STUDY DESIGN

This is an open label, non-randomized, non-blinded, prospective study. Patients are recruited from the outpatient IBD clinics of different UMCs. The study is designed to recruit approximately 5 patients per year. The inclusion period will be three years, the followed up period for all patients will be one year.

6. OUTLINE OF THE STUDY

6.1 Treatment

6.1.1. Mobilization and leukapheresis of stem cells

Peripheral blood stem cells (PBSCs) will be mobilised with filgrastim (G-CSF). The patients

will receive 10 ug/kg/day subcutaneously. Stem cell harvesting will take place on days 5 and 6. The leukapheresis procedure will start when adequate numbers of CD34+ cells are detected in the peripheral blood. Leukapheresis will be performed on a continuous flow cell separator machine. If during monitoring the WBC count exceeds $75 \times 10^9/l$, filgrastim dose reduction should be considered. If intolerable adverse events (e.g. bone pain) are experienced that do not respond to paracetamol therapy, filgrastim dose reduction should be considered.

Leukapheresis is preferentially performed using a two-arm venous access technique. If venous access is poor or cannot be obtained through the two-armed technique, a double lumen central catheter may be inserted. The anticoagulant used for the procedure is acid citrate dextrose. The endpoint of each leukapheresis collection will be the processing of 10 to 20 litres of whole blood. The goal of the leukapheresis is to obtain a target dose of 5×10^6 CD34+ cells/kg. If after one leukapheresis the number of collected CD34+ cells is not sufficient, filgrastim may be continued at the same dose and an additional leukapheresis may be performed. The leukapheresed cells will be cryopreserved in DMSO and stored in liquid nitrogen until reinfusion.

In case of mobilization failure, mobilization of CD34+ cells will be performed by combined filgrastim and cyclophosphamide therapy. The patient will receive a one-hour infusion of cyclophosphamide $1-4 \text{ g/m}^2$. Administration of filgrastim (2dd5 ug/kg/day subcutaneously once per day) will commence 5 days after the cyclophosphamide infusion. In case of mobilization failure after the combined treatment with cyclophosphamide and filgrastim, the patient will be excluded from the study.

6.1.2. Conditioning

Conditioning can be started when it has been confirmed that the vitality of the CD34+ cells in the cryopreserved peripheral blood stem cell graft is adequate and the number of CD34+ cells in the cryopreserved peripheral blood stem cell graft is higher than 2×10^6 CD34+ cells/kg. Prior to conditioning a central venous catheter will be placed. The conditioning regimen consists of antithymocyte globulin (ATG) intravenously (total dose of 8 mg/kg) and cyclophosphamide 50 mg/kg/day intravenously (total dose of 200 mg/kg) with co-medication according to local standard. ATG will be administered on days -10 to -7, in combination with clemastine and paracetamol. Cyclophosphamide will be given on days -4 to -1 (day 0 is day of infusion of PBSC). Hyperhydration, alkalinisation of the urine and mesna will be administered in order to prevent hemorrhagic cystitis.

6.1.3. Peripheral blood stem cell graft infusion

The interval between the last dose of cyclophosphamide and infusion of the graft will be at least 48 hours. On day 0 the peripheral blood stem cell graft is thawed. The stem cell graft will be infused into the patient without further manipulation.

6.2 Supportive care

Partial antibiotic decontamination of the digestive tract and oral cavity will be applied. Patients will be nursed in a laminar down flow room until the granulocyte counts have reached to a minimum of $0.1 \times 10^9/l$. Hematological supportive care will involve prophylactic platelet transfusions when counts are $< 10 \times 10^9/l$ and leukocyte-free red blood cell transfusions as clinically indicated. All blood products must be irradiated until one year after transplantation. Female patients will be started on anovulatory drugs (Iynesterol, 5-15 mg daily). Prophylactic co-trimoxazole (480 mg once daily) will be given from day 28 after transplantation for a duration of 6 months to prevent pneumocystis carinii infection.

6.3 Evaluation of the engraftment

Time to engraftment is defined as the number of days between transplantation and the first of three consecutive days on which granulocytes are $> 0.5 \times 10^9/L$ or thrombocytes $> 50 \times 10^9/L$ (without transfusions). Primary graft failure will be defined as granulocytes not having reached a level of $0.5 \times 10^9/L$ during a period of three months after transplantation

7. Clinical evaluations, laboratory tests and follow-up

7.1 Screening measurements

After written informed consent is obtained, patients will undergo screening.

1. History and physical examination, including height and weight.
2. Laboratory investigation: blood cell counts, differential, quantitative platelet count. Serum urea, creatinine, uric acid, Na, K, Cl, uric acid, Ca, Mg, glucose, bilirubin (direct and indirect), alkaline phosphatase, GGT, ASAT, ALAT, LDH, albumin and protein electrophoresis. Blood typing and cross match. Routine urine analysis.
3. Pregnancy test (females).
4. Stool cultures/analyses: Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, C. difficile toxine and Calprotectine.
5. Stool samples to be stored at $-70^{\circ}C$ for microbiota analysis.

6. Hepatitis A, B and C, HSV, VZV, EBV, VCA, HIV, Leus, Toxoplasmosis and CMV serology.
7. Mantoux skin testing if available.
8. X-thorax.
9. ECG, NT-pro-BNP, cardiac ejection fraction.
10. Dental status, if indicated consultation dentist and X-OPG
11. Bone marrow aspirate for cytology. Bone marrow biopsy for pathology, if indicated.
12. Lung function tests, including DCO, if indicated.
13. Sperm/ova cryopreservation, if feasible.
14. MRI of CT enterography

7.2 Baseline evaluations, to be done < 4 weeks prior to mobilization

1. Detailed physical examination with particular attention to the alimentary system.
2. Laboratory investigation: blood cell counts, ESR, coagulation screen, CRP, serum IgG, IgA, IgM.
3. CDAI and HBS calculation. The Crohn's Disease Activity Index (CDAI) Harvey Bradshaw Score (HBS) (21) will be used to evaluate disease activity.
4. Evaluation of on health related, and generic quality of life by SF-36, EQ-5 and IBDQ.
5. Patient reported direct health care costs questionnaire.
6. Videotaped endoscopy: (if applicable) during endoscopy the Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CEIS), Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease [SES-CD], and/or Rutgeerts' score (for postsurgical recurrence) will be calculated and 6 mucosal biopsies will be taken from areas of most severe inflammation, and collected in formaldehyde. Ten additional biopsies will be collected from inflamed and non-inflamed areas and snapfrozen for research purposes. Please refer to appendix D for the CDAI, CDEIS, SES-CD and Rutgeert's score.
7. Blood (40 ml) will be drawn for lymphocyte subset immunophenotyping, cytokine levels and T- cell stimulation and suppression tests. Selected cell populations will be sorted by FACS and their mRNA expression profile—for gatekeeper transcription factors (such as FOXP3, T-Bet, GATA-3) and cytokines (such as IL-10, IL-4, IFN, TNF, IL-23, IL-17) will be determined by RT-PCR.
8. Buffy coat isolated from heparinized blood, plasma, and serum to be cryopreserved for autoantibody titers.

7.3 Evaluations during admission for autologous stem cell transplantation

1. Daily physical evaluation
2. Three times weekly Hb, Ht , WBC and differential and platelet count until ANC is $> 1.0 \times 10^9/l$.
3. Two times weekly serum chemistry profile including sodium, potassium, chloride, bicarbonate, urea, creatinine, alkaline phosphatase, gamma-GT, ASAT, ALAT, LDH, CRP, glucose and albumin.
4. Two times per week standard inventarisation cultures of oral cavity, faeces and nose.
5. Regular peripheral blood PCR for CMV and EBV according to local guidelines

7.4 Evaluations following discharge after autologous stem cell transplantation

1. The first control will be 2 weeks after discharge, the following follow-ups will be done: physical evaluation and determination of Hb, Hb, Ht , WBC and differential, platelet count, peripheral blood PCR for CMV and EBV. All infectious events are recorded.
2. At 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 and 24 months after transplantation, follow-up study visits are planned during which blood samples are taken and adverse events and CDAI and HBS are recorded. All infectious events are recorded. Blood samples will be taken for routine determination of blood counts, serum biochemistry profile, lymphocyte subset immunophenotyping and peripheral blood PCR for CMV and EBV for the first 6 months as shown above.
4. At 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months evaluation of health related, and generic quality of life by SF-36, EQ-5 and IBDQ will be done.
5. At 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months patient reported direct health care costs questionnaire will be taken.
6. At 12 and 24 months after transplantation, endoscopy with biopsies will be performed and CDEIS, SES-CD and Rutgeert's score (if applicable) will be calculated. Biopsies will be used for routine pathological examination. During this procedure, additional biopsies will be taken for research purposes related to the pathogenesis of CD and the immunologic mechanisms underlying the therapeutic effects of ASCT
7. At 1, 3, 6, 12 and 24 months after transplantation additional blood and stool samples will be taken for research purposes at the same moment that blood is taken for routine tests. A total amount of 20 ml of peripheral blood is obtained and frozen. The research purposes for which this blood is taken includes determination of cytokine levels, lymphocyte subset immunophenotyping and T cell stimulation assays. The stool samples will be analysed to gain

insight in the microbiome pre- and post-transplantation.

8 TOXICITIES AND ADVERSE EVENTS

All adverse events are reported. The expected toxicities and adverse events of the autologous stem cell transplantation are outlined below.

8.1 Expected toxicities

The treatment schedules used in this protocol cause transient pancytopenia potentially resulting in septic and hemorrhagic complications. Further potential toxicities of cyclophosphamide include nausea, vomiting, loose stools, malaise, alopecia, and hemorrhagic cystitis. Whereas high cumulative doses of oral cyclophosphamide have been associated with a higher long-term risk on bladder and skin cancer, data on such associations with intravenous high-dose cyclophosphamide are lacking.

High cumulative doses of cyclophosphamide cause both male and female infertility, which may be irreversible in some patients. The amenorrhea that is induced by cyclophosphamide in female patients requires hormonal replacement therapy (estradiol/dydrogesteron).

Toxicity of G-CSF mainly involves transient mild to moderate bone pain due to rapid expansion of bone marrow cells. Toxicity of alemtuzumab consists of fever, malaise, hypotension, headaches, nausea, vomiting, diarrhea and urticarial skin reactions.

8.2 Adverse events

Any untoward medical occurrence in a clinical trial subject to whom an intervention or medicinal product has been administered, including occurrences which are not necessarily caused by or related to that product or intervention. This includes abnormal laboratory findings, symptoms or disease temporally associated with the use of a medicinal product, whether or not related to the product or intervention. An adverse events was classified as serious if it:

- resulted in death
- was life threatening (i.e. an event in which the subject was at risk of death at the time of event; it does not refer to an event which hypothetically might have caused death if it were more severe)
- required hospitalisation or prolongation of existing hospitalization

- resulted in persistent or significant disability or incapacity
- consisted of a congenital anomaly or birth defect

The causality between the adverse event and treatment were classified as follows:

- Definite
- Likely
- Probable
- Very unlikely
- No relation

9. ETHICAL CONSIDERATIONS

“It’s a Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO)”.

9.1 Regulation statement

The study is conducted according to the principles of the declaration of Helsinki (as amended in Tokyo, Venice and Hong Kong, Somerset West and Edinburgh) and in accordance with the Guideline for Good Clinical Practice (CMPP/ICH/135/95 – 17th July 1996).

9.2 Recruitment and consent

Patients were recruited by their physician from the outpatient IBD clinics of the Academic and General Hospitals. The investigators have provided oral and written information about the study and signed informed consent was obtained.

10. Results

10.1 Patients (Table 1)

Seven patients were screened for eligibility, three of them did not match the inclusion criteria. As a result four patients were included. The medical history, clinical condition and indication for the ASCT of all four patients who matched the inclusion criteria was extensively discussed within a national and European expert panel.

Following the agreement of the expert panel, signed informed consents were obtained from the patients after which they underwent ASCT. All patients completed the follow-up of one year.

The median age (Table 1) of the patients was 56 years (range, 40-67 years), two of the patients were women, two patients were current smokers, none of the patients had a first-degree family with IBD, one of the patients had a cousin known with IBD. All patients had a history of more than one operation related to Crohn's disease, one of the patients underwent twelve operations in the past. The median age at diagnosis was 20.5 years (range 16-31 years) with a disease duration of 37 years (range 9-48 years). Three out of four patients had extra-intestinal manifestations (joints and eyes) of the disease. One patient is known with primary sclerosing cholangitis (PSC), this patient is also known with proteinuria because of kidney amyloidosis associated with peripheral neuropathy. All patients have previously used three or more immunosuppressive medications and two or three biologicals. At the time of the ASCT one patient used prednisone, one patient used 6-thioguanine and one used Vedolizumab, the other patient used no maintenance therapy for Crohn's disease. All maintenance therapies were discontinued after the ASCT. All patients underwent MRI enteroclysis or CT-abdomen to evaluate the whole segments of the small and large bowel. Two patients had ileocolic disease and two had ileal as well as proximal small intestine disease. Ileo-coloscopies were done in all patients at screening and after one year, except for one patient who underwent enteroscopy via oral route and no ileocoloscopy because of a known stenosis of the ileo-cecal junction.

10.2 Mobilization, Conditioning, and Transplantation

Mobilization was successful in three patients at the first attempt, in the last patient in two attempts. The median CD34⁺ count was 4.5×10^6 (range, 2.8-7.1). Engraftment (neutrophil count of $0.5 \times 10^9/L$ and platelet count of $20 \times 10^9/L$) was achieved at a median of 24.5 days after the reinfusion of the stem cells.

10.3 Follow-up Assessments

All patients were assessed after 1, 2, 3, 6, 9 and 12 months after the day of reinfusion of the stem cells. No patient withdrew from the follow-up or underwent surgery over one year of follow-up. All patients were included in the analyses of the primary and the secondary endpoints.

10.4 Primary endpoints (Table 2 and 3)

None of the 4 patients reached sustained disease remission after one year of the ASCT.

However, there was a significant improvement of different components of this composite endpoint. Two patients did not need treatment for Crohn's disease, 2/4 patients were in clinical remission based on a CDAI < 150 and 2/4 patients were free of active disease on imaging or endoscopy at one year.

10.5 Secondary Endpoints (In all literature used as primary end point)

10.5.1. Clinical disease activity

Clinical response, defined as a decrease of the CDAI > 100 points was achieved in three patients. A Harvey-Bradshaw score (HBS) of ≤ 4 or a significant decrease (more than three points) of this score was achieved in 2/4 patients.

10.5.2. Endoscopic disease activity

Endoscopic disease activity scores could be assessed in three out of four patients. In the fourth patient, who had a history of L4 (proximal intestinal) disease, enteroscopy of the upper gastro-intestinal tract as performed. For upper GI endoscopy no validated scoring system is available.

At one year endoscopic remission (Rutgeerts score < 2) was found in 2/3 patients. Improvement of disease activity defined as a decrease of the CDEIS or SES-CD >50% was observed in two patients in both scores. Of note the enteroscopy at one year of follow-up in the fourth patient showed no residual ulceration in the jejunum.

10.5.3. Radiologic disease activity

In two patients no signs of active disease were seen on MRI after one year.

10.5.4. Biochemical markers

Fecal calprotectin (FCP) <250 was reached in only one patient at one year of follow-up. A decrease of FCP of more than fifty percent was reached in two patients.

10.6. Quality of life

The impact of ASCT on health related quality of life measures is evaluated using the Inflammatory Bowel Disease Quality of Life Questionnaire (IBDQ), the 36-item Short Form Health Survey (SF36) and the EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D) including the EuroQol visual analogue score (EQ-VAS). The minimal clinically important difference (MCID) is the minimal change in the quality of life score which is associated with clinical improvement of

the patient's condition. It's generally known that the MCID for the IBD-Q is 16 points. The SF-36 score measures the quality of life through the evaluation of eight dimensions, the first four: physical functioning, role limitations due to physical health problems, bodily pain and general health perceptions are also collectively assessed as the physical component summary (PCS), the other four: social functioning, role limitations due to emotional problems, energy/fatigue and the general mental health are also collectively assessed as the mental component summary (MCS). The MCID of the SF-36 PCS and MCS is variable within a range of 1.6 to 8.7. (25,26,27)

The EQ-5D assesses the quality of life by measuring five aspects of the patients general condition, being mobility, self-care, usual activity, pain/discomfort and anxiety/depression. An EQ-5D index will be calculated from the scores and used for comparison of the quality of life developments. The other part of the score is a visual analogue scale (VAS) to evaluate the global health status of the patient. The patient must indicate a score in the range of 0-100. The MCID of the EQ-VAS is ranged from 4.2 to 14.8. (25)

At baseline all four patients had a decreased quality of life defined as an IBD-Q < 170 (with a delta ranging from 113-159). After transplantation, improvement is reported in all four patients (ranging from 6-48 points). Two patients reported a normal quality of life at one year of follow-up (IBDQ of 208 and 169 points respectively). This improvement in quality of life is also observed in the scores of almost all dimensions of the SF-36 which led to an increase of 23 points in the mean of the physical component summary and 22 points in the mean of the mental component summary.

11. Adverse Events (Table 4)

Adverse events were reported in all patients. In total, twenty one adverse events were reported of which five were classified as serious adverse events. Two of these occurred during conditioning, the other three during follow-up. One was classified as very unlikely related to the ASCT. Most adverse events were reported in the conditioning period(13/21). Neutropenic fever was most frequently encountered (one case based on a positive urine- and blood culture for *Klebsiella pneumoniae*, another on a positive blood culture for *E. coli*, both treated

successfully with antibiotics). Of the five serious adverse events, two were based on fever of unknown origin resulting in a short admission. The admission of a third patient during conditioning was prolonged (3 days) because of a positive blood culture for *K. pneumoniae*. This patient also complained of severe myalgia and arthralgia, most likely due to serum sickness secondary to ATG. This recovered slowly after prolonged supportive- and physiotherapy. One of the patients with a history of peripheral neuropathy due to amyloidosis, suffered from gradual deterioration of the neuropathy related complaint. This was reported as a serious adverse event, although a thorough the patients own neurologist attributed the deterioration to progression of the previously diagnosed amyloidosis.

Two patients flared at five and nine months after ASCT. Remission was regained after restarting Vedolizumab in one of these patients.

12. Discussion

Totally seven patients underwent ASCT, three of them did not complete the one year follow-up yet. We report the preliminary results of ASCT in refractory Crohn's disease, with a follow-up of one year. None of the enrolled patients reached the primary endpoint, sustained disease remission, defined as a combination of clinical remission. And no evidence of active disease. And no use of medical therapy. This is in line with outcomes reported in the ASTIC trial with only two out the twenty-three patients showing sustained disease remission. This raises the question whether this is a realistic primary endpoint in patients with longstanding refractory Crohn's disease, and history of failure on all available medical treatment (on average > 6 medications). Importantly, we observed a clear improvement in the clinical and endoscopic measurements of disease activity in about 2/4 patients. These outcomes can be considered exceptionally good, taken into consideration the severe phenotype of the enrolled patients.

The secondary end-points used in our study are traditionally considered primary end-points in most other studies. The employed tools, such as the CDAI or HBI, are partly based on subjective criteria and outcomes depend importantly upon the functional integrity of the intestinal tract. The fact that our patients, by definition, have a history of multiple surgical procedures, often resulting in relative short bowel syndrome or bacterial overgrowth, renders these activity indexes as less suitable, because of the persistence of frequent soft stools and abdominal discomfort or pain, even if patients are in remission. Despite of this, we observed

that ASCT resulted in a clear improvement in 2 out of 4 patients, regardless of the methods used to evaluate the disease activity.

These data suggest a comparable or even improved efficacy as compared to the ASTIC trial, possibly resulting from the adopted accelerated step-up strategy, during follow-up.

In comparison to the ASTIC trial, we found an obvious lower percentage of reported adverse events. In the ASTIC trial, 265 non-serious adverse events in 22 patients (i.e. 12 events per patient) were reported, while we observed only 16 non-serious adverse events in 4 patients (i.e. 4 events per patient). The ASTIC trial also reported 76 serious adverse events in 19 patients (3.45 per patient), as compared to 5 serious adverse events in 4 patients (1.2 per patient). We attribute this difference in the incidence of adverse events might be due to the use of high dosage of cyclophosphamide in the mobilization phase in the ASTIC trial.(24)

13. Conclusions

Although the primary endpoint was not reached, we observed clinical remission in 2 out of 4 patients with refractory CD, treated with ASCT. This is a significant achievement in patients with this severe, refractory phenotype, for whom other therapeutic options are running out. We observed a relative low incidence of adverse events, which can possibly be attributed to the reduced dose of cyclophosphamide administered in our study (cyclophosmide was only used for conditioning and not for mobilization) .We believe that these results support the use of ASCT as a therapy of last resort for a very selected group of patients. More data are needed to evaluate the effect of the reduction of cyclophosphamide dosing on the safety and the long-term efficacy of ASCT. Furthermore, the potential advantages of an early introduction of maintenance therapy after ASCT should be studied as well.

We will report on the (cost-) effectiveness of ASCT in the setting of refractory CD in due time.

14. REFERENCES

- (1) Braat H, Peppelenbosch MP, Hommes DW. Immunology of Crohn's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1072: 135-54
- (2) Jantunen E, Canals C, Rambaldi A, Ossenkoppele G, Allione B et al. Autologous stem cell transplantation in elderly patients (> or =60 years) with diffuse large B-cell lymphoma: an analysis based on data in the European Blood and Marrow Transplantation registry. *Haematologica* 2008; 93: 1837-42
- (3) Snowden JA, Brooks PM, Biggs JC. Haemopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Br J Haematol* 1997; 99: 9-22
- (4) Tyndall A, Gratwohl A. Hemopoietic blood marrow transplants in the treatment of severe autoimmune disease. *Curr Opin Hematol* 1997; 4: 390-394
- (5) Passweg J, Tyndall A. Autologous stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Semin Hematol.* 2007; 44: 278-85.
- (6) Schippling S, Heesen C, Zander A, Martin R. Stem cell transplantation in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2008; 255: 43-7
- (7) Castro J, Bentch H.L., Smith L, Kalter S, Bachier C, Meneghetti C, et al. Prolonged clinical remission in patients with inflammatory bowel disease (IBD) after high dose chemotherapy (HDC) and autologous blood stem cell transplantation. *ASH Annual Meeting Abstracts* 1996;88:133a.
- (8) Hawkey CJ. Stem cell transplantation for Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004 Jun;17(2):317-25.
- (9) Kashyap A, Forman SJ. Autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma resulting in long-term remission of coincidental Crohn's disease. *Br J Haematol* 1998 Dec;103(3):651-2.
- (10) Musso M, Porretto F, Crescimanno A, Bondi F, Polizzi V, Scalone R. Crohn's disease complicated by relapsed extranodal Hodgkin's lymphoma: prolonged complete remission after unmanipulated PBPC autotransplant. *Bone Marrow Transplant* 2000 Oct;26(8):921-3.
- (11) Soderholm JD, Malm C, Juliusson G, Sjobahl R. Long-term endoscopic remission of crohn disease after autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia. *Scand J Gastroenterol* 2002 May;37(5):613-6.
- (12) Burt RK, Traynor A, Oyama Y, Craig R. High-dose immune suppression and autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn disease. *Blood*

2003 Mar 1;101(5):2064-6.

- (13) Craig RM, Traynor A, Oyama Y, Burt RK. Hematopoietic stem cell transplantation for severe Crohn's disease. *Bone Marrow Transplant* 2003 Aug;32 Suppl 1:S57-S59.
- (14) Kreisel W, Potthoff K, Bertz H, Schmitt-Graeff A, Ruf G, Rasenack J, et al. Complete remission of Crohn's disease after high-dose cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003 Aug;32(3):337-40.
- (15) Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, Quigley K, Statkute L, Halverson A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005 Mar;128(3):552-63.
- (16) Cassinotti A, Annaloro C, Ardizzone S, Onida F, Della Volpe A, M Clerici M, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34 + cell selection in refractory Crohn's disease. *Gut* 2008; 57; 211-17
- (17) Nash RA, Dansey R, Storek J, Georges GE, Bowen JD, Holmberg LA, et al. Epstein-Barr virus-associated posttransplantation lymphoproliferative disorder after high-dose immunosuppressive therapy and autologous CD34-selected hematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune diseases. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003; 9: 583-91.
- (18) Peres E, Savasan S, Klein J, Abidi M, Dansey R, Abella E. High fatality rate of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder occurring after bone marrow transplantation with rabbit antithymocyte globulin conditioning regimens. *J Clin Microbiol.* 2005 Jul;43(7):3540-3.
- (19) Brett S, Baxter G, Cooper H, Johnston JM, Tite J, Rapson N. Repopulation of blood lymphocyte sub-populations in rheumatoid arthritis patients treated with the depleting humanized monoclonal antibody, CAMPATH-1H. *Immunology.* 1996; 88:13-19.
- (20) von dem Borne PA, Beaumont F, Starrenburg CW, Oudshoorn M, Hale G, Falkenburg JH, Fibbe WE, Willemze R, Barge RM. Outcomes after myeloablative unrelated donor stem cell transplantation using both in vitro and in vivo T-cell depletion with alemtuzumab. *Haematologica.* 2006; 91: 1559-62.
- (21) Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Lofberg 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 Feb;122(2):512-30.
- (22) Hawkey CJ1, Allez M2, Clark MM1, Labopin M3, Lindsay JO4, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Dec 15;314.

- (23) Hommes DW1, Lacey PN1. Stem cells: HSCT for Crohn's disease: work in progress or a bridge too far? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Mar;13(3):128-30
- (24) Burt RK1, Ruiz MA2, Kaiser RL Jr3. Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn Disease. *JAMA*. 2016 Jun 21;315(23):2620.
- (25) Coteur G, Feagan B, Keininger DL & Kosinski M. Evaluation of the meaningfulness of health-related quality of life improvements as assessed by the SF-36 and the EQ-5D VAS in patients with active Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2009; May 1;29(9):1032-41.
- (26) Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, et al. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1478–87.
- (27) Angst F, Aeschlimann A, Stucki G. Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 384–91.

15. APPENDICES

Appendix 1	Crohn's Disease Activity Index (CDAI)
Appendix 2	Harvey-Bradshaw score
Appendix 3	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (Dutch)
Appendix 4	EQ-5D and EQ-VAS
Appendix 5	36-Items Short Form Health Survey (Sf-36)
Appendix 6	Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)
Appendix 7	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD)
Appendix 8	Rutgeerts Score
Appendix 9	Demographic Features and Baseline Characteristics
Appendix 10	Final assessments
Appendix 11	Quality of life
Appendix 12	Final assessments of response
Appendix 13	Adverse events per patient

Appendix 1: Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

VARIABLE	WEIGHTING FACTOR
1. Number of liquid or soft stools in the previous 7 days	X 2
2. Sum of seven daily abdominal pain ratings (0=none, 1=mild, 2=moderate, 3=severe)	X 5
3. Sum of seven daily ratings of general well-being (0=well, 1=slightly below par, 2=poor, 3=very poor, 4=terrible)	X 7
4. Symptoms/findings during last seven days Add 1 for each category corresponding to patient's symptoms (a) arthritis/arthralgia (b) skin or mouth lesions (c) iritis or uveitis (d) anorectal lesion (e) other fistulae (f) fever over 38° C	X 20
5. Use of Lomotil or other anti-diarrhoeal medication (yes or no)	X 30
6. Abdominal Mass (0=none, 2=questionable, 5=definite)	X 10
7. Anaemia: For Males (47-hematocrit value) ; Females (42-hematocrit value)	X 6
8. Standard weight* - Actual weight / Standard Weight* x 100	X 1
Total score	SUM (1 – 8)

Appendix 2: Harvey-Bradshaw score

- General well-being (0 = very well, 1 = slightly below par, 2 = poor, 3 = very poor, 4 = terrible).
- Abdominal pain (0 = none, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe).
- Number of liquid stools per day.
- Abdominal mass (0 = none, 1 = dubious, 2 = definite, 3 = definite and tender).
- Complications: arthralgia, uveitis, erythema nodosum, aphthous ulcers, pyoderma gangrenosum, anal fissure, new fistula, abscess (score 1 per item).

The first three items are scored for the last 24 hours.

Appendix 3: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (Dutch)

Instructies:

Deze vragenlijst is ontworpen om de effecten van uw ziekte van Crohn op uw dagelijks functioneren en uw kwaliteit van leven vast te leggen. Er zullen vragen gesteld worden over de symptomen die u gehad hebt als gevolg van de ziekte van Crohn, hoe u zich in het algemeen gevoeld hebt en hoe uw stemming geweest is.

Deze vragenlijst bestaat uit 32 vragen. Bij elke vraag staan 7 mogelijke antwoorden. Lees iedere vraag goed door en zet een kruisje voor het antwoord dat het beste bij uw situatie past. U mag per vraag slechts één antwoord aankruisen.

Voorbeeld

Hoe vaak hebt u zich afgelopen week onwel gevoeld als gevolg van uw darmproblemen?

- ☐ 1. de hele tijd
- ☐ 2. het merendeel van de tijd
- ☐ 3. een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4. enige tijd
- ☐ 5. slechts af en toe
- ☐ 6. nauwelijks
- ☐ 7. nooit

Wanneer u probleem hebt met de betekenis van een vraag, laat de vraag dan even rustig op u inwerken: wat is het verband tussen de vraag en uw darmproblemen? Beantwoord iedere vraag zo goed mogelijk. Achteraf hebt u de gelegenheid om de antwoorden met uw arts te bespreken.

Het invullen van deze vragenlijst hoeft u slechts een paar minuten te kosten.

Deze vragenlijst is ontworpen om vast te leggen hoe u zich de afgelopen week gevoeld hebt. U zult gevraagd worden naar de symptomen die u gehad hebt als gevolg van de ziekte van Crohn, hoe u zich in het algemeen gevoeld hebt en hoe uw stemming geweest is.

1. Hoe vaak hebt u de afgelopen week last gehad van uw stoelgang?

- ☐ 1. zo erg heb ik het nog nooit gehad
- ☐ 2. extreem vaak
- ☐ 3. erg vaak
- ☐ 4. matige toename van m'n stoelgang
- ☐ 5. lichte toename van m'n stoelgang
- ☐ 6. minimale toename van m'n stoelgang
- ☐ 7. normaal, geen toename van m'n stoelgang

2. Hoe vaak hebt u afgelopen week last gehad van een gevoel van moeheid of uitgeput zijn?

- ☐ 1. de hele tijd
- ☐ 2. het merendeel van de tijd
- ☐ 3. een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4. enige tijd
- ☐ 5. slechts af en toe
- ☐ 6. nauwelijks
- ☐ 7. nooit

3. Hoe vaak hebt u zich afgelopen week gefrustreerd, ongeduldig of onrustig gevoeld?

- ☐ 1. de hele tijd
- ☐ 2. het merendeel van de tijd
- ☐ 3. een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4. enige tijd
- ☐ 5. slechts af en toe
- ☐ 6. nauwelijks
- ☐ 7. nooit

4. Hoe vaak bent u afgelopen week niet in staat geweest naar school te gaan of uw werk te doen als gevolg van uw darmproblemen?

- ☐ 1.de hele tijd
- ☐ 2.het merendeel van de tijd
- ☐ 3.een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4.enige tijd
- ☐ 5.slechts af en toe
- ☐ 6.nauwelijks
- ☐ 7.nooit

5. Hoe vaak hebt u afgelopen week zachte, waterige ontlasting gehad?

- ☐ 1.de hele tijd
- ☐ 2.het merendeel van de tijd
- ☐ 3.een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4.enige tijd
- ☐ 5.slechts af en toe
- ☐ 6.nauwelijks
- ☐ 7.nooit

6. Hoeveel energie hebt u afgelopen week gehad?

- ☐ 1.absoluut geen energie
- ☐ 2.erg weinig energie
- ☐ 3.weinig energie
- ☐ 4.enige energie
- ☐ 5.matige energie
- ☐ 6.veel energie
- ☐ 7.vol energie

7. Hoe vaak hebt u zich afgelopen week zorgen gemaakt over de mogelijkheid dat u geopereerd zou moeten worden vanwege van uw darmproblemen?

- ☐ 1.de hele tijd
- ☐ 2.het merendeel van de tijd
- ☐ 3.een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4.enige tijd
- ☐ 5.slechts af en toe
- ☐ 6.nauwelijks
- ☐ 7.nooit

8. Hoe vaak hebt u afgelopen week een sociale activiteit moeten uitstellen of afzeggen als gevolg van uw darmproblemen?

- ☐ 1.de hele tijd
- ☐ 2.het merendeel van de tijd
- ☐ 3.een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4.enige tijd
- ☐ 5.slechts af en toe
- ☐ 6.nauwelijks
- ☐ 7.nooit

9. Hoe vaak hebt u afgelopen week last gehad van krampen in de buik?

- ☐ 1.de hele tijd
- ☐ 2.het merendeel van de tijd
- ☐ 3.een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4.enige tijd
- ☐ 5.slechts af en toe
- ☐ 6.nauwelijks
- ☐ 7.nooit

10. Hoe vaak hebt u zich afgelopen week in het algemeen onwel gevoeld?

- ☐ 1.de hele tijd
- ☐ 2.het merendeel van de tijd
- ☐ 3.een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4.enige tijd
- ☐ 5.slechts af en toe
- ☐ 6.nauwelijks
- ☐ 7.nooit

11. Hoe vaak hebt u zich afgelopen week zorgen gemaakt dat u niet op tijd een toilet zou kunnen vinden?

- ☐ 1.de hele tijd
- ☐ 2.het merendeel van de tijd
- ☐ 3.een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4.enige tijd
- ☐ 5.slechts af en toe
- ☐ 6.nauwelijks
- ☐ 7.nooit

12. Hoeveel moeilijkheden hebt u afgelopen week ten gevolge van uw darmproblemen ondervonden tijdens uw vrijetijdsbesteding of sportactiviteiten?

- ☐ 1.heel veel moeilijkheden; zulke activiteiten waren ronduit onmogelijk
- ☐ 2.veel moeilijkheden
- ☐ 3.aanzienlijke moeilijkheden
- ☐ 4.enige moeilijkheden
- ☐ 5.weinig moeilijkheden
- ☐ 6.nauwelijks moeilijkheden
- ☐ 7.geén moeilijkheden; mijn darmproblemen vormden geen belemmering voor sport of vrijetijdsbesteding

13. Hoe vaak hebt u afgelopen week last gehad van buikpijn?

- ☐ 1.de hele tijd
- ☐ 2.het merendeel van de tijd
- ☐ 3.een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4.enige tijd
- ☐ 5.slechts af en toe
- ☐ 6.nauwelijks
- ☐ 7.nooit

14. Hoe vaak hebt u afgelopen week slecht geslapen of bent u 's nachts wakker geworden?

- ☐ 1.de hele tijd
- ☐ 2.het merendeel van de tijd
- ☐ 3.een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4.enige tijd
- ☐ 5.slechts af en toe
- ☐ 6.nauwelijks
- ☐ 7.nooit

15. Hoe vaak hebt u zich afgelopen week gedeprimeerd of ontmoedigd gevoeld?

- ☐ 1.de hele tijd
- ☐ 2.het merendeel van de tijd
- ☐ 3.een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4.enige tijd
- ☐ 5.slechts af en toe
- ☐ 6.nauwelijks
- ☐ 7.nooit

16. Hoe vaak hebt u afgelopen week moeten afzien van deelname aan activiteiten waar geen toilet in de onmiddellijke nabijheid was?

- ☐ 1.de hele tijd
- ☐ 2.het merendeel van de tijd
- ☐ 3.een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4.enige tijd
- ☐ 5.slechts af en toe
- ☐ 6.nauwelijks
- ☐ 7.nooit

17. Alles bij elkaar genomen, hoeveel problemen hebt u afgelopen week gehad van winderigheid?

- ☐ 1.enorme problemen
- ☐ 2.grote problemen
- ☐ 3.aanzienlijke problemen
- ☐ 4.enige problemen
- ☐ 5.weinig problemen
- ☐ 6.nauwelijks problemen
- ☐ 7.geen problemen

18. Hoeveel problemen hebt u afgelopen week in het algemeen gehad bij het handhaven of het bereiken van uw streefgewicht?

- ☐ 1.enorme problemen
- ☐ 2.grote problemen
- ☐ 3.aanzienlijke problemen
- ☐ 4.enige problemen
- ☐ 5.weinig problemen
- ☐ 6.nauwelijks problemen
- ☐ 7.geen problemen

19. Veel patiënten met darmproblemen hebben vaak angsten en zorgen die verband houden met hun ziekte. Dit kunnen bijvoorbeeld zorgen zijn, dat men kanker zou kunnen krijgen, zorgen dat men zich nooit beter zal voelen, of zorgen over opleving van de ziekte. Hoe vaak hebt u afgelopen week last gehad van zulke zorgen en/of angsten?

- ☐ 1.de hele tijd
- ☐ 2.het merendeel van de tijd
- ☐ 3.een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4.enige tijd
- ☐ 5.slechts af en toe
- ☐ 6.nauwelijks
- ☐ 7.nooit

20. Hoe vaak hebt u afgelopen week last gehad van een opgeblazen gevoel?

- ☐ 1.de hele tijd
- ☐ 2.het merendeel van de tijd
- ☐ 3.een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4.enige tijd
- ☐ 5.slechts af en toe
- ☐ 6.nauwelijks
- ☐ 7.nooit

21. Hoe vaak hebt u zich afgelopen week ontspannen en vrij van stress gevoeld?

- ☐ 1.nooit
- ☐ 2.nauwelijks
- ☐ 3.slechts af en toe
- ☐ 4.enige tijd
- ☐ 5.een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 6.het merendeel van de tijd
- ☐ 7.de hele tijd

22. Hoe vaak hebt u afgelopen week last gehad van rectaal bloedverlies tijdens de stoelgang?

- ☐ 1.de hele tijd
- ☐ 2.het merendeel van de tijd
- ☐ 3.een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4.enige tijd
- ☐ 5.slechts af en toe
- ☐ 6.nauwelijks
- ☐ 7.nooit

23. Hoe vaak hebt u zich afgelopen week in verlegenheid gebracht gevoeld als gevolg van uw stoelgang?

- ☐ 1.de hele tijd
- ☐ 2.het merendeel van de tijd
- ☐ 3.een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4.enige tijd
- ☐ 5.slechts af en toe
- ☐ 6.nauwelijks
- ☐ 7.nooit

24. Hoe vaak hebt u afgelopen week last gehad van loze aandrang?

- ☐ 1.de hele tijd
- ☐ 2.het merendeel van de tijd
- ☐ 3.een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4.enige tijd
- ☐ 5.slechts af en toe
- ☐ 6.nauwelijks
- ☐ 7.nooit

25. Hoe vaak hebt u zich afgelopen week bedroefd of van streek gevoeld?

- ☐ 1.de hele tijd
- ☐ 2.het merendeel van de tijd
- ☐ 3.een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4.enige tijd
- ☐ 5.slechts af en toe
- ☐ 6.nauwelijks
- ☐ 7.nooit

26. Hoe vaak hebt u afgelopen week last gehad van het bij ongeluk bevuilen van uw ondergoed?

- ☐ 1.de hele tijd
- ☐ 2.het merendeel van de tijd
- ☐ 3.een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4.enige tijd
- ☐ 5.slechts af en toe
- ☐ 6.nauwelijks
- ☐ 7.nooit

27. Hoe vaak hebt u zich afgelopen week boos of verbolgen gevoeld als gevolg van uw darmproblemen?

- ☐ 1.de hele tijd
- ☐ 2.het merendeel van de tijd
- ☐ 3.een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4.enige tijd
- ☐ 5.slechts af en toe
- ☐ 6.nauwelijks
- ☐ 7.nooit

28. In hoeverre zijn uw darmproblemen afgelopen week een beperking voor uw seksuele activiteiten geweest?

- ☐ 1.geén sex als gevolg van mijn darmproblemen
- ☐ 2.enorme beperking als gevolg van mijn darmproblemen
- ☐ 3.aanzienlijk beperking als gevolg van mijn darmproblemen
- ☐ 4.enige beperking als gevolg van mijn darmproblemen
- ☐ 5.weinig beperking als gevolg van mijn darmproblemen
- ☐ 6.nauwelijks beperking als gevolg van mijn darmproblemen
- ☐ 7.geén beperking als gevolg van mijn darmproblemen

29. Hoe vaak hebt u afgelopen week last gehad van misselijkheid?

- ☐ 1.de hele tijd
- ☐ 2.het merendeel van de tijd
- ☐ 3.een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4.enige tijd
- ☐ 5.slechts af en toe
- ☐ 6.nauwelijks
- ☐ 7.nooit

30. Hoe vaak hebt u zich afgelopen week prikkelbaar gevoeld?

- ☐ 1.de hele tijd
- ☐ 2.het merendeel van de tijd
- ☐ 3.een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4.enige tijd
- ☐ 5.slechts af en toe
- ☐ 6.nauwelijks
- ☐ 7.nooit

31. Hoe vaak hebt u afgelopen week het gevoel gehad dat anderen geen begrip voor u hadden?

- ☐ 1.de hele tijd
- ☐ 2.het merendeel van de tijd
- ☐ 3.een aanzienlijk deel van de tijd
- ☐ 4.enige tijd
- ☐ 5.slechts af en toe
- ☐ 6.nauwelijks
- ☐ 7.nooit

32. Hoe tevreden en gelukkig bent u afgelopen week geweest met uw leven?

- ☐ 1.merendeel van de tijd erg ontevreden en ongelukkig
- ☐ 2.algemeen ontevreden en ongelukkig
- ☐ 3.enigszins ontevreden en ongelukkig
- ☐ 4.enigszins tevreden en gelukkig
- ☐ 5.merendeel van de tijd tevreden en gelukkig
- ☐ 6.merendeel van de tijd erg tevreden en gelukkig
- ☐ 7.buitengewoon tevreden en gelukkig, kon niet beter

-- einde van de vragenlijst --

Appendix 4 EQ-5D

In deze vragenlijst wordt naar uw gezondheid gevraagd. Zet bij iedere groep in de lijst hieronder een kruisje achter het hokje achter de zin die het best past bij uw eigen gezondheidstoestand vandaag.

Mobiliteit

- Ik heb geen problemen met lopen ☐
- Ik heb enige problemen met lopen ☐
- Ik ben bedlegerig ☐

Zelfzorg

- Ik heb geen problemen om mijzelf te wassen of aan te kleden ☐
- Ik heb enige problemen om mijzelf te wassen of aan te kleden ☐
- Ik ben niet in staat mijzelf te wassen of aan te kleden ☐

Dagelijkse activiteiten

(bijv. werk, studie, huishouden, gezins- en vrijetijdsactiviteiten)

- Ik heb geen problemen met mijn dagelijkse bezigheden ☐
- Ik heb enige problemen met mijn dagelijkse bezigheden ☐
- Ik ben niet in staat mijn dagelijkse bezigheden uit te voeren ☐

Pijn/klachten

- Ik heb geen pijn of andere klachten ☐
- Ik heb matige pijn of andere klachten ☐
- Ik heb zeer ernstige pijn of andere klachten ☐

Stemming

- Ik ben niet angstig of somber ☐
- Ik ben matig angstig of somber ☐
- Ik ben erg angstig of somber ☐

Om mensen te helpen bij het aangeven hoe goed of hoe slecht hun gezondheidstoestand is hebben we een meetschaal (te vergelijken met een thermometer) gemaakt. Op de meetschaal hiernaast betekent '100' de beste gezondheidstoestand die u zich kunt voorstellen en '0' de slechtste gezondheidstoestand die u zich voor kunt stellen.

We willen u vragen om op deze meetschaal aan te geven hoe goed of hoe slecht volgens u uw eigen gezondheidstoestand vandaag is. Zet een streepje zo op de meetschaal dat het niveau van dit streepje volgens u aangeeft hoe goed of hoe slecht uw huidige gezondheidstoestand vandaag is.

Best voorstelbare
gezondheidstoestand

100



90



80



70



60



50



40



30



20



10



0

Slechtst voorstelbare
gezondheidstoestand

Appendix 5: 36-Items Short Form Health Survey (Sf-36)

1. Wat vindt u, over het algemeen genomen, van uw gezondheid ?

uitstekend	☐
zeer goed	☐
goed	☐
matig	☐
slecht	☐

2. In vergelijking met een jaar geleden, hoe zou u nu uw gezondheid in het algemeen beoordelen ?

veel beter dan een jaar geleden	☐
iets beter dan een jaar geleden	☐
ongeveer hetzelfde als een jaar geleden	☐
iets slechter dan een jaar geleden	☐
veel slechter dan een jaar geleden	☐

3. De volgende vragen gaan over dagelijks bezigheden. Wordt u door uw gezondheid op dit moment beperkt bij deze bezigheden ? Zo ja, in welke mate ?

	ja, ernstig beperkt	ja, een beetje beperkt	nee, helemaal niet beperkt
a. Forse inspanning zoals hardlopen, zware voorwerpen tillen, inspannend sporten	☐	☐	☐
b. Matige inspanning zoals het verplaatsen van een tafel, stofzuigen, fietsen	☐	☐	☐
c. Tillen of boodschappen dragen	☐	☐	☐
d. Een paar trappen oplopen	☐	☐	☐
e. Eén trap oplopen	☐	☐	☐
f. Buigen, knielen of bukken	☐	☐	☐
g. Meer dan een kilometer lopen	☐	☐	☐
h. Een halve kilometer lopen	☐	☐	☐
i. Honderd meter lopen	☐	☐	☐
j. Uzelf wassen of aankleden	☐	☐	☐

4. Had u, ten gevolge van uw lichamelijke gezondheid, *de afgelopen 4 weken één* van de volgende problemen bij uw werk of andere dagelijkse bezigheden?

ja nee

- | | | | |
|----|---|--------------------------|--------------------------|
| a. | U heeft minder tijd kunnen besteden aan werk of andere bezigheden | ☐ | ☐ |
| b. | U heeft minder bereikt dan u zou willen | ☐ | ☐ |
| c. | U was beperkt in het soort werk of soort bezigheden | ☐ | ☐ |
| d. | U had moeite met het werk of andere bezigheden (het kostte u bijvoorbeeld extra inspanning) | ☐ | ☐ |

5. Had u, ten gevolge van een emotioneel probleem (bijvoorbeeld doordat u zich depressief of angstig voelde), *de afgelopen 4 weken één* van de volgende problemen bij uw werk of andere dagelijkse bezigheden?

ja nee

- | | | | |
|----|---|--------------------------|--------------------------|
| a. | U heeft minder tijd kunnen besteden aan werk of andere bezigheden | ☐ | ☐ |
| b. | U heeft minder bereikt dan u zou willen | ☐ | ☐ |
| c. | U heeft het werk of andere bezigheden niet zo zorgvuldig gedaan als u gewend bent | ☐ | ☐ |

6. In hoeverre heeft uw lichamelijke gezondheid of hebben uw emotionele problemen u *de afgelopen 4 weken* belemmerd in uw normale sociale bezigheden met gezin, vrienden, burens of anderen?

helemaal niet	☐
enigszins	☐
nogal	☐
veel	☐
heel erg veel	☐

7. Hoeveel pijn had u *de afgelopen 4 weken*?

geen	☐
heel licht	☐
licht	☐
nogal	☐
ernstig	☐

8. In welke mate heeft pijn u *de afgelopen vier weken* belemmerd bij uw normale werkzaamheden (zowel werk buitenshuis als huishoudelijk werk) ?

helemaal niet	☐
een klein beetje	☐
nogal	☐
veel	☐
heel erg veel	☐

9. Deze vragen gaan over hoe u zich *de afgelopen 4 weken* heeft gevoeld. Wilt u bij elke vraag het antwoord aankruisen dat het beste aansluit bij hoe u zich heeft gevoeld.

Hoe vaak gedurende *de afgelopen 4 weken* :

	voort- durend	meestal	vaak	soms	zelden	nooit
a. Voelde u zich levenslustig ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b. Voelde u zich erg zenuwachtig ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c. Zat u zo erg in de put dat niets u kon opvrolijken ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
d. Voelde u zich kalm en rustig ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
e. Voelde u zich erg energiek ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
f. Voelde u zich neerslachtig en somber ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
g. Voelde u zich uitgeblust ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
h. Voelde u zich gelukkig ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
i. Voelde u zich moe ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

10. Hoe vaak hebben uw lichamelijke gezondheid of emotionele problemen gedurende *de afgelopen 4 weken* uw sociale activiteiten (zoals bezoek aan vrienden of naaste familieleden) belemmerd ?

voortdurend	☐
meestal	☐
soms	☐
zelden	☐
nooit	☐

11. Wilt u het antwoord kiezen dat het beste weergeeft hoe juist of onjuist u elk van de volgende uitspraken voor uzelf vindt.

	volkomen juist	groten- deels juist	weet ik niet	groten- deels onjuist	volkomen onjuist
a. Ik lijk gemakkelijker ziek te worden dan andere mensen	☐	☐	☐	☐	☐
b. Ik ben net zo gezond als andere mensen die ik ken	☐	☐	☐	☐	☐
c. Ik verwacht dat mijn gezondheid achteruit zal gaan	☐	☐	☐	☐	☐
d. Mijn gezondheid is uitstekend	☐	☐	☐	☐	☐

Appendix 6: Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)

The scale assesses 5 segments of the intestine:

- Rectum
- Sigmoid and left colon
- Transverse colon
- Right colon
- Ileum

Each segment is assessed for the presence or absence of deep or superficial ulceration. Each segment is also scored for the percentage of the segmental surfaces affected by the disease (any manifestation) and by ulceration, each on a 10cm visual analogue scale (VAS) where 0 equals no involvement and 10 equals complete involvement. VAS are provided on a separate page and should be completed each time the CDEIS is assessed.

The score is compiled as follows:

Table 4. Scoring system for Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)²³

	Rectum	Sigmoid and left colon	Transverse colon	Right colon	Ileum	Total
Deep ulcerations (12 if present)						Total 1
Superficial ulcerations (12 if present)						Total 2
Surface involved by disease (cm)						Total 3
Surface involved by ulcerations (cm)						Total 4
						Total 1 + Total 2 + Total 3 + Total 4 = Total A
						Number of segments totally or partially explored n
						Total A / n = Total B
						If an ulcerated stenosis is present anywhere add 3 = C
						If a nonulcerated stenosis is present anywhere add 3 = D
						Total B + C + D = CDEIS

Appendix 7: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease

Definitions of Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease

Variable	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease values			
	0	1	2	3
Size of ulcers	None	Aphthous ulcers ($\varnothing$ 0.1 to 0.5 cm)	Large ulcers ($\varnothing$ 0.5 to 2 cm)	Very large ulcers ($\varnothing$ >2 cm)
Ulcerated surface	None	<10%	10-30%	>30%
Affected surface	Unaffected segment	<50%	50-75%	>75%
Presence of narrowings	None	Single, can be passed	Multiple, can be passed	Cannot be passed

$\varnothing$, Diameter.

Appendix 8: Rutgeerts score

i0	No lesion in the neoterminal ileum
i1	≤ 5 aphtoid lesions
i2	> 5 aphtoid lesions, with normal mucosa between, or skip areas or larger
lesions	limited to anastomosis
i3	Diffuse aphtoid ileitis, with mucosa extensively inflamed
i4	Diffuse inflammation, large ulcers, nodules and/or stenoses

Appendix 9: Demographic Features and Baseline Characteristics

Patient	1	2	3	4	N = 4
Age at mobilization (Median, IQR)	67	40	58	54	56 (15.5)
Female, No. (%)	M*	F	F	M*	2 (50%)
Body mass index (Median, IQR)	19.7	24.3	29.0	18.6	22 (7.5)
Smoking, No. (%)	No	Yes	Yes	No	2 (50%)
Current, No. (%)	No	Yes	Yes	No	2 (50%)
Former, No. (%)	No	Yes	Yes	No	2 (50%)
Family history of Crohn disease ¹ , No. (%)	No	No	Yes	No	1(25%)
No. of previous operations for Crohn disease (Median, IQR)	12	2	4	4	4(5)
Ileostomy, No. (%)	No	No	No	No	None
Age at diagnosis (Median, IQR)	19	31	22	16	20.5 (9)
Disease duration (Median, IQR)	48	9	36	38	37 (20.5)
Extra intestinal involvement, No. (%)	Yes	Yes	Yes	No	3(75%)
Joints	No	Yes	Yes	No	2 (50%)
Skin	No	No	No	No	0(0%)
Eyes	No	Yes	Yes	No	2(50%)
Liver, PSC	Yes	No	No	No	1(25%)
Prior drugs, No. (%)					
Azathioprine/6 mercaptopurine	Yes	Yes	Yes	Yes	4(100%)
6 Thioguanine	Yes	Yes	No	Yes	3(75%)
Methotrexate	Yes	Yes	Yes	Yes	4(100%)
Infliximab	Yes	Yes	Yes	No	4(100%)
Adalimumab	Yes	Yes	Yes	Yes	1(25%)
Vedolizumab	No	No	No	Yes	1(25%)
Ustekinumab	No	No	Yes	No	1(25%)
Certolizumab	No	Yes	Yes	No	1(25%)
Sirulimus	No	Yes	No	No	1(25%)

Mycophenolatmofetil	No	No	Yes	No	1(25%)
Cellsept	No	No	No	Yes	4(100%)
Steroids	Yes	Yes	Yes	Yes	4(100%)
No. of drugs used (Median, IQR)	6	8	8	7	7.5(1.5)
Drug therapy of Crohn's disease at baseline	6TG	Prednison 10 mg	None	Vedolizumab	
Disease activity at baseline, (Median, IQR)					
CDAI ²	246	360	311	337	324 (70)
Harvey-Bradshaw Score (HBS) ³	9	15	14	7	11.5 (6.5)
Laboratory results at baseline (Median, IQR)					
Hemoglobin mmol/L ⁴	8.3	8.2	7.9	3.2	8.05 (2.7)
Platelets x10 ⁹ /L ⁵	439	785	434	361	436.5 (214.5)
Albumin g/L ⁶	21.1	43.7	45.6	29.8	36.75 (19.2)
CRP mg/L ⁷	10	10	1	2	6(8.5)
Quality of life and functional status at baseline, (Median, IQR)					
IBDQ ⁸	141	125	113	159	133 (31)
Whole GI tract evaluation at baseline, No. (%)	Yes	Yes	Yes	Yes	4 (100%)
All segments examined per patient (Imaging)	Yes	Yes	Yes	Yes	4 (100%)
Crohn disease involvement ⁹	L1 + L4	L3	L3	L1 +L4	
Ulcerated No. (%)	Yes	Yes	Yes	Yes	4 (100%)
Whole GI tract free of active Crohn disease	No	No	No	No	0 (0%)
Ileocolonoscopy/enteroscopic evaluation	Yes	Yes	Yes	Yes	
Segments examined per patients, (Median, IQR)	1	5	5	5	5 (2)
SES-CD score ¹⁰ , (Median, IQR)	NA	16	8	7	8(9)
CDEIS ¹¹ , (Median, IQR)	NA	9	9.1	10.2	9.1(1.2)
CD34x10 ⁶ /kg (median,IQR)	3.9	5.2	7.1	3.5	4.5(2.4)

Engraftment after Stem cells transfusion in days (median,IQR)	11	12	9	11	11(1.5)
Days between Mobilization and ASCT (median,IQR)	24	39	25	25	25(7.5)

Table 1.

Abbreviations: PSC, Primary sclerosing cholangitis; CDAI, Crohn Disease Activity Index; HBS, Harvey-Bradshaw Score; CRP, C-reactive protein; GI, gastrointestinal; ASCT, Autologous stem cell transplantation; IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IQR, interquartile range; SES-CD, Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; TNF, tumor necrosis factor; CDEIS, Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity.

1. Family history of inflammatory bowel disease (any degree) based on patient report.
2. Decrease of 100 points in CDAI = clinical benefit. CDAI<150 = remission
3. Decrease of 3 points = clinical benefit. Harvey-Bradshaw score (HBS) of ≤ 5 = remission)
4. Normal Hb is >7 for female and >7.8 mmol/l for male
5. Normal platelets is 150-350
6. Normal albumine is 35-55 g/L
7. Normal CRP is <10 mg/L
8. IBD-Q >170 = normal quality of life. Increase of 16 points is significant.
9. L1= Terminal ileum, L2=Colonic, L3= Ileo-colonis, L4=Upper GI
10. SES-CD <3 inactive disease. 50% decrease is significant improvement
11. CDEIS <3 inactive disease. 50% decrease is significant improvement

Appendix 10: Final assessments

Final assessments					
Primary Outcome					
Patients	1	2	3	4	N = 4 No. (%)
Sustained disease remission	No	No	No	No	0 (0)
Components of primary outcome					
No active treatment last 3 mo	Yes	No	Yes	No	2 (50)
CDAI <150 last 3 mo ¹	Yes	No	No	Yes	2 (50)
Free of active disease on imaging	No	No	Yes	Yes	2 (50)

Secondary Outcomes													
Patients	1			2			3			4			Mean/ median/ percentage
Time of measurement	B	1Y	Δ	B	1Y	Δ	B	1Y	Δ	B	1Y	Δ	Δ
Disease activity scores, (Median, IQR)													
CDAI	246	117	-129	360	426	+66	311	200	-111	337	110	-227	-120(155.5)
Harvey-Bradshaw Index ²	9	2	-7	15	19	+4	14	8	-6	7	1	-6	-6(5.5)
CRP ³	10	6.4	-3.6	10	44	+34	1	1	0	2	1.7	-0.3	-0.15(18.95)
Fecal calprotectin(FCP) ⁴	3050	570	-2480	422	296	-126	52	74	+20	1691	730	-961	-543.5(1667)
Endoscopic activity													
Activity in proximal GI- tract (%)	Yes	No		No	No		No	No		Yes	No		B50%, 1Y0%
SES-CD ⁵ ,(Median, IQR)	NA	NA		16	11	-5	8	3	-5	7	3	-4	-5(1)
CDEIS ⁶ ,(Median, IQR)	NA	NA		9	5.5	-4.5	9.1	1.8	-7.3	10.2	4.3	-5.9	-5.9(2.8)
Rutgeerts score ⁷ (Median, IQR)	NA	NA		i4	i3	-1	i4	i1	-3	i4	i1	-3	-3(2)
Quality of life													
IBDQ ⁸ , (Median, IQR)	141	169	+28	125	131	+6	113	161	+48	159	208	+49	+38(31.5)
SF-36- PCS ⁹ (Median, IQR)	47	81	+34	32	35	+3	26	50	+24	39	69	+30	+27(18.5)
SF-36 – MCS ¹⁰ (Med, IQR)	40	93	+53	59	67	+8	38	36	+2	66	94	+28	+18(35.5)
EQ-5D-VAS ¹¹ (Med, IQR)	40	70	+30	50	40	-10	40	55	+15	50	80	+30	+22.5(27.5)
EQ-5D-index ¹² (Med, IQR)	.775	.298	-.447	.881	.775	-.036	.392	.687	.295	.775	.893	.118	+.041(.448)

Table 2.

Abbreviations: B, before ASCT; 1Y, after 1 year followup; CDAI, Crohn Disease Activity Index; GI, gastrointestinal; IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IQR, interquartile range; SES-CD, Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; factor; CDEIS, Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity.

1. Decrease of 100 points in CDAI = clinical benefit. CDAI < 150 = remission
2. Decrease of 3 points = clinical benefit. Harvey-Bradshaw score (HBS) of ≤ 5 = remission
3. Normal CRP is < 10 mg/L
4. 50% decrease is significant improvement. FCP < 250 = remission
5. SES-CD < 3 inactive disease. 50% decrease is significant improvement
6. CDEIS < 3 inactive disease. 50% decrease is significant improvement
7. Rutgeerts < 2 = remission
8. IBD-Q > 170 = normal quality of life. Increase of 16 points is significant.
9. SF-36-PCS: minimal clinically important difference (MCID) is variable within a range of 1.6 to 8.7.
10. SF-36-MCS: minimal clinically important difference (MCID) is variable within a range of 1.6 to 8.7
11. EQ-5D-VAS: minimal clinically important difference (MCID) is variable within a range of 4.2 to 14.8.
12. EQ-5D-index: minimal clinically important difference (MCID) is variable within a range of 0.033 to 0.074.

Appendix 11: Quality of life

	IBD-Q score	
	screening	FU 1Y
Patient		
1	141	169
2	125	131
3	113	161
4	159	208
Median	133	165

Table 3.

IBD-Q scores at screening and after 1 year of follow-up.

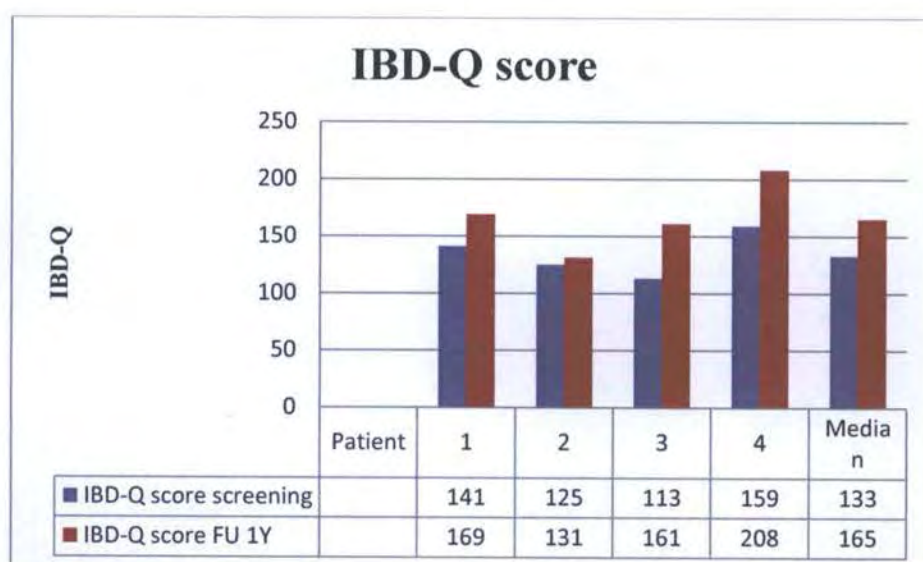


Figure 1.

IBD-Q scores at screening and after 1 year of follow-up.

EQ-5D						TTO score scr	TTO score after 1y	TTO score diff
screening								
Patient	Mobility	Self-care	Usual activity	Pain/discomfort	Anxiety/depression			
1	2	1	2	2	1	0,775	0,298	-0,477
2	1	1	2	2	1	0,811	0,775	-0,036
3	2	1	3	2	2	0,392	0,687	0,295
4	2	1	2	2	1	0,775	0,893	0,118
Median (IQR)						0,775 (0,209)	0,730 (0,341)	
FU 1 year						TTO score scr	TTO score after 1y	TTO score diff
	Mobility	Self-care	Usual activity	Pain/discomfort	Anxiety/depression			
1	2	1	2	3	1			
2	2	1	2	2	1			
3	1	1	2	2	2			
4	2	1	1	1	1			

Table 4.
EQ-5D scores (index) at screening and after 1 year of follow-up

Patient	VAS		
	scr	1y	diff
1	40	70	30
2	50	40	-10
3	40	55	15
4	50	80	30
Median (IQR)	45 (10)	62.5 (27.5)	17.5 (27.5)

Table 5.
EQ-5D-VAS at screening and after 1 year of follow-up

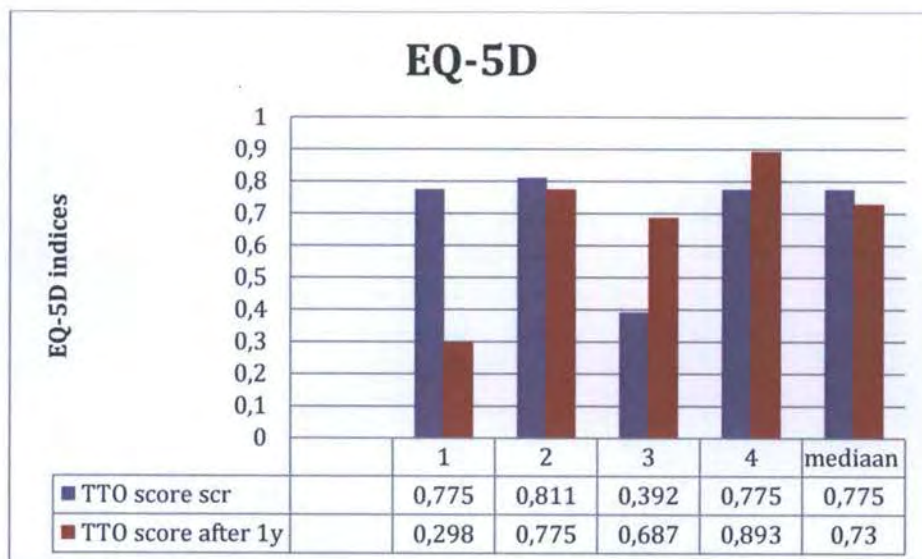


Figure 2.
EQ-5D scores (index) at screening and after 1 year of follow-up

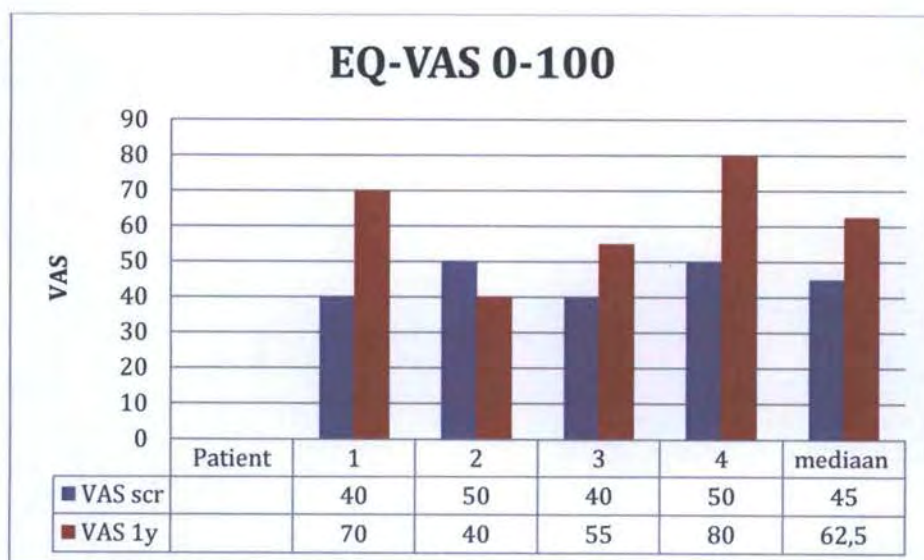


Figure 3.
EQ-5D-VAS at screening and after 1 year of follow-up

	Difference in SF-36 score after 1 year					
Patient	1	2	3	4	Mean	
Physical	0,3425	0,03	0,2425	0,3	0,22875	
Mental	0,53	0,0875	-0,025	0,28	0,218125	
Physical functioning	0	0	0,25	0,6	0,2125	
Role limitations due to physical health	1	0	0	-0,25	0,1875	
Role limitations due to emotional problems	1	0	-0,33	0	0,1675	
Energy/fatigue	0,5	0,1	0,1	0,5	0,3	
Emotional well-being	0	0	-0,12	0,12	0	
Social functioning	0,62	0,25	0,25	0,5	0,405	
Pain	0,22	0,12	0,52	0,35	0,3025	
General health	0,15	0	0,2	0,5	0,2125	
Health change	-0,25	0,25	0,5	1	0,375	

Table 6.
Difference in SF-36 score after 1 year

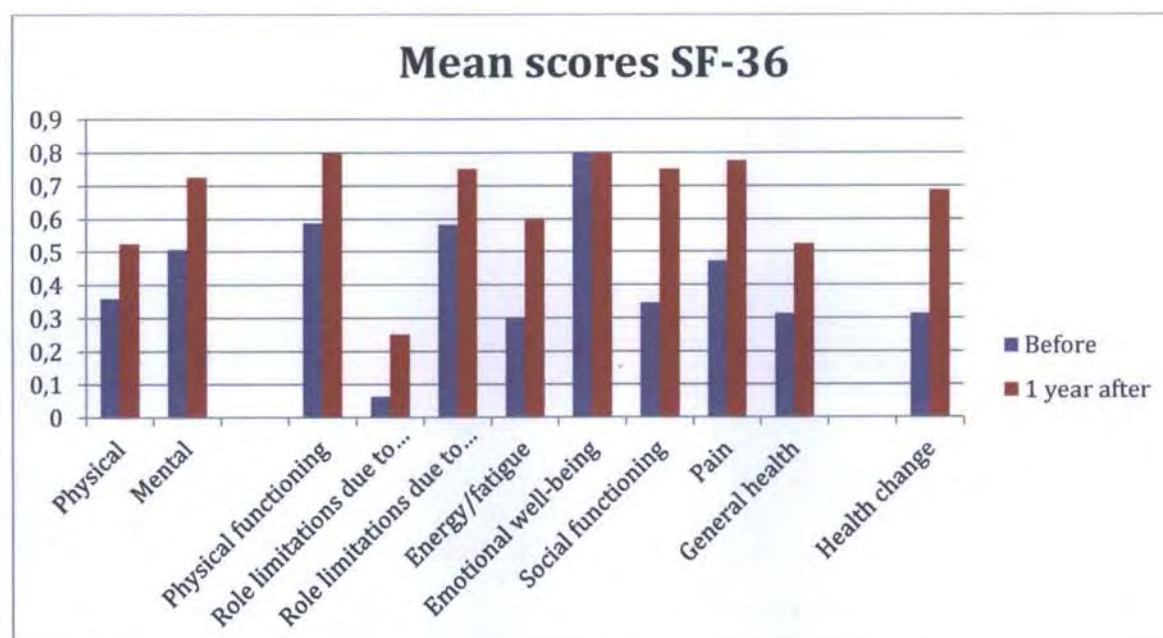


Figure 4.
Mean SF-36 scores at screening and after 1 year of follow-up

Appendix 12: Final assessments of response

Final assessments of response					
Primary Outcome ¹					
Patients	1	2	3	4	N = 4 No. (%)
Sustained disease remission ²	No	No	No	No	0 (0)
Components of primary outcome					
No active treatment last 3 mo	Yes	No	Yes	No	2 (50%)
CDAI <150 last 3 mo	Yes	No	No	Yes	2 (50%)
Free of active disease on imaging	No	No	Yes	Yes	2 (50%)

Final assessments of response					
Primary Outcome ¹					
Patients	1	2	3	4	N = 4 No. (%)
Sustained disease remission (all components)	No	No	No	No	0 (0)
Components of primary outcome					
No active treatment last 3 mo	Yes	No	Yes	No	2 (50%)
CDAI <150 last 3 mo	Yes	No	No	Yes	2 (50%)
Free of active disease on imaging	No	No	Yes	Yes	2 (50%)

Table 7.

Abbreviations: CDAI, Crohn Disease Activity Index; Inflammatory Bowel Disease Questionnaire;

. ¹ Assessed 12 months after transplantation or at time of study withdrawal or treatment failure.

. ² No active treatment and CDAI less than 150 for at least the last 3 months and free of active disease on imaging at 1 year.

Appendix 13: Adverse Events per patient

Adverse Events per patient																											
	Mobilisation								Conditioning								Follow-up										
PatientID	1D	2D	3D	4D	5D	6D	7D	8D	1D	2D	3D	4D	5D	6D	7D	8D	1D	2D	3D	4D	5D	6D	7D	8D	TotalAE	SAE	
TotalAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
TotalAE/SAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
AE/SAE	A0	SA0	A0	SA0	A0	SA0	A0	SA0	A0	SA0	A0	SA0	A0	SA0	A0	SA0	A0	SA0	A0	SA0	A0	SA0	A0	SA0	A0	SA0	
Durationin days	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
InfectiousAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Viral	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Sepsis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Localized	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Gastrointestinal AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Disease flare	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Nonflare symptoms	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Mucositis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Hematologic AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Anemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Neutropenia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Pancytopenia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Fever AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Renal AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Respiratory AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Others	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Total	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Table 8.

Abbreviations: A, non-serious adverse event; SAE, serious adverse event.