

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
6 février 2019***Date d'examen par la Commission : 7 novembre 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 21 novembre 2018  
a fait l'objet d'une audition le 6 février 2019.****darvadstrocel*****ALOFISEL 5 millions de cellules/mL, suspension injectable**

Boîte de 4 flacons de 6 mL (CIP : 34009 550 519 4 7)

Laboratoire TAKEDA FRANCE SAS

Code ATC	<b>Non encore attribué</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« ALOFISEL est indiqué pour le traitement de fistules périanales complexes chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn luminale non active/légèrement active, lorsque les fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins un traitement conventionnel ou une biothérapie. ALOFISEL doit être utilisé après des étapes de préparation des fistules. »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint***

SMR	<p><b>Important</b> dans le traitement des fistules périanales complexes non compliquées chez les adultes atteints de maladie de Crohn luminale non active/légèrement active, en association à une biothérapie, lorsque ces fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins une biothérapie.</p> <p><b>Insuffisant</b> pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques notamment après échec ou réponse inadéquate aux seuls traitements conventionnels.</p>
ASMR	<p><b><u>Dans le traitement des fistules périanales complexes non compliquées, chez les adultes atteints de maladie de Crohn non active/légèrement active, lorsque ces fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins une biothérapie :</u></b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration, après 24 semaines de traitement, de la supériorité de l'administration d'une injection de darvadstrocel, en association à une biothérapie, par rapport au placebo sur la proportion de patients en rémission définie comme la fermeture de tous les orifices fistuleux externes malgré une pression douce au doigt + absence de collection &gt; 2 cm en IRM, (critère de jugement principal),</li> <li>- du niveau de preuve élevé de cette démonstration (étude de phase III comparative randomisée et en double aveugle) dans un contexte de maladie rare, grave et invalidante,</li> <li>- de la quantité d'effet supplémentaire jugée modérée sur le critère de jugement principal, et dont la pertinence clinique est limitée en l'absence de différence statistiquement significative démontrée sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés,</li> <li>- du profil de tolérance favorable à court terme (jusqu'à 52 semaines) avec des incertitudes à long terme (notamment la prise en charge des récidives),</li> <li>- du besoin médical mal couvert après échec ou réponse inadéquate à au moins une biothérapie,</li> </ul> <p>ALOFISEL apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement des fistules périanales complexes non compliquées, chez les adultes atteints de maladie de Crohn non active/légèrement active, en association à une biothérapie, lorsque ces fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins une biothérapie.</p> <p><b><u>Dans les autres situations</u></b> (cf. SMR insuffisant) : sans objet.</p>
ISP	<p>ALOFISEL n'est pas susceptible de présenter un impact sur la santé publique</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ALOFISEL, en association à une biothérapie, est un traitement des fistules périanales complexes dans les situations cliniques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maladie de Crohn quiescente ou non active,</li> <li>- <b>et</b> avec fistules périanales complexes mais non compliquées,</li> <li>- <b>et</b> après réponse inadéquate (non fermeture des orifices fistuleux) à au moins une biothérapie dans les 6 mois précédents,</li> <li>-</li> </ul> <p>ALOFISEL doit être utilisé après des étapes de préparation des fistules (drainage +/- pose d'un séton laissé en place au maximum 34 semaines).</p> <p>Dans la mesure où l'étude pivot a inclus très majoritairement des patients traités par un anti TNF (80%), et en l'absence de comparaison d'ALO FISEL aux biothérapies, la Commission considère qu'ALO FISEL n'a pas de place après échec ou réponse inadéquate aux seuls traitements conventionnels.</p> <p>La Commission souligne également l'absence de donnée et donc de place d'ALO FISEL chez des patients atteints de maladie de Crohn luminale quiescente ou non active et ayant des rectites.</p>
Recommandations	<p>La Commission souhaite réévaluer ALOFISEL dès que seront disponibles les résultats des études cliniques demandées lors de l'octroi de l'AMM.</p> <p>De plus, la Commission souhaite disposer des données cliniques provenant du registre européen de patients dont la mise en place est proposée par le laboratoire dans un délai maximal de 5 ans. Ce suivi des patients en vie réelle permettra notamment de décrire les caractéristiques des patients traités (démographiques et</p>

médicales), les modalités d'utilisation d'ALOFISEL, l'efficacité en vie réelle (en termes de fermeture des orifices fistuleux, de fréquence de récurrences et de réadministration) et le profil de tolérance.

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure européenne centralisée) : 23/03/2018.  Engagements dans le cadre de l'AMM : <ul style="list-style-type: none"><li>- réalisation d'une d'étude post-AMM contrôlée versus placebo (étude Cx601-0303 - ADMIRE-CD II). L'objectif est d'évaluer l'effet d'une administration unique dans le traitement des fistules périanales complexes chez des patients atteints d'une maladie de Crohn » (cf. paragraphe 08.6)</li><li>- de mesures additionnelles du PGR (décrites au chap. 08.4).</li></ul>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (désignation le 08/10/2009) Médicament de Thérapie Innovante (MTI) ou « Advanced Therapy Medicinal Products » (ATMP) Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie ou en chirurgie viscérale et digestive.
Classification ATC	Non encore attribuée.

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription d'ALOFISEL (darvadstrocel) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de fistules périanales complexes chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn luminale non active/légèrement active, lorsque les fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins un traitement conventionnel ou une biothérapie et après préparation des fistules.

Le darvadstrocel (ou Cx601) est un médicament de thérapie cellulaire constitué de cellules souches mésenchymateuses humaines adultes allogéniques en suspension, expansées, issues de cellules souches adipeuses (eASC).

Une fois activées, les eASC altèrent la prolifération des lymphocytes activés et réduisent la libération des cytokines pro-inflammatoires. Cette activité immunorégulatrice réduit l'inflammation, ce qui peut permettre aux tissus entourant le trajet fistulaire de cicatriser (cf. RCP).

Chaque flacon contient une suspension de 30 millions de cellules, soit 5 millions de cellules/mL. Une dose unique d'ALOFISEL contient 120 millions de cellules réparties dans les 4 flacons. La totalité du contenu des 4 flacons est nécessaire pour le traitement de deux orifices internes au maximum et trois orifices externes au maximum, et permet de traiter jusqu'à trois trajets fistuleux ouverts sur la zone périanale.

Son administration nécessite une anesthésie générale et une intervention chirurgicale :

- Le codage correspondant au premier geste technique est HJQD001 : examen du rectum sous anesthésie générale, par voie anale.
- La préparation des trajets fistuleux, comme décrit dans la rubrique 3.2 Mode d'administration, nécessite de retirer les sétons, le cas échéant, d'effectuer un curetage vigoureux de tous les trajets fistuleux et de suturer les orifices internes (évaluation en cours par le service des actes professionnels de la HAS).

Lors de la procédure d'évaluation européenne de l'AMM par l'agence européenne (EMA), plusieurs pays, dont la France, ont émis un avis défavorable à l'octroi de l'AMM<sup>1</sup>. Ces pays ont justifié leur opinion défavorable en soulignant que les données cliniques établissant l'efficacité d'ALOFISEL sont issues d'une seule étude pivot sachant que la taille d'effet en faveur d'ALOFISEL est marginale en comparaison au placebo et que les résultats positifs n'avaient pas été confirmés dans les études précédentes faites avec des cellules souches mésenchymateuses. Pour ces pays, une étude confirmatoire devrait être requise avant de considérer le rapport bénéfice/risque comme favorable. (EPAR, p86: "given the small effect size and given the history of negative studies with respect to mesenchymal stem cell treatment an additional confirmative study is needed to confirm the marginal efficacy at an acceptable safety profile for the proposed indication.").

Une seconde étude de phase III (ADMIRE-CD II) faite à la demande de l'EMA et sachant que son protocole, validée par la FDA, prévoit d'inclure des patients aux USA.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« ALOFISEL est indiqué pour le traitement de fistules périanales complexes chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn luminale non active/légèrement active, lorsque les fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins un traitement conventionnel ou une biothérapie. ALOFISEL doit être utilisé après des étapes de préparation des fistules. »

## 04 POSOLOGIE

---

« ALOFISEL doit être administré uniquement par des médecins spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement des affections pour lesquelles ALOFISEL est indiqué.

### Posologie

Une dose unique d'ALOFISEL contient 120 millions de cellules réparties dans 4 flacons. Chaque flacon contient 30 millions de cellules dans 6 mL de suspension. La totalité du contenu des 4 flacons doit être administrée pour le traitement de deux orifices internes au maximum et trois orifices externes au maximum. Cela signifie qu'avec une dose de 120 millions de cellules, il est possible de traiter jusqu'à trois trajets fistuleux ouverts sur la zone périanale.

L'expérience est actuellement limitée en ce qui concerne l'efficacité ou la sécurité de l'administration répétée d'ALOFISEL.

### Populations particulières

#### **Patients âgés**

Les données relatives à l'utilisation de darvadstrocel dans la population âgée sont limitées, cependant, étant donné la nature cellulaire du darvadstrocel et sa voie d'administration locale, le profil bénéfice-risque du darvadstrocel chez les patients âgés ne devrait pas différer de celui observé chez les patients non âgés. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie n'est requis chez les patients âgés.

#### **Insuffisance hépatique ou rénale**

Aucune donnée relative à l'utilisation de darvadstrocel chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale n'est disponible, cependant, étant donné la nature cellulaire du darvadstrocel et sa voie d'administration locale, le profil bénéfice-risque du darvadstrocel chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale ne devrait pas différer de celui observé chez les patients non insuffisants hépatiques ou rénaux. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie n'est requis chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux.

---

<sup>1</sup> ALOFISEL. Assessment report EMA/CHMP/64055/2018. Divergent position, dated 14 December 2017.

### Mode d'administration

Par voie intralésionnelle dans un environnement chirurgical sous anesthésie (générale ou loco-régionale). Conformément à la prise en charge standard des fistules périanales complexes, la caractérisation des fistules des patients est nécessaire avant le traitement. Cela comprend une connaissance approfondie de leur anatomie (nombre de fistules et orifices existants), de la topographie (étendue et lien avec les sphincters et autres muscles pelviens), et des complications associées potentielles (telles que des abcès). Avant de programmer l'administration d'ALOFISEL, le chirurgien doit s'assurer qu'aucun abcès n'est présent et que l'atteinte muqueuse locale est légère ou inactive. En cas d'abcès, une incision et un drainage sont nécessaires, et des sétos doivent être placés, le cas échéant, conformément aux procédures chirurgicales habituelles. »

## 05 BESOIN MEDICAL

---

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire intestinale chronique (MICI), cryptogénétique (prédisposition génétique, facteurs immunologiques et environnementaux) atteignant toute l'épaisseur de la paroi intestinale. C'est une maladie évoluant par poussées, alternant avec des phases de rémission. En France, la prévalence de la maladie de Crohn est d'environ 1/1 000 et son incidence de l'ordre de 5 /100 000 par an.

Elle est le plus souvent diagnostiquée à un âge compris entre 20 et 30 ans. Ce diagnostic peut être difficile et nécessiter d'écartier les autres causes d'atteintes organiques intestinales (infectieuses, ischémiques, médicamenteuses, radiques voire néoplasiques). La distinction entre maladie de Crohn colique et RCH peut être difficile. Pour toutes ces raisons, un avis spécialisé est indispensable. L'exploration des lésions de la région anopérinéale, peut nécessiter une IRM anopérinéale ou une écho-endoscopie.

Les fistules sont des complications fréquentes de la MC. Elles comprennent notamment des fistules périanales qui relient le rectum à la région périanale ainsi que des fistules entre le tractus gastro-intestinal et un organe interne ou la peau de la région abdominale. Les patients ayant une MC impliquant l'intestin distal sont particulièrement à risque de développer des fistules périanales. Au cours de l'évolution de la MC, elles apparaissent chez environ 20 à 30% des patients et récidivent dans environ 30% des cas (données de l'EPAR). En 2006, la classification de Montréal a considéré que la présence d'une atteinte anopérinéale devait être considérée comme un phénotype à part entière<sup>2</sup>. Les fistules sont inaugurales de la MC environ une fois sur dix<sup>3</sup>. Elles surviennent le plus souvent chez des adultes âgés de moins de 40 ans<sup>4</sup>.

Les fistules anales<sup>5</sup> se présentent typiquement sous forme de fissures reliées à l'intestin ou à la peau de la région périanale. Elles se caractérisent par une inflammation locale exacerbée par les infections bactériennes et une contamination fécale.

On distingue les fistules simples (basses, superficielles basses ou inter-sphinctériennes avec un seul orifice externe et l'absence de complication périnéale) des fistules hautes ou complexes. Une fistule est dite complexe si elle a une origine au-dessus de la ligne dentée (partie haute de l'appareil sphinctérien), de multiples ouvertures externes ou est associée à la présence d'un abcès périanal ou d'une fistule recto-vaginale. Une fistule anale complexe peut également répondre aux critères suivants : sténose anorectale et/ou rectite macroscopique. Une fistule complexe est plus

---

<sup>2</sup> Satsangi J et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55 :749-53.

<sup>3</sup> Eglinton, T. W., Barclay, M. L., Geary, R. B. & Frizelle, F. A. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum* 2012;55:773-77.

<sup>4</sup> Bell S et al. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1145-51.

<sup>5</sup> Une fistule anale est un conduit anormal acquis, plus ou moins large et ramifié, bordé d'un tissu fibro-inflammatoire prenant naissance au niveau de l'anus ou du rectum et s'extériorisant à la peau entourant l'anus voire même celles des fesses ou dans un organe voisin (vagin, vessie, rectum).

résistante au traitement que les fistules simples (données de l'EPAR). Environ 75% des fistules anopérinéales seraient complexes<sup>6</sup>.

Les principaux symptômes des fistules périanales sont des douleurs, un gonflement abdominal, la survenue d'abcès et de collections de matières fécales, de pus et de sang. Elles sont associées à une morbidité élevée et altèrent de manière marquée la qualité de vie<sup>7</sup>.

### **Prise en charge**

Il n'existe pas de traitement médical curatif de la maladie de Crohn, mais les traitements actuels obtiennent un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante mais de manière suspensive. Les modalités du traitement (choix initial, principales modifications) de la maladie et de ses complications sont définies par le spécialiste, parfois dans un cadre pluridisciplinaire (hépato-gastro-entérologue, chirurgien digestif, rhumatologue,...).

Le traitement des fistules périanales actuellement recommandé comprend le drainage chirurgical et un traitement immunosuppresseur à base d'anti-TNF. Seul l'infliximab ayant l'AMM dans cette indication. Les antibiotiques et les thiopurines sont considérés comme des traitements adjuvants.

Les lésions suppuratives chroniques anopérinéales peuvent nécessiter l'utilisation parfois prolongée d'une antibiothérapie (métronidazole, quinolone). Les immunomodulateurs les plus souvent utilisés sont l'azathioprine, la 6-mercaptopurine (6-MP) hors AMM (thiopurines), le méthotrexate (hors AMM) et les biothérapies à base d'anti-TNF (infliximab, adalimumab hors AMM)<sup>8</sup>.

Lorsque les fistules résistent au traitement médical, une chirurgie doit être envisagée : stratégies d'obstruction épargnant le sphincter à l'aide de colle biologique, de bioprothèse résorbable de biocollagène (plug) notamment. En cas d'échec, un drainage prolongé, une chirurgie de dérivation (iléostomie le plus souvent) ou une proctectomie devront être envisagées. Plusieurs interventions successives sont souvent nécessaires pour drainer les suppurations et tenter d'obturer le ou les trajets fistuleux. Le risque de récurrence augmente avec le temps malgré une prise en charge médicochirurgicale combinée.

Le besoin médical est mal couvert en cas de fistules sévères (complexes) et résistantes à un traitement médical bien conduit, incluant l'échec à un anti-TNF : elles sont difficiles à traiter, récidivantes, elles peuvent être actives plusieurs mois voire des années<sup>9</sup>.

---

<sup>6</sup> Bouguen, G. et al. Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:975-81.

<sup>7</sup> ALOFISEL. EMA/CHMP/64055/2018. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report 14 December 2017.

<sup>8</sup> Maladie de Crohn. Guide Affection de longue durée. Haute Autorité de Santé, mai 2008 ; actualisation juillet 2016.

<sup>9</sup> Lee MJ et al. Surgical management of fistulating perianal Crohn's disease: a UK survey. Colorectal Dis 2017;19 :266–73.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Bien qu'ALOFISEL ait une AMM lorsque les fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins une biothérapie, l'infliximab reste un comparateur cliniquement pertinent : en cas de réponse inadéquate, il est en effet possible d'optimiser les doses administrées (augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration) selon les recommandations françaises de la SNFCP de 2017<sup>10,11</sup>

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
REMICADE 100 mg (infliximab) <i>MSD France</i>	Non  (biothérapie : Anti-TNFα)	Traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).	01/09/2004	Important	ASMR V	Oui
INFLECTRA 100 mg (infliximab) <i>Pfizer PFE France</i>			21/01/2015	Important		
FLIXABI 100 mg (infliximab) <i>Biogen</i>			29/06/2016	Important		
REMSIMA 100 mg (infliximab) <i>Biogaran</i>			21/01/2015	important		

\*classe pharmaco-thérapeutique

Les recommandations de la SNFCP de 2017 citent également l'adalimumab, autre immunosuppresseur inhibiteur du TNF alpha comme alternative à l'infliximab (usage hors AMM). En cas de réponse inadéquate à l'infliximab, et après optimisation des doses, il n'existe pas de traitement standard. L'infliximab et l'adalimumab (hors AMM) sont prescrits seuls ou en association à une thiopurine (immunosuppresseur).

<sup>10</sup> Peyrin-Biroulet L. et al. French national consensus clinical guidelines for the management of Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2017;49 :368–377.

<sup>11</sup> Bouchard D et al. Anoperineal lesions in Crohn's disease: French recommendations for clinical practice. *Tech Coloproctology* 2017;21 :683–691.



## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Parmi les interventions chirurgicales envisageables, on distingue celles locales, mini-invasives, des autres interventions.

### **Chirurgie locale : stratégies d'obstruction épargnant le sphincter**

- colle biologique ;
- plug (bioprothèse résorbable de biocollagène) ;

La SNFCP propose dans ses recommandations de 2017 également le recours à deux autres techniques dont l'intérêt reste à préciser :

- la ligature inter-sphinctérienne du trajet fistuleux (LIFT) qui consiste à ligaturer et sectionner le trajet fistuleux via un abord par l'espace inter-sphinctérien ;
- le lambeau d'avancement rectal muqueux : technique chirurgicale de recouvrement qui consiste à obturer l'orifice interne de la fistule par un petit volet de muqueuse et de muscle cousu sur celui-ci).

### **Chirurgies de dérivation et proctectomie**

En cas d'échec de ces traitements et en dehors de l'ablation simple du séton après le drainage d'un abcès (+/- antibiothérapie), sont envisageables les interventions suivantes :

- chirurgies de dérivation des selles avec mise en place d'une stomie (iléostomie le plus souvent),
- proctectomie associée à une stomie.

## ► Conclusion

### **Situations cliniques ayant obtenu un SMR insuffisant**

**Après échec ou réponse inadéquate des traitements conventionnels, les comparateurs cliniquement pertinents d'ALOFISEL sont l'infliximab, et l'adalimumab (hors AMM).**

### **Situations cliniques ayant obtenu un SMR suffisant**

**Après échec ou réponse inadéquate des anti-TNF $\alpha$ , les comparateurs cliniquement pertinents d'ALOFISEL restent les anti-TNF $\alpha$  (avec optimisation des doses) ainsi les interventions chirurgicales d'épargne sphinctériennes, puis chirurgie de dérivation des selles (transitoire ou définitive) et, en dernier recours, proctectomie.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les données de prise en charge à l'étranger d'ALOFISEL sont résumées ci-dessous.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Autriche	Oui	Celle de l'AMM
Finlande	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Celle de l'AMM

Une demande de prise en charge est en cours d'instruction dans les pays suivants : Allemagne (avis attendu fin novembre 2018), Danemark, Italie, Norvège, Royaume-Uni<sup>12</sup> et Suède.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a présenté les résultats d'une étude clinique de phase III (l'étude Cx601-0302 dite ADMIRE-CD), dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du darvadstrocel chez 212 patients adultes ayant une maladie de Crohn et des fistules périanales complexes ayant répondu de manière inadéquate à un premier traitement médicamenteux.

Le laboratoire a signalé l'existence de deux autres études cliniques - étude Cx601-0101 chez 24 patients et étude ALOREVA chez 10 patientes - qui ont évalué la tolérance (objectif principal) du darvadstrocel à une posologie différente de celle préconisée par l'AMM et pour l'étude ALOREVA, dans une indication différente de celle de l'AMM : les fistules recto vaginales. En raison du faible nombre de patients, de la posologie et de l'indication différente de celle de l'AMM, ces études ne seront pas détaillées dans le présent document. .

### 08.1 Efficacité

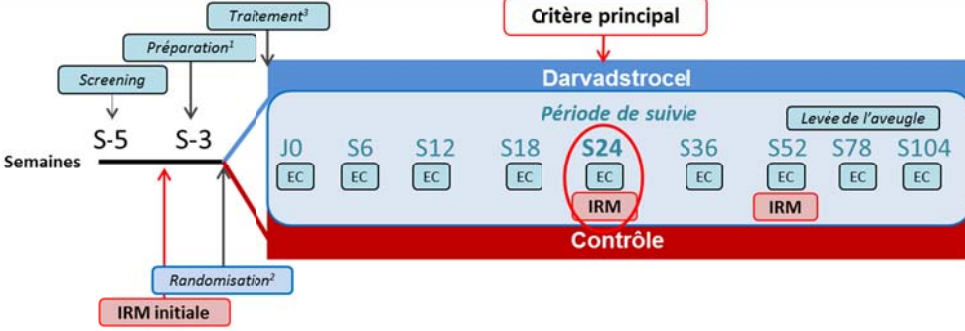
Etude	ADMIRE-CD <sup>13</sup>
Type de l'étude	Étude de phase III internationale, multicentrique, randomisée, double-aveugle, en deux groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Premier patient inclus : 6/07/2012. Date de gel des données : 27/07/ 2015 (semaine 24) ; 29/02/2016 (semaine 52) et 10/02/2017 (fin de l'étude à la semaine 104).
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité du darvadstrocel par la proportion de patients atteignant une rémission combinée (clinique et radiologique) dans le traitement des fistules anopérinéales complexes chez des adultes atteints de MC luminale non active/légèrement active, lorsque ces fistules ont eu une réponse inadéquate à au

<sup>12</sup> Selon l'avis provisoire du NICE rendu public en août 2018, le médicament ne serait pas recommandé pour la prise en charge selon des considérations médicales et médico-économiques.(cf Darvadstrocel for treating complex perianal fistulas in Crohn's disease. Appraisal consultation document. Issue date: August 2018). :

"Darvadstrocel showed only a modest improvement in the proportion of people achieving complete remission compared with placebo in one clinical trial. Reliable follow-up results are only available for up to 1 year, so it is unclear how long the treatment benefit will last. The cost-effectiveness estimates are therefore highly uncertain and the committee was unable to conclude on the most plausible cost-effectiveness estimate. Because of this, darvadstrocel cannot be recommended for routine commissioning for treating complex perianal fistulas in people with Crohn's disease."

<sup>13</sup> Panés J. et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease:a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. Lancet 2016;388:1281–90

	moins un traitement conventionnel ou une biothérapie après 24 semaines de traitement. Une période de suivi jusqu'à 104 semaines était prévue.
<b>METHODE</b>	
<b>Critères d'inclusion</b>	<p>Les patients inclus devaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- être âgés de plus de 18 ans ;</li> <li>- être atteints d'une MC diagnostiquée depuis au moins six mois, selon des critères cliniques, endoscopiques, histologiques et/ou radiologiques ;</li> <li>- être atteints de MC non active ou d'activité légère, définie comme un score CDAI <math>\leq</math> 220 ;</li> <li>- être atteints de fistules anopérinéales complexes, avec au maximum deux orifices internes et trois orifices externes. Les fistules devaient être connues et actives depuis au moins six mois avant l'inclusion dans l'étude ;</li> </ul> <p>Les fistules complexes ont été définies par la présence d'au moins un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o inter-sphinctériennes et trans-sphinctériennes hautes, supra-sphinctériennes ou extra-sphinctériennes ;</li> <li>o <math>\geq</math> 2 orifices externes ;</li> <li>o présence d'une collection ;</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- présenter un test de grossesse urinaire ou sérique négatif pour les femmes en âge de procréer. Les hommes et les femmes devaient utiliser un moyen de contraception approprié ;</li> <li>- avoir un bon état de santé général basé sur l'histoire clinique et l'examen clinique</li> </ul> <p>Les patients devaient avoir été préalablement reçus un traitement pour des fistules anopérinéales de la MC. Lorsque les fistules avaient répondu de manière inadéquate à au moins un des traitements suivants : antibiotiques, immunosuppresseurs ou une biothérapie, tel que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pour les antibiotiques (ciprofloxacine et métronidazole), une absence de réponse thérapeutique un mois après l'instauration de ceux-ci ;</li> <li>- pour les immunosuppresseurs, une absence de réponse thérapeutique trois mois après l'instauration du traitement pour des posologies de thiopurines optimisées en fonction du poids, à 2-2,5 mg/kg pour l'azathioprine et à 1-1,5 mg/kg pour la 6-mercaptopurine ;</li> <li>- pour les anti-TNF<math>\alpha</math>, une absence de réponse thérapeutique 12 semaines après l'instauration ou la dernière adaptation de dose.</li> </ul> <p>Les patients naïfs de ces traitements étaient exclus et ceux en échec d'une thérapie par antibiotiques devaient représenter moins de 25% de la population totale.</p>
<b>Critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- une activité de la MC luminale nécessitant un traitement immédiat et un CDAI <math>&gt;</math> 220 ;</li> <li>- une fistule recto-vaginale associée ; un abcès ou une collection <math>&gt;</math> 2 cm non résolu suite à la procédure de préparation ; plus de deux orifices internes ou plus de trois orifices externes ;</li> <li>- une sténose rectale ou anale ou une proctite active (si cela impliquait une contre-indication à une opération chirurgicale) ;</li> <li>- une stomie de dérivation ;</li> <li>- reçu un traitement spécifique pour la MC anopérinéale fistulisante incluant les antibiotiques, ou une chirurgie pour une fistule par une autre technique que le drainage associée ou non à la mise en place d'un sétou ;</li> <li>- reçu une corticothérapie orale en cours ou au cours des 4 semaines précédant l'inclusion ;</li> <li>- une néphropathie ou une hépatopathie ; un antécédent de maladie récente ou actuelle, sévère, progressive, non-contrôlée hépatique, hématologique, gastro-intestinale (à l'exception de la MC), endocrinienne, pulmonaire, cardiaque, neurologique, psychiatrique ou cérébrale ; une immunodéficience congénitale ou acquise.</li> </ul>

<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	<p>Le recrutement et la randomisation ont eu lieu dans 47 centres répartis dans 7 pays européens et Israël ; 39 (19%) patients ont été recrutés dans 8 centres en France.</p>
<b>Schéma de l'étude</b>	 <p>1 : Préparation : curetage de la fistule et drainage +/- mise en place de sétons (si un séton mis en place, il est retiré à J0).  2 : Randomisation en fonction des traitements en cours par immunosuppresseurs ou biothérapie. La randomisation avait lieu après la « préparation » et au moins deux semaines avant l'administration du traitement de l'étude.  3 : Préparation des fistules : ablation des sétons, injection d'une solution saline pour le repérage des orifices internes, curetage vigoureux et suture des orifices internes et contrôle du caractère occlusif de la suture par injection de solution saline, puis injection des traitements de l'étude selon procédure prédéfinie.  IRM : Imagerie par Résonance magnétique, S : semaine, EC : évaluation clinique.</p>
<b>Produits étudiés</b>	<p><b>Randomisation 1:1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>groupe darvadstrocel</b> : 120 millions de CSM humaines adultes allogéniques expansées d'origine adipeuse (suspension de 24 mL) dans le tissu périfistuleux. Une moitié de la dose a été injectée de part et d'autre de l'orifice interne et l'autre moitié dans la paroi de la fistule sur toute sa longueur via l'orifice externe.-</li> <li>- <b>groupe contrôle</b> : solution saline de 24 mL selon la même procédure que le groupe du traitement actif.</li> </ul> <p>Le protocole autorisait la poursuite des traitements en cours par antibiotiques, immunosuppresseurs et biothérapie en tant que « add-on ».</p> <p>Une préparation des fistules a été réalisée 3 semaines avant l'administration des produits étudiés, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un examen sous anesthésie, un curetage de la fistule et le placement d'un séton si indiqué. Si un séton était placé, il devait être retiré le jour de l'administration des médicaments de l'étude.</li> <li>- antibiothérapie (ciprofloxacine et métronidazole) durant 7 jours.</li> <li>- Le jour de l'administration : ablation du séton, un examen sous anesthésie générale, le repérage des orifices par injection de sérum physiologique (NaCl 0,9%), puis un curetage vigoureux de la fistule et la fermeture de l'orifice interne par suture.</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Proportion de patients en rémission « combinée » à la semaine 24, définie comme suit<sup>14, 15</sup> :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fermeture de tous les orifices fistuleux externes initialement présents malgré une pression douce au doigt,</li> </ul> <p>et</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- absence de collection (&gt; 2 cm) en imagerie IRM (lecture centralisée en aveugle).</li> </ul>
<b>Parmi les critères d'efficacité secondaires</b>	<p><b>Critères secondaires de jugement hiérarchisés :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>rémission clinique</b> définie par la fermeture de tous les orifices fistuleux externes initialement présents malgré une pression douce au doigt à la</li> </ol>

<sup>14</sup> En l'absence d'un critère de jugement standard permettant l'évaluation des fistules anopérinéales, le laboratoire a choisi un critère prenant en compte les recommandations de l'ECCO de 2017 (ECCO statement 9K) qui préconisent que l'évaluation clinique doit être associée à une imagerie par IRM ou endo-échographie. La rémission combinée a été considéré comme un critère de jugement acceptable par le CHMP (EMA Protocol Assistance – ADMIRE-CD – question 8).

<sup>15</sup> Gionchetti, P. et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. J Crohns Colitis 2017;11:135-49.

	<p>semaine 24 ;</p> <p>2. <b>réponse clinique</b> définie par la fermeture d'au moins 50% des orifices fistuleux externes initialement présents à la semaine 24.</p> <p><b>Autres critères de jugement secondaires</b> (sans contrôle du risque alpha, donc à caractère exploratoire) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- qualité de vie évaluée par l'IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire<sup>16</sup>) aux semaines 24, 52 et 104 ;</li> <li>- rémission à la semaine 52 ;</li> <li>- rémission clinique aux semaines 52 et 104 ;</li> <li>- réponse clinique aux semaines 52 et 104 ;</li> <li>- proportion de patients en rémission à la semaine 24 toujours en rémission à la semaine 52 et de ceux en rémission à la semaine 24 ne l'étant plus à la semaine 52 ;</li> <li>- délai d'obtention de la rémission clinique ;</li> <li>- délai d'obtention de la <u>réponse clinique</u> ;</li> <li>- délai jusqu'à la rechute* aux semaines 24, 52 et 104 : <ul style="list-style-type: none"> <li>o réouverture d'un orifice fistuleux ou apparition d'une collection de <math>\geq 2</math> cm à la semaine 24 après obtention d'une rémission clinique avant la semaine 24 ;</li> <li>o réouverture d'un orifice fistuleux ou apparition d'une collection de <math>\geq 2</math> cm à la semaine 52 après obtention d'une rémission à la semaine 24 ;</li> <li>o réouverture d'un orifice fistuleux ou apparition d'une collection de <math>\geq 2</math> cm à la semaine 104 après obtention d'une rémission à la semaine 52 ;</li> </ul> </li> <li>- délai de survenue de la rechute ;</li> <li>- activité de la MC anopérinéale par le PDAI (Perianal Disease Activity Index) aux semaines 24, 52 et 104 ;</li> <li>- activité de la MC évaluée par le CDAI (Crohn's Disease Activity Index) aux semaines 24, 52 et 104 ;</li> <li>- activité de la fistule en IRM évaluée par le score de Van Assche aux semaines 24 et 52.</li> </ul> <p>*rechute : réouverture d'un orifice fistuleux ou apparition d'une collection de <math>\geq 2</math> cm aux semaines 24, 52 ou 104 après obtention d'une rémission.</p>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>La taille de l'échantillon (208 patients, i.e. 104 dans chaque groupe) a été déterminée en supposant un risque alpha bilatéral égal à 0,025, une puissance de 80%, une différence attendue de 25% entre les proportions de rémission des deux groupes de traitement évaluées à la semaine 24 (i.e. 37.5% vs. 62.5% dans le groupe contrôle et dans le groupe darvadstrocel, respectivement) et un taux de sortie d'essais de 20%.</p> <p>Le curetage en pré-administration des traitements ayant pu augmenter la proportion de patients en rémission dans le groupe contrôle, la taille de l'échantillon a été calculée en supposant un niveau de rémission égal à 37,5% dans le groupe contrôle de sorte que le taux de rémission moyen soit égal à 50%, correspondant ainsi à une hypothèse de variance des taux la plus conservatrice possible. Dans le but de randomiser au moins 208 patients (104 dans chaque groupe), 278 patients ont été sélectionnés.</p>
<p><b>Méthode de randomisation</b></p>	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1. Le double aveugle a été maintenu jusqu'à la semaine 24 pour le promoteur et jusqu'à la semaine 52 pour les patients et les investigateurs responsables de l'évaluation des traitements. Les lectures centralisées des IRM ont été réalisées en aveugle.</p> <p>La randomisation a été stratifiée en fonction des traitements concomitants (le jour précédent l'administration du produit de l'étude) selon 2 critères : traitement concomitant par anti-TNF<math>\alpha</math> (oui/non) et traitement concomitant par immunosuppresseurs (oui/non).</p>

<sup>16</sup> Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989;96:804-810.

<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><b><u>Analyse du critère de jugement principal</u></b>  La proportion de patients atteignant la rémission, à la semaine 24, a été comparée entre les deux groupes de traitement par le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié au <b>risque alpha bilatéral de 0,025</b> dans la population ITT. Cette valeur (et non de 0,05) a été fixée à la demande du CHMP, l'évaluation étant basée sur une seule étude pivot.  Des analyses de sensibilité ont été conduites dans les populations <i>per protocole</i> et la population en <i>intention de traiter modifiée</i> (mITT).</p> <p><b><u>Analyse séquentielle hiérarchisée pour deux critères de jugement secondaires :</u></b>  Si le critère de <u>jugement</u> principal était significatif au risque alpha bilatéral de 0,025, l'analyse des deux critères secondaires hiérarchisés (la rémission et la réponse clinique à la semaine 24) était possible. L'erreur globale bilatérale de type I consentie à cette étape était de 0,05. Les deux critères n'ont pas été hiérarchisés. Afin de contrôler l'erreur globale bilatérale de type I induite par la multiplicité des deux analyses au seuil de 0,05, la procédure de Hochberg a été appliquée aux seuils bilatéraux p correspondant aux analyses de deux critères de <u>jugement</u> secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- étape 1 : si les deux seuils bilatéraux p étaient inférieurs à 5%, alors les deux critères étaient déclarés significatifs ;</li> <li>- étape 2 : si le plus grand des deux seuils bilatéraux p était supérieur à 5%, et si le plus petit des deux seuils bilatéraux était inférieur à 2,5%, alors le critère de <u>jugement</u> secondaire correspondant à ce plus petit seuil était déclaré significatif. Dans le cas contraire, aucun des critères de <u>jugement</u> secondaires majeurs n'était déclaré significatif.</li> </ul> <p><b><u>Autres critères de jugement secondaires</u></b>  (aucune revendication inférentielle pour les autres critères de <u>jugement</u> secondaires n'est faite)  Les délais d'obtention des rémissions/réponses ont été estimés grâce à la méthode de Kaplan-Meier et le hazard ratio de l'effet du traitement avec son intervalle de confiance à 95% a été estimé dans le cadre d'un modèle de régression de Cox stratifié.  Les scores PDAI, CDAI et l'IBDQ ont été analysés avec un modèle d'analyse de la covariance ajusté sur les facteurs de stratification, la valeur basale du score comme covariable et l'effet du traitement.</p> <p><b><u>Analyses de sous-groupes</u></b> (à caractère exploratoire) :  Des analyses en sous-groupes ont été prévues dans la population ITT et mITT sur les facteurs de stratifications (traitements de fond concomitants), l'âge, le genre, l'origine ethnique, le statut de fumeur, l'utilisation d'antibiotiques entre la préparation et l'administration du traitement, la topographie des orifices externes et internes, la répartition des doses entre les orifices externes et internes et les pays.</p> <p><b><u>Méthode d'imputation des données manquantes et traitement de secours</u></b>  En cas de données manquantes pour le critère principal de jugement (i.e rémission) aux semaines 24 et/ou 52 : la valeur manquante a été imputée selon la technique LOCF (last observation carried forward) i.e. en l'estimant par la valeur de la dernière visite post-inclusion la plus récente (y compris une visite de fin d'essai, le cas échéant).  Les patients ont été considérés comme non-répondeurs au traitement de l'étude dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- absence de données IRM.</li> <li>- recours à un traitement de secours par : <ul style="list-style-type: none"> <li>o corticothérapie à 40 mg (équivalent prednisolone) pendant au moins 12 semaines ;</li> <li>o changement d'anti-TNFα au cours de l'étude pendant au moins 8 semaines ;</li> <li>o changement d'immunosuppresseur au cours de l'étude pendant au moins 12 semaines ;</li> <li>o opération chirurgicale d'une des fistules traitées au cours de</li> </ul> </li> </ul>
---	---

	<p>l'étude.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- introduction ou modification des doses d'anti-TNF<math>\alpha</math> ou d'immunosuppresseur en raison d'une poussée de la MC luminale.</li> </ul> <p>Pour l'analyse du délai de survenue de la rémission, de la rémission clinique, de la réponse et de la rechute, les patients sans événement ont été censurés à la date de la dernière évaluation clinique de la fistule connue pour définir la rémission, la réponse ou la rechute respectivement. Pour la rémission, la date considérée était celle la plus tardive concernant l'évaluation clinique et celle de l'IRM.</p>
--	---

Un amendement au protocole a permis l'ajout de la seconde période de suivi entre les semaines 52 et 104. L'objectif principal de cette période était d'évaluer la tolérance comme décrit dans le règlement européen CE N°1394/2007 des thérapies cellulaires (ATMP). La levée de l'aveugle a eu lieu à la semaine 52 et la rémission, incluant une IRM, n'a pas été évaluée à la semaine 104. Aucun test statistique n'a été réalisé sur les différences de taux de rémission clinique et réponse clinique à la semaine 104<sup>17</sup>.

## **Résultats**

### **► Effectif de l'étude, nombre et caractéristiques des patients inclus**

Au total, 212 patients, dont 39 inclus en France, ont été randomisés (population ITT) :

- 107 dans le groupe darvadstrocel
- et 105 dans le groupe contrôle.

La majorité des patients était âgée de moins de 65 ans (95,8%) avec un âge moyen de 38 ans (entre 18 et 74 ans). Les patients étaient originaires de sept pays européens et d'Israël. Les caractéristiques des patients du groupe darvadstrocel et du groupe contrôle étaient similaires à l'inclusion.

Le diagnostic de la MC datait de 11,7 ans en moyenne avec, à l'inclusion, un score moyen CDAI de 91,5 et un score moyen IBDQ de 171,6. La proportion de patients avec plus de 2 orifices externes, marqueur de gravité, a été plus importante dans le groupe darvadstrocel (42,1%) que dans le groupe contrôle (27,6%). La proportion de patients ayant au moins 2 orifices internes a été de 19,6% dans le groupe darvadstrocel et de 10,5% dans le groupe contrôle.

Au cours des 6 mois précédant la randomisation, 78,3% des patients inclus avaient reçu un immunosuppresseur et 78,8%, un anti-TNF $\alpha$ .

Au moment de la randomisation, 33,0% des patients recevaient uniquement un anti-TNF $\alpha$  et 27,8% un anti-TNF $\alpha$  + un immunosuppresseur ; 21,2% ne recevaient aucun de ces deux types de traitement mais n'étaient pas nécessairement naïfs de traitement.

Au cours de l'étude, 60,8% des patients ont reçu un anti-TNF $\alpha$  et 78,8% au moins un anti-TNF $\alpha$  ou un immunosuppresseur.

Dans le groupe darvadstrocel, 24,3% des patients ne recevaient pas de traitement concomitant (anti-TNF $\alpha$ , immunosuppresseur). A noter que les 39 patients inclus en France (18,4% de l'effectif global) avaient reçu une biothérapie au cours des 6 mois précédant l'inclusion et 33 d'entre eux une thiopurine. A la randomisation, ces 33 patients ont poursuivi le traitement par anti-TNF $\alpha$ .

Tous les patients ont eu une double préparation de la fistule comprenant, 3 semaines avant l'administration du traitement, un curetage de la fistule et une mise en place de séton si nécessaire et le jour de l'administration, le retrait du séton, un curetage de la fistule et une suture occlusive de l'orifice interne contrôlée par l'injection de sérum physiologique avant l'administration des traitements de l'étude.

<sup>17</sup> Un amendement au protocole a permis l'ajout de la seconde période de suivi entre les semaines 52 et 104. L'objectif principal de cette période était d'évaluer la tolérance comme décrit dans le règlement européen CE N°1394/2007 des thérapies cellulaires (ATMP). La levée de l'aveugle a eu lieu à la semaine 52 et la rémission combinée, incluant une IRM, n'a pas été évaluée à la semaine 104. Aucun test statistique n'a été réalisé sur les différences de taux de rémission clinique et réponse clinique à la semaine 104.

Les traitements concomitants administrés au moins une fois au cours de la période de l'inclusion à la semaine 24 et celle de l'inclusion à la semaine 52, décrits ci-dessous, ont été utilisés dans des proportions similaires dans les deux groupes :

**Tableau 1 : Traitements concomitants entre l'inclusion et la semaine 52 dans l'étude ADMIRE-CD**

Population en ITT		ADMIRE-CD					
		Entre l'inclusion et la :					
Traitement		Semaine 24 <sup>1</sup>			Semaine 52 <sup>2</sup>		
		Darvadstrocel N=103	contrôle N=102	Total N=205	Darvadstrocel N=103	contrôle N=102	Total N=205
Anti-TNF $\alpha$							
ADA	n (%)	35 (34,0)	33 (32,4)	68 (33,2)	35 (34,0)	34 (33,3)	69 (33,7)
IFX	n (%)	27 (26,2)	28 (27,5)	55 (26,8)	28 (27,2)	28 (27,5)	56 (27,3)
Autres immunosuppresseurs							
AZA	n (%)	34 (33,0)	42 (41,2)	76 (37,1)	34 (33,0)	42 (41,2)	76 (37,1)
MTX	n (%)	6 (5,8)	5 (4,9)	11 (5,4)	6 (5,8)	5 (4,9)	11 (5,4)

1-Traitements concomitants pris entre le premier jour de l'administration des traitements de l'étude et la semaine 24.

2-Traitements concomitants pris entre le premier jour de l'administration des traitements de l'étude et la semaine 52.

ADA = **adalimumab** ; IFX = **infliximab** ; AZA = **azathioprine** ; MTX = **méthotrexate**

### ► Critère de jugement principal

A la semaine 24, la proportion de patients en rémission [fermeture de tous les orifices fistuleux externes malgré une pression douce au doigt + absence de collection > 2 cm en IRM] a été plus élevée dans le groupe darvadstrocel (49,5%) que dans le groupe contrôle (34,3%), soit **une différence significative en faveur du darvadstrocel absolue de 15,2% (IC<sub>97,5%</sub> [0,2 ; 30,3])** et relative de 44%, p=0,024.

**Tableau 2 : Résultats du critère de jugement principal dans l'étude ADMIRE-CD**

Population en ITT		darvadstrocel N=107	contrôle N=105
Rémission à la semaine 24	N (%) [IC <sub>95%</sub> ]	53 (49,5) [40,1 ; 59,0]	36 (34,3) [25,2 ; 43,4]
Différence absolue du taux de rémission	% [IC <sub>97,5%</sub> ]	15,2 [0,2 ; 30,3]	
Valeur p <sup>2</sup>		0,024	

1-calculé par la méthode asymptotique stratifiée de Wald. 2-déterminée par le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié selon les traitements concomitants.

### ► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

A la semaine 24 et conformément à la procédure d'analyse séquentielle hiérarchisée :

- la proportion de patients en rémission clinique n'a pas différé entre les groupes darvadstrocel (53,3%) et contrôle (41,0%), IC<sub>95%</sub> [-1,0;+ 25,7], NS.
- la proportion de patient en réponse clinique n'a pas différé entre les groupes darvadstrocel (66,4%) et contrôle (53,3%), IC<sub>95%</sub> [-0,1;26,1], NS.

Compte tenu de l'absence de différence sur ces deux critères de jugement secondaires dont l'analyse a pris en compte la possible inflation du risque alpha, les résultats des autres critères de jugement secondaires ne sont pas interprétables car uniquement à caractère exploratoire. En conséquence, aucune conclusion robuste ne peut être tirée pour les critères de jugement secondaires pertinents suivants :

- proportion de patients en rémission, en rémission clinique et en réponse clinique aux semaines 52 et 104



**Tableau 3 : Rémission, rémission clinique et réponse clinique aux semaines 52 et 104**

Population en ITT		Semaine 52		Semaine 104	
		darvadstrocel N=107	contrôle N=105	darvadstrocel N=107	contrôle N=105
<b>Rémission combinée</b>					
Proportion de patients	n (%) [IC 95%]	58 (54,2) [44,8 ; 63,6]	39 (37,1) [27,9 ; 46,4]	-	-
Différence absolue du taux de réponse <sup>1</sup>	% [IC 95%]	17,1 [3,9 ; 30,3]		-	
Valeur p <sup>2,3</sup>		0,012		-	
<b>Rémission clinique</b>					
Proportion de patients	n (%) [IC 95%]	61 (57,0) [47,6 ; 66,4]	42 (40,0) [30,6 ; 49,4]	56 (52,3) [42,9 ; 61,8]	41 (39,0) [29,7 ; 48,4]
Différence absolue du taux de réponse <sup>1</sup>	% [IC 95%]	17,0 [3,8 ; 30,3]		13,3 [0,0 ; 26,6]	
Valeur p <sup>2,3</sup>		0,016		-	
<b>Réponse clinique</b>					
Proportion de patients	n (%) [IC 95%]	68 (63,6) [54,4 ; 72,7]	56 (53,3) [43,8 ; 62,9]	65 (60,7) [51,5 ; 70,0]	53 (50,5) [40,9 ; 60,0]
Différence absolue du taux de réponse <sup>1</sup>	% [IC 95%]	10,2 [-3,0 ; 23,4]		10,3 [-3,0 ; 23,6]	
Valeur p <sup>2,3</sup>		0,145		-	

1-calculé par la méthode asymptotique stratifiée de Wald ; 2-déterminée par le test de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté sur la randomisation stratifiée par traitements concomitants ; 3-les seuils p sont donnés à titre exploratoire.

**- Proportion de patients en rechute à la semaine 24 :**

**Tableau 4 : patients en rémission clinique avant la semaine 24, en rechute à la semaine 24**

Population en ITT	darvadstrocel	contrôle
<b>Rechute<sup>1</sup> à la semaine 24 parmi les patients en rémission clinique aux semaines 6, 12 ou 18</b>		
Effectif (sans LOCF), N	79	56
Rechute N (%) [IC95%]	30 (38,0) [27,3 ; 48,7]	28 (50,0) [36,9 ; 63,1]
Absence de rechute N (%) [IC95%]	49 (62,0) [51,3 ; 72,7]	28 (50,0) [36,9 ; 63,1]
Différence absolue du taux de rechute <sup>2</sup>	12,0 [4,9 ; 28,9]	

1- réouverture d'un orifice fistuleux ou apparition d'une collection de ≥ 2cm à la semaine X après obtention d'une rémission combinée à la semaine X. 2-Différence calculée par la méthode asymptotique stratifiée de Wald.

- Proportion de patients en rechute aux semaines 52 et 104 : différences non significatives (NS).
- Index d'activité de la maladie anopérinéale (PDAI) aux semaines 24, 52 et 104 dont l'analyse a été faite à la demande du CHMP (CHMP/EWP/2284/99 Rev.1). : différence non significative : NS.

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1 Données issues de l'étude ADMIRE-CD (jusqu'à la semaine 104)

Il y a eu 205 patients qui ont reçu au moins une dose des produits de l'étude (population de tolérance), 103 dans le groupe darvadstrocel et 102 dans le groupe contrôle. A la date de gel des données du 10 février 2017, les doses moyennes administrées par patients (ET) étaient respectivement :

- de 23,9 (+/- 0,59) mL dans le groupe darvadstrocel et 23,3 (+/- 2,65) mL dans le groupe contrôle au total ;
- de 11,9 (+/- 0,59) mL dans le groupe darvadstrocel et 11,7 (+/- 1,31) mL dans le groupe contrôle au niveau des trajets fistuleux via les orifices internes ;

- de 12,0 (0,00) mL dans le groupe darvadstrocel et de 11,6 (+/- 1,81) mL dans le groupe contrôle au niveau de(s) orifice(s) interne(s).

#### ► **Événements indésirables (EI)**

A la semaine 52, le nombre d'EI a été similaire entre les deux groupes de traitement (250 versus 275). La majorité a été d'intensité légère (140 dans le groupe darvadstrocel et 143 dans le groupe contrôle).

La proportion de patients ayant eu un EI d'intensité sévère a été de 9,7% (n=10 ; 11 EI) dans le groupe darvadstrocel et de 11,8% (n=12 ; 15 EI) dans le groupe contrôle. Les EI d'intensité sévère les plus fréquents ont été :

- abcès anal chez 3,9% (n=4 ; 4 EI) dans le groupe darvadstrocel et 3,9% (n=4 ; 5 EI) des patients dans le groupe contrôle ;
- proctalgie (respectivement chez 0% et 3,9% (n=4 ; 4 EI) des patients ;
- douleurs abdominales (respectivement chez 1,9% (n=2 ; 2 EI) et chez moins de 1,0% (n=1 ; 1EI) des patients).

A la semaine 104, le nombre d'EI et d'EI sévères a été similaire entre les deux groupes de traitement (258 dans le groupe darvadstrocel versus 283 dans le groupe contrôle). La majorité ont été d'intensité légère.

#### ► **Événements indésirables graves (EIG)**

La proportion de patients ayant eu un EIG a été respectivement dans le groupe darvadstrocel et dans le groupe contrôle :

- à la semaine 52 de 24,3% (n=25 ; 31EIG) et de 20,6% (n=21; 26 EIG) ;
- à la semaine 104 de 27,2% (n=28 ; 34 EIG) et de 21,6% (n=22 ; 27 EIG).

Parmi les EIG rapportés par au moins 2 patients, les plus fréquents ont été :

À la semaine 52 :

- un abcès anal chez 13,6% (n=14 ; 14 EIG) des patients du groupe darvadstrocel et 7,8% (n=8 ; 9 EIG) des patients du groupe contrôle ;
- une fistule anale chez respectivement 3,9% (n=4 ; 4 EIG) et <1,0% (n=1 ; 1 EIG) des patients.

À la semaine 104 :

- un abcès anal chez respectivement 14,6% (n=15 ; 15 EIG) et 7,8% (n=8 ; 9 EIG) des patients ;
- une fistule anale chez respectivement 4,9% (n=5 ; 5 EIG) et <1,0% (n=1 ; 1 EIG) des patients.

#### ► **Effets indésirables**

Leur nombre a été moindre dans le groupe darvadstrocel (26 effets indésirables rapportés chez 20 patients ; 19,4%) que dans le groupe contrôle (49 EI chez 27 patients ; 26,5%).

Parmi les événements indésirables rapportés chez au moins 2 patients, les plus fréquents ont été :

- A la semaine 52 :
  - un abcès anal chez 19,4% (n=20 ; 21 EI) des patients du groupe darvadstrocel et 13,7% (n=14 ; 19 EI) de ceux du groupe contrôle ;
  - une proctalgie respectivement chez 14,6% (n=15 ; 20 EI) et 11,8% (n=12 ; 17 EI) des patients ;
  - une fistule anale respectivement chez 10,7% (n=11 ; 12 EI) et 7,8% (n=8 ; 8 EI) des patients ;
- A la semaine 104 :
  - un abcès anal respectivement chez 21,4% (n=22 ; 23 EI) et 14,7% (n=15 ; 20 EI) des patients ;
  - une fistule anale respectivement chez 12,6% (n=13 ; 15 EI) et 11,8% (n=12 ; 12 EI) des patients ;
  - une proctalgie respectivement chez 14,6% (n=15 ; 20 EI) et 13,7% (n=14 ; 20 EI) des patients ;

Mais la survenue de ceux considérés comme liés au traitement (effets indésirables) a été moindre dans le groupe darvadstrocel que dans le groupe contrôle, respectivement :

- pour l'abcès anal : 9 chez 8 (7,8%) patients versus 12 chez 9 (8,8%) patients ;
- pour la proctalgie : 6 chez 5 (4,9%) patients versus 12 chez 8 (7,8%) patients.

#### ► Analyse de la réponse immunologique

La recherche des immunoglobulines G dirigées contre le système HLA (anticorps anti-donneur spécifiques dit DSA) a été réalisée chez 60 patients du groupe darvadstrocel et 63 du groupe contrôle à l'inclusion. A l'inclusion, 10 (16%) patients du groupe darvadstrocel et 9 (15%) patients du groupe contrôle avaient déjà ce type d'anticorps. La proportion de patients ayant développé puis maintenu des DSA a été :

- à la semaine 12 chez 17 des 53 (32,1%) patients ;
- à la semaine 52 chez 9 des 49 (18,4%) patients.

Parmi les 40 patients n'ayant pas développé de DSA à la semaine 12, 38 sont restés négatifs et 2 ont des données manquantes. Aucun des patients randomisés dans le groupe contrôle négatif à l'inclusion n'a développé de DSA aux semaines 12 ou 52.

#### ► Décès

Jusqu'à la semaine 104, aucun décès n'a été rapporté dans les deux groupes de traitement.

## 08.3 Qualité de vie

### Evolution du Score de Van Assche

Il s'agit d'un critère de jugement secondaire exploratoire. Aucune différence entre les deux groupes n'a été mise en évidence entre les deux groupes aux semaines 24 et 52.

### Evaluation de la qualité de vie par le questionnaire IBDQ

Il s'agit d'un critère de jugement secondaire exploratoire. Aucune différence entre les deux groupes n'a été mise en évidence.

## 08.4 Plan de gestion des risques (PGR)

Le PGR (version 5.0 du 16 novembre 2017) est résumé dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 5: résumé des risques identifiés, potentiellement importants ou pour lesquels des données importantes manquent**

Risque importants identifiés	Aucun
Risques potentiellement importants	<b>Tumorigénicité</b>
	<b>Formation de tissus ectopiques</b>
	Réactions d'hypersensibilité
	Transmission d'agents infectieux
	Immunogénicité/allo-immunoréactions
	<b>Développement d'une nouvelle fistule anal / ou d'abcès anal ou rechute d'une fistule traitée</b>
	Erreurs médicamenteuses
Informations importantes manquantes concernant la tolérance	<b>Tolérance à long terme</b>
	Données de tolérance durant la grossesse et l'allaitement
	Données de tolérance chez les personnes âgées
	<b>Usage répété</b>

La température de conservation d'ALOFISEL doit être comprise entre 15 et 25°C sur une durée maximale de 48 heures entre la décongélation et l'administration. Des mesures adéquates doivent être mises en place par le laboratoire pour optimiser la chaîne de distribution du médicament.

### **Mesures additionnelles de réduction des risques : prévention du risque de transmission d'agents infectieux et d'erreurs médicamenteuses**

Des documents doivent fournir des informations sur les procédures de réception, stockage et administration du médicament (étapes de préparation des fistules, préparation et injection). Il s'agit de trois guides et d'une vidéo, à destination des médecins, chirurgiens et pharmaciens :

Avant la mise sur le marché d'ALOFISEL, le laboratoire doit soumettre à l'autorité nationale compétente un programme éducatif (moyens de communication, modes de distribution) destiné aux professionnels de santé.

## **08.5 Résumé & discussion**

ALOFISEL est un médicament de thérapie innovante constitué de cellules souches mésenchymateuses humaines adultes allogéniques en suspension, amplifiées, issues de cellules souches adipeuses (eASC). Son administration nécessite une anesthésie générale ou loco-régionale et une intervention chirurgicale.

Les données d'efficacité et de tolérance reposent sur une étude clinique contrôlée (ADMIRE-CD), randomisée versus placebo, double aveugle, groupes parallèles, multicentrique de 24 semaines.

L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une administration unique ALOFISEL dans le traitement des fistules périanales complexes chez les patients atteints de la maladie de Crohn luminale non active/légèrement active.

Les patients inclus devaient avoir subi une préparation des fistules périanales complexes et avoir eu une réponse inadéquate à au moins un antibiotique, un immunosuppresseur ou un anti-TNF. La poursuite des immunosuppresseurs ou d'une biothérapie par anti-TNF était autorisée en cours d'étude. Le critère de jugement principal a été la rémission après le traitement à l'étude, définie par la fermeture clinique de l'ensemble des fistules traitées (absence d'écoulement malgré une pression digitale douce) et l'absence d'abcès (> 2 cm) à la semaine 24.

Deux autres critères d'efficacité ont été testés selon une procédure d'analyse séquentielle hiérarchisée : la rémission clinique, définie par la fermeture clinique de l'ensemble des fistules traitées et la réponse clinique définie par la fermeture clinique d'au moins 50 % de l'ensemble des fistules traitées, après 24 semaines de traitement. De plus, un suivi à long terme a été effectué jusqu'à la semaine 52.

### Résultats

Au total, 212 patients, dont 39 inclus en France, ont été randomisés (population ITT), 107 dans le groupe darvadstrocel et 105 dans le groupe contrôle. La majorité était âgée de moins de 65 ans (95,8%) avec un âge moyen de 38 ans. Le diagnostic de la maladie de Crohn (MC) datait de 11,7 ans en moyenne. La proportion de patients avec plus de 2 orifices externes, marqueur de gravité, a été plus importante dans le groupe darvadstrocel (42,1%) que dans le groupe contrôle (27,6%). La proportion de patients ayant au moins 2 orifices internes a été de 19,6% dans le groupe darvadstrocel et de 10,5% dans le groupe contrôle. Au cours des 6 mois précédant la randomisation, 78,3% avaient été exposés à un immunosuppresseur et 78,8% à un anti-TNF $\alpha$ . Au cours de l'étude, 60,8% des patients ont reçu un anti-TNF $\alpha$  et 78,8% au moins un anti-TNF $\alpha$  ou un immunosuppresseur.

A la semaine 24, la proportion de patients en rémission [fermeture de tous les orifices fistuleux externes malgré une pression douce au doigt + absence de collection > 2 cm en IRM] a été plus élevée dans le groupe darvadstrocel (49,5%) que dans le groupe placebo (34,3%), soit une différence absolue sur le critère de jugement principal en faveur du darvadstrocel de 15,2% (IC<sub>97,5%</sub> [0,2 ; 30,3]) et une différence relative de 44%, p=0,024.

Conformément au protocole et selon la procédure d'analyse séquentielle hiérarchisée, deux critères de jugement secondaires d'efficacité ont fait l'objet d'un test statistique. Aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre les deux groupes ni sur la proportion de patients en rémission clinique (IC95% [-1,0;+ 25,7], NS) ni sur la proportion de patient en réponse clinique, (IC95% [0,1;26,1], NS). Compte tenu de l'absence de différence sur ces deux critères de jugement secondaires dont l'analyse a pris en compte la possible inflation du risque alpha, les résultats des autres critères de jugement secondaires ne sont pas présentés.

Il n'y a pas eu de différence entre les 2 groupes de traitement en termes d'événements indésirables.

La Commission souligne qu'il n'y a pas de données en cas de ré administration et qu'il n'y a pas de donnée au-delà de 52 semaines.

Les risques potentiellement importants qui font l'objet d'une surveillance (PGR) sont le développement d'une nouvelle fistule anale, d'un abcès anal ou la rechute d'une fistule traitée, la tumorigénicité, la formation de tissus ectopiques, les réactions d'hypersensibilité, la transmission d'agents infectieux, La survenue possible d'anticorps spécifiques dirigés contre le donneur semble ne pas avoir d'effet délétère sur l'efficacité et la sécurité d'emploi (cf. RCP).

### Discussion

La Commission souligne la bonne qualité méthodologique de cette étude réalisée dans un contexte de maladie grave, handicapante et rare : étude comparative contrôlée randomisée en double aveugle avec gestion du risque alpha pour l'analyse de trois critères d'efficacité. De plus, le choix du placebo comme contrôle dans la mesure où les patients étaient très majoritairement (près de 80%) prétraités par un anti-TNF alpha dans les 6 mois précédant leur inclusion est acceptable. Néanmoins, en cas de réponse inadéquate, certains patients auraient pu recevoir un anti-TNF à dose optimisée, un autre anti-TNF ou un geste chirurgical d'obstruction. Par ailleurs, les patients atteints de rectites, très à risque de fistules complexes, n'ont pas été inclus, ce qui est regrettable.

La quantité de l'effet supplémentaire en termes de proportion de patients ayant une rémission est jugée modérée (49,5% versus 34,3%), avec une différence en faveur du darvadstrocel moindre (IC97,5% [0,2 ; 30,3]) que celle attendue (25% selon le calcul du nombre de sujets nécessaires).

L'effet de l'administration répétée du darvadstrocel en raison du risque de récurrence n'est pas connu. Les résultats de deux études post-AMM sont attendus: l'une observationnelle évaluant la tolérance de manière non comparative, l'autre contrôlée visant à confirmer l'efficacité (étude randomisée versus placebo. Le laboratoire s'est engagé également à mettre en œuvre un programme éducatif à destination des professionnels de santé pour prévenir le risque de transmissions d'agents infectieux et la survenue d'erreurs médicamenteuses.

Compte tenu des données d'efficacité (taille d'effet modérée), du faible recul (données à 52 semaines), des données de tolérance, de l'absence de données chez les patients requérant une nouvelle injection en cas de récurrences, il est attendu un impact d'ALOFISEL sur la morbidité ; cet impact est au mieux faible. En conséquence, ALOFISEL apporte une réponse partielle au besoin de santé médical mal couvert identifié.

L'impact sur l'organisation des soins n'est pas connu. Il sera lié aux contraintes logistiques et techniques (ALOFISEL est fabriqué en Espagne et son temps de conservation est de 2 jours, un programme éducatif des équipes soignantes doit être mis en place) et doit être mis en perspective d'un potentiel moindre recours à une chirurgie lourde pour les patients traités qui ne rechuteront pas.

## **08.6 Programme d'études : obligation de réaliser une étude post-AMM**

« Afin de suivre l'efficacité d'ALOFISEL, le laboratoire devra soumettre les résultats d'une étude de phase III Cx601-0303 (ADMIRE-CD II) contrôlée contre placebo, randomisée, double aveugle. L'objectif sera d'évaluer l'effet d'une administration unique dans le traitement des fistules périanales complexes chez des patients atteints d'une maladie de Crohn ». Il s'agit donc d'une

étude d'efficacité, à visée confirmatoire, dont le rapport final est attendu par l'EMA avant le troisième trimestre 2022.

Par ailleurs, une étude post-AMM de tolérance (étude PASS dite Alofisel-4001) est requise. Ce sera une étude de cohorte, multicentrique, mono-bras, prospective, observationnelle chez des patients recevant le darvadstrocel. Le calendrier prévisionnel prévoit la soumission du protocole en 2018 (Q2-Q3 2018) et la remise du rapport final en mars 2029 à l'EMA.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Dans le traitement de la maladie de Crohn (MC), la prise en charge des fistules anopérinéales complexes fait appel, en 1<sup>ère</sup> intention, à un drainage associée ou non à une antibiothérapie et un traitement par infliximab associé ou non à une thiopurine. En cas de non réponse, les recommandations de la SNFCP de 2017 préconisent l'optimisation/l'intensification du traitement par infliximab, le recours en alternative à l'adalimumab (utilisation hors AMM) associé ou non à une thiopurine. La stratégie non médicamenteuse repose sur la chirurgie locale visant à épargner le sphincter anal. Le recours à une chirurgie de dérivation des selles ou à la proctectomie est envisagée dans les cas les plus sévères et en dernier recours. Elle expose les patients au risque de stomie définitive dont les contraintes et l'impact psychologique sont majeurs.

### **Place d'ALOFISEL dans la stratégie thérapeutique**

ALOFISEL, en association à une biothérapie, est un traitement des fistules périanales complexes dans les situations cliniques suivantes :

- maladie de Crohn quiescente ou non active,
- et avec fistules périanales complexes mais non compliquées,
- et après réponse inadéquate (non fermeture des orifices fistuleux) à au moins une biothérapie dans les 6 mois précédents,
- 

ALOFISEL doit être utilisé après des étapes de préparation des fistules (drainage +/- pose d'un séton laissé en place au maximum 34 semaines).

Dans la mesure où l'étude pivot a inclus très majoritairement des patients traités par un anti TNF (80%), et en l'absence de comparaison d'ALOFISEL aux biothérapies, la Commission considère qu'ALOFISEL n'a pas de place après échec ou réponse inadéquate aux seuls traitements conventionnels.

La Commission souligne également l'absence de donnée et donc de place d'ALOFISEL chez des patients atteints de maladie de Crohn luminale quiescente ou non active et ayant des rectites.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté. Le darvadstrocel n'est pas recommandé pendant la grossesse, chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception et pendant l'allaitement.

La Commission souligne l'absence de donnée étayant l'intérêt d'ALOFISEL chez des patients atteints de maladie de Crohn luminale quiescente ou non active et ayant des rectites.

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### **010.1 Service Médical Rendu**

► La survenue de fistules anopérinéales complexes chez les patients atteints de la maladie de Crohn est rare mais il s'agit de complications sévères, invalidantes, altérant de manière chronique la qualité de vie des patients en limitant leurs interactions sociales, choix professionnels, activité sexuelle et impactant leur fécondité. Leur survenue peut être associée à des épisodes anxieux et/ou dépressifs sévères.

► ALOFISEL est un traitement à visée symptomatique (rémission des fistules anopérinéales complexes) et curative de ces lésions.

► L'efficacité a été établie dans une étude de phase III et en comparaison au placebo a été de quantité d'effet modérée chez des patients très majoritairement traités par un anti TNF (80%) . Elle est documentée jusqu' à 52 semaines. Le profil de tolérance et l'efficacité notamment en cas de réadministration sur les fistules récidivantes, reste à établir. La réduction du recours aux interventions chirurgicales sur les fistules doit être démontrée.

Ainsi, le rapport efficacité/effets indésirables du darvadstrocel est modéré lorsque les fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins une biothérapie.

► Il existe des alternatives médicamenteuses (traitement conventionnel puis anti-TNF alpha). Néanmoins, après échec des anti-TNF $\alpha$ , la seule alternative reste l'optimisation des anti-TNF $\alpha$  ou les interventions chirurgicales

► La prescription d'ALOFISEL ne doit être envisagée que lorsque les fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins une biothérapie. Ne sont concernés que les cas de fistules complexes non compliquées et lorsque la maladie de Crohn est quiescente ou inactive. La poursuite d'un traitement par biothérapie reste par ailleurs nécessaire.

► Compte tenu de :

- la gravité des fistules périanales complexes dans la maladie de Crohn,
- la faible prévalence,
- du besoin médical mal couvert en cas de réponse inadéquate à un traitement par biothérapie et de l'absence de donnée établissant une réponse au besoin identifié en termes de moindre recours à une chirurgie plus invalidante et réduction de la morbidité,
- l'efficacité modérée du darvadstrocel sur la fermeture des orifices fistuleux (taille d'effet modérée établie versus placebo jusqu'à 52 semaines) chez des patients majoritairement traités par un anti TNF et d'un profil de tolérance insuffisamment documenté (résultats d'études en attente),
- l'impact non documenté d'ALOFISEL sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins : formation des équipes soignantes pour une préparation optimale des fistules et une bonne utilisation de la technique d'administration, dans un contexte où la réduction du recours aux interventions chirurgicales sur les fistules n'est pas établie.

ALOFISEL n'est pas susceptible de présenter un intérêt de santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, dans le seul traitement des fistules périanales complexes non compliquées chez les adultes atteints de maladie de Crohn luminale non active/légèrement active, en association à une biothérapie, lorsque ces fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins une biothérapie, et aux posologies de l'AMM :**

- la Commission considère que le service médical rendu par ALOFISEL 5 millions de cellules/mL, suspension injectable est important.
- la Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités seulement dans ce cadre.

Dans les autres situations :

- la Commission considère que le service médical rendu par ALOFISEL 5 millions de cellules/mL, suspension injectable est insuffisant pour justifier la prise en charge par la solidarité nationale, notamment après échec ou réponse inadéquate aux seuls traitements conventionnels.
- l'avis est défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans le traitement des fistules périanales complexes non compliquées, chez les adultes atteints de maladie de Crohn non active/légèrement active, lorsque ces fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins une biothérapie :

Compte tenu :

- de la démonstration, après 24 semaines de traitement, de la supériorité de l'administration d'une injection de darvadstrocel, en association à une biothérapie, par rapport au placebo sur la proportion de patients en rémission définie comme la fermeture de tous les orifices fistuleux externes malgré une pression douce au doigt + absence de collection > 2 cm en IRM, (critère de jugement principal),
- du niveau de preuve élevé de cette démonstration (étude de phase III comparative randomisée et en double aveugle) dans un contexte de maladie rare, grave et invalidante,
- de la quantité d'effet supplémentaire jugée modérée sur le critère de jugement principal, et dont la pertinence clinique est limitée en l'absence de différence statistiquement significative démontrée sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés,
- du profil de tolérance favorable à court terme (jusqu'à 52 semaines) avec des incertitudes à long terme (notamment la prise en charge des récurrences),
- du besoin médical mal couvert après échec ou réponse inadéquate à au moins une biothérapie,

**ALOFISEL apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement des fistules périanales complexes non compliquées, chez les adultes atteints de maladie de Crohn non active/légèrement active, en association à une biothérapie, lorsque ces fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins une biothérapie.**

Dans les autres situations (cf. SMR insuffisant) : sans objet.

## 010.3 Population cible

La population cible est celle des adultes atteints de maladie de Crohn (MC) luminale non active/légèrement active avec des fistules périanales complexes non compliquées ayant répondu de manière inadéquate à au moins une biothérapie.

### Estimation/Conclusion

Une analyse de la population cible a été réalisée à partir d'une extraction de données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). La méthodologie de l'extraction a permis de sélectionner spécifiquement les patients atteints de MC. En effet, parmi les patients ayant eu un diagnostic principal de maladie de Crohn (MC) ou relié ou associé de MC (K50\* "Maladie de Crohn") lors d'un séjour hospitalier, il a été extrait le nombre de patients ayant eu un séjour avec un acte CCAM correspondant à une prise en charge de fistules anopérinéales complexes. A partir de cette extraction, au total pour l'année 2016, 1 224 patients ont eu un acte correspondant à une prise en charge de fistules anopérinéales complexes. Entre 2013 et 2015, le taux de croissance annuel moyen (TCAM) des patients pris en charge pour maladies



inflammatoires chroniques intestinales est de 3,18% selon un rapport de la CNAMTS<sup>18</sup>. L'évolution brute de la prévalence entre 2013 et 2015 est de 0,02 point.

Le nombre de patients pris en charge à la suite d'une réponse inadéquate des fistules anopérinéales complexes à au moins un traitement conventionnel ou à une biothérapie, éligible à l'administration de un traitement par ALOFISEL est estimé à environ 1 300 patients par an en France en 2018. La population de ceux en échec à une biothérapie est difficile à estimer.

**Selon l'avis des experts, la population cible d'ALOFISEL, qui ne devrait pas excéder 50 % de cette estimation, serait donc au minimum de 650 patients par an.**

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ▸ Autres demandes

La Commission souhaite réévaluer l'intérêt thérapeutique de ALOFISEL dès que seront disponibles les résultats des études cliniques demandées lors de l'octroi de l'AMM.

La Commission souhaite réévaluer ALOFISEL dès que seront disponibles les résultats des études cliniques demandées lors de l'octroi de l'AMM.

De plus, la Commission souhaite disposer des données cliniques provenant du registre européen de patients dont la mise en place est proposée par le laboratoire dans un délai maximal de 5 ans. Ce suivi des patients en vie réelle permettra notamment de décrire les caractéristiques des patients traités (démographiques et médicales), les modalités d'utilisation d'ALOFISEL, l'efficacité en vie réelle (en termes de fermeture des orifices fistuleux, de fréquence de récives et de réadministration) et le profil de tolérance.

---

<sup>18</sup> Personnes prises en charge pour maladies inflammatoires chroniques intestinales en 2015 Mise à jour le 24/05/2017 CNAMTS/DSES/DEPP & DEOS. Disponible sur [http://www.observatoire-crohn-rch.fr/wp-content/uploads/2017/07/Maladies\\_inflammatoires\\_chroniques\\_intestinales\\_2015.pdf](http://www.observatoire-crohn-rch.fr/wp-content/uploads/2017/07/Maladies_inflammatoires_chroniques_intestinales_2015.pdf)