



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DARVADSTROCELUM

INDICAȚIA: Tratamentul fistulelor perianale complexe la pacienții adulți cu boală Crohn luminală non-activă/ușor activă, atunci când fistulele prezintă un răspuns inadecvat la cel puțin un tratament convențional sau biologic

Data depunerii dosarului

05.02.2019

Număr dosar

20681

PUNCTAJ: 65



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Darvadstrocelum

1.2. DC: ALOFISEL 5 milioane celule/ml suspensie injectabilă

1.3 Cod ATC: nu a fost alocat

1.4. Data eliberării APP: 08.05.2018

1.5. Deținătorul APP: Takeda Pharma A/S, Danemarca

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Suspensie injectabilă
Concentrație	5 milioane de celule per mililitru, în flacoane care conțin fiecare 6 mililitri, adică 30 milioane de celule per flacon
Calea de administrare	Pentru utilizare intralezională, într-un mediu chirurgical, sub anestezie (generală sau locală)
Mărimea ambalajului	cutie cu 4 flacon a câte 6 ml suspensie

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	304527,47 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	304527,47 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Adcetris

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Alofisel este indicat pentru tratamentul fistulelor perianale complexe la pacienții adulți cu boala Crohn luminală non-activă/ușor activă, atunci când fistulele prezintă un răspuns inadecvat la cel puțin un tratament convențional sau biologic. Alofisel trebuie utilizat după toaletarea fistulei.	O singură doză de Alofisel constă din 120 milioane de celule, distribuite în 4 flacoane. Fiecare flacon conține o suspensie a 30 milioane celule în 6 ml de suspensie. Conținutul integral al celor 4 flacoane trebuie administrat pentru tratamentul a până la două leziuni interne și până la trei leziuni externe. Aceasta înseamnă că o doză de 120 milioane de celule poate fi utilizată pentru tratarea a până la trei canale de fistulă care se deschid în zona perianală.	În prezent, experiența în ceea ce privește eficacitatea sau siguranța administrării repetate de Alofisel este limitată.



Informații suplimentare din RCP Alofisel:

Grupe speciale de pacienți:

- **Insuficiență hepatică sau renală** : Nu sunt disponibile date. Cu toate acestea, având în vedere natura celulară a darvadstrocel și modul de administrare local, nu se estimează că profilul beneficiu-risc al darvadstrocel la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală va fi diferit de cel observat la pacienții care nu prezintă aceste tipuri de insuficiență. Nu se consideră necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.
- **Vârstnici**: Datele privind utilizarea la populația vârstnică sunt limitate; cu toate acestea, având în vedere natura celulară a darvadstrocel și modul de administrare local, nu se estimează că profilul beneficiu-risc al darvadstrocel la pacienții vârstnici va fi diferit de cel observat la pacienții nonvârstnici. Nu se consideră necesară nicio ajustare a dozei la pacienții vârstnici.
- **Copii și adolescenți**: Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți cu vârsta între 0 și 17 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND BOALA CROHN

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie intestinală cu localizare la nivelul peretelui tractului digestiv, putând afecta teoretic orice segment de la esofag până la anus, dar în special porțiunea distală a intestinului subțire (ileita terminală) și colonul, caracterizată prin leziuni inflamatorii ulcerative transmurale ce pot determina complicații de tipul stricturilor sau fistulelor, dar care prezintă și manifestări extra-intestinale (dureri articulare, erupții cutanate, tulburări vizuale, afectarea altor organe ș.a.m.d.). Patologia este cronică și evoluează în pusee care alternează cu perioadele de remisie.

Etiopatogenia nu este clar cunoscută, existând mai multe teorii etiologice. Au fost evocați factori infecțioși: implicarea unor bacterii (micobacterium, pseudomonas), rolul unor virusuri, factorii de mediu ca fumatul sau agenții industriali, factorii genetici (familiali sau etnici). Rolul factorilor imuni (umoral și celular), al stresului în declanșarea puseelor de boală este bine cunoscut.

Diagnosticul se bazează în primul rând pe endoscopie cu biopsie. Pentru susținerea diagnosticului se vor prezenta criteriile endoscopice, radiografice și histologice cu evidențierea inflamației intestinale cronice. Se pot pune în evidență leziuni aftoide, ulcerări adânci, lineare, aspect al mucoasei în "piatra de pavaj"- ulcerările în mucoasa inflamată vor împarti mucoasa sub aspectul unui pavaj, cu prezența unor zone de stenoza inflamatorie. Aceste leziuni pot fi localizate în ileonul terminal, colon, dar și în esofag sau duoden. Deci, se vor folosi colonoscopia totală cu evaluarea ileonului terminal, dar și *gastro-duodenoscopia*.

Alte metode imagistice utilizate sunt: enterocapsula care reprezintă cea mai nouă achiziție diagnostică pentru evaluarea intestinului subțire, ultrasonografia transabdominală, enteroCT sau enteroRMN .

Tabloul biologic în puseu va releva sindromul inflamator cu creșterea VSH-ului, fibrinogenului, a proteinei C reactive, leucocitoză, uneori anemie și hipoalbuminemie. La pacienții care prezintă simptome de boală Crohn activă, se recomandă testarea pentru agenți patogeni din materii fecale –testarea pentru *Clostridium difficile* dar și determinarea calprotectinei fecale.

Complicațiile bolii Crohn sunt :

- abcese parietale și perianale;
- fistule : entero-enterice, entero-vezicale, entero-vaginale, entero-cutanate, cu complicații infecțioase determinate de conținutul septic al intestinului (infecții urinare recidivante, infecții genitale, chiar septicemie);



- aderențe ale anselor intestinale de vecinătate cu dezvoltarea de mase tumorale cu fenomene obstructive;
- dilatație toxică a colonului (megacolonul toxic) - rară - cu pericol iminent de perforație;
- anemia;
- malnutriția;
- cancerul de colon - rar - incidența crește după 10 ani de boală activă;

Stadializarea bolii se face după mai mulți parametri, care formează indicii Best sau **CDAI** (Crohn Disease Activity Index). Acești parametri ar fi: numărul de scaune/zi, durerile abdominale, starea generală, simptomele extradigestive (febra, artrita), folosirea de antidiareice, palparea unei mase abdominale, prezența anemiei și pierderea ponderală. Pe baza CDAI se apreciază severitatea unui puseu.

Boala Crohn fistulizantă cuprinde fistulele care apar în zona perianală și fistulele care comunică între intestin și alte organe sau peretele abdominal. Fistulele perianale sunt cele mai frecvent, apar la un sfert de pacienți, și dau cele mai multe complicații.

Fistula prezintă o morbiditate considerabilă la pacienții cu boala Crohn incluzând distrugerea permanentă a țesutului perineal, provocând adesea o afectare semnificativă a calității vieții, cu consecințe clinice și psihice grave. Deși în prezent există mai multe opțiuni de tratament, progresul în acest domeniu este limitat.

Nu există un consens pentru clasificarea fistulelor perianale în Boala Crohn. În practică, majoritatea experților utilizează următoarea clasificare:

- fistula perianală simplă
- fistula perianală complexă.

Această clasificare presupune inspecția fizică a zonei pentru a detecta conexiunile fistuloase, stricturile și abcesele, împreună cu evaluarea endoscopică a zonei rectosigmoide pentru prezența sau absența inflamației macroscopice.

Diagnosticarea fistulelor perianale este esențială în managementul bolii Crohn fistulizante, influențând strategia terapeutică. RMN-ul este considerată procedura inițială de elecție pentru evaluarea bolii Crohn fistulante perianale. Dacă este exclusă stenoza rectală, ecografia endoscopică anorectală (EUS) este o alternativă bună. Specificitatea și sensibilitatea ambelor modalități imagistice este crescută în combinație cu examinarea chirurgicală sub anestezie (EUA). Fistulografia nu este recomandată.

Dacă se detectează o fistula perianală, EUA este considerată standardul de aur în mâinile unui chirurg experimentat, având avantajul de a permite o intervenție chirurgicală concomitentă.

Deoarece prezența inflamației rectosigmoide concomitente are relevanță prognostică și terapeutică, proctosigmoidoscopia ar trebui utilizată de rutină în evaluarea inițială a bolii.

Scopul tratamentului în boala Crohn este obținerea remisiunii clinice. Opțiunile terapeutice sunt recomandate de specialiști într-un cadru pluridisciplinar (gastroenterologie, chirurgie digestivă, reumatologie etc.)

Nu există un tratament medicamentos curativ pentru boala Crohn dar terapiile actuale suportive (aminosalicilați, corticoizi, imunosupresoare, agenți biologici) permit controlarea bolii și ameliorarea calității vieții. Se recomandă utilizarea medicamentelor anti-TNFalfa (infliximabum, adalimumabum, certolizumab pegol) dacă se înregistrează eșec sau intoleranță după administrarea de imunosupresoare.

Tratamentul chirurgical se adresează în special complicațiilor cum ar fi fistulele, stenozele segmentare, perforațiile sau formele nonresponsive la terapia medicamentoasă. Intervențiile pot fi rezecții segmentare cu anastomoza sau, mai rar, colectomia cu anastomoza ileorectala sau panproctocolectomia cu ileostomie (în formele recidivante severe și invalidante).

În prezent există medicamente noi în diferite faze de dezvoltare, care sunt investigate pentru capacitatea lor de a trata în mod eficient pacienții cu boala Crohn. Aproximativ o treime din pacienții naivi la terapie anti-TNFalfa sunt non-



responderi primari. În rândul pacienților care răspund inițial la terapia biologică, aproximativ o treime își pierd răspunsul la terapie sau devin intoleranți (non-respondenți secundari). În acest caz în practica medicală se recomandă:

- creșterea dozei sau a frecvenței de administrare a antagoniștilor TNFalfa care pot fi asociați cu medicamente imunosupresoare,
- schimbarea cu un alt medicament anti-TNFalfa,
- schimbarea clasei cu un medicament cu mecanism de acțiune diferit: anti-integrina (natalizumab sau vedolizumab), anti-IL-12/23 (ustekinumab).

În cazul bolii Crohn fistulizante, terapia convențională adecvată include antibiotice (ciprofloxacina sau/și metronidazol) și imunosupresoare (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexat) în doze uzuale, eventual tratament chirurgical.

Vor fi considerate pentru tratamentul cu agenți biologici doar formele fistulizante active (cu drenaj permanent/intermitent la nivelul fistulei) care nu au răspuns la terapia adecvată convențională. Înaintea administrării terapiei biologice, se recomandă evaluarea anatomiei fistulei (examen chirurgical sub anestezie, ecografie endorectala, RMN) pentru a exclude prezenta unui abces. Prezența unui abces contraindică tratamentul cu agenți biologici. Abcesele trebuie drenate adecvat anterior tratamentului biologic.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Statutul de medicament orfan pentru darvadstrocel a fost acordat Cellerix S.A. din Spania (EU / 3/09/667) de către Comisia Europeană la data de 8 octombrie 2009, pentru tratamentul fistulelor perianale cu celule stem expandate prelevate din țesut adipos.

În februarie 2013, Cellerix S.A. a schimbat numele în TiGenix S.A.U.

Pe data de 14 decembrie 2017, Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) a dat avizul pozitiv, recomandând acordarea unei autorizații de introducere pe piață a medicamentului Alofisel, destinat tratamentului fistulelor perianale complexe la pacienții cu boală Crohn. Celulele stem expandate prelevate din țesut adipos uman, au fost autorizate în UE ca Alofisel la data de 23 martie 2018.

Sponsorizarea a fost transferată către Takeda Pharma A/S, Danemarca în mai 2018.

În acord cu reglementarea EC No 141/2000 din 16 decembrie 1999, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) a adoptat o opinie pozitivă în data de 8 iulie 2009 recomandând atribuirea statutului de orfan pentru darvadstrocel.

Statutul de orfan a fost acordat ca urmare a îndeplinirii următoarelor criterii:

- severitatea bolii;
- existența metodelor alternative de diagnostic, prevenție sau tratament;
- statut de boală rară sau investiția companiei este considerată a fi mult prea costisitoare.

La momentul acordării statutului de orfan, s-a estimat că fistula perianală afecta mai puțin de 2.3 din 10.000 de locuitori din statele membre ale Uniunii Europene (EU 27) împreună cu Norvegia, Islanda și Liechtenstein a căror populație cumulată număra 504,800,000 de locuitori (Eurostat 2009), reprezentând mai puțin de 116,000 pacienți. Acest număr era sub plafonul de 5 pacienți la 10,000 locuitori, unul din criteriile necesare pentru acordarea statutului de medicament orfan.

La momentul depunerii dosarului, pentru tratamentul fistulei perianale nu erau disponibile terapii satisfăcătoare pentru pacienții cu acest tip de afecțiune. În anumite cazuri fistulele perianale se vindecă spontan, în rest este necesar tratament chirurgical, cu risc de recidivă și incontinență anală.



Fistulele perianale sunt canale anormale care se formează între segmentele inferioare ale tubului digestiv (rect și anus) și tegumentul perianal.

Fistulele perianale complexe de origine criptoglandulară reprezintă un proces supurativ cronic al regiunii anoperianale care implică afectarea sfincterului anal și a spațiilor perianale. Din punct de vedere morfologic, prezintă un orificiu fistulos intern dezvoltat în canalul anal, un traiect fistulos care traversează sfincterul anal și care se deschide într-un orificiu fistulos extern situat la nivelul tegumentului perianal.

Printe cauzele frecvente ale acestei afecțiuni se numără abcesele perianale și bolile inflamatorii intestinale. Bolnavii cu fistule perianale prezintă dureri constante, edemațierea și iritația tegumentului perianal, secreții cronice cu puroi sau materii fecale, care se observă la nivelul orificiului fistulei, diaree și febră.

Fistula perianală este considerată o boală debilitantă cronic, deoarece poate duce la incontinență anală și sepsis.

Substanța activă din Alofisel este darvadstrocel, care constă din celule stem recoltate din țesutul adipos al unui donator adult sănătos (așa-numitele celule stem alogene) și apoi crescute în laborator. Celule stem adulte reprezintă un tip special de celule, care se regăsesc în multe țesuturi adulte, al căror rol principal este de a repara țesuturile în care se regăsesc.

Darvadstrocel conține celule stem mezenchimale expandate prelevate din țesut adipos ale unui donator adult sănătos (eASC), care prezintă efecte imunomodulatoare și antiinflamatoare la nivelul locurilor cu inflamație. De regulă, fistulele anale se prezintă drept fisuri care penetrează lumenul intestinal și suprafața pielii zonei perianale și sunt caracterizate de inflamație locală, exacerbată de infecțiile bacteriene și contaminarea cu materii fecale. În zona inflamată, este prezentă infiltrarea limfocitelor activate și eliberarea locală a citokinelor inflamatorii. Citokinele inflamatorii, în special IFN- γ , eliberate de celulele imune activate (adică, limfocite), activează eASC. După activare, eASC inhibă proliferarea limfocitelor activate și reduce eliberarea citokinelor pro-inflamatorii. Această activitate imunoregulatorie reduce inflamația, fapt care poate permite vindecarea țesutului din proximitatea canalului fistular.

La momentul depunerii, acest medicament nu era autorizat în UE pentru tratamentul fistulei perianală sau desemnat ca medicament orfan pentru această afecțiune.

La momentul depunerii cererii de încadrare ca medicament orfan, erau în curs de desfășurare studii clinice la pacienții cu fistulă perianală.

În anul 2017, COMP a reevaluat criteriile pe baza cărora statutul de medicament orfan a fost acordat medicamentului. Conform raportului publicat pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA/92608/2018), concluziile COMP au fost:

- indicația terapeutică propusă se încadrează în sfera de aplicare a indicației medicamentului orfan desemnat;
- prevalența fistulei perianale este estimată să rămână sub plafonul de 5 pacienți la 10.000 locuitori și s-a estimat că această condiție afecta mai puțin de 3.47 din 10.000 de locuitori din statele membre ale Uniunii Europene, în momentul revizuirii criteriilor;
- afecțiunea este debilitantă cronic din cauza durerii și pruritului, infecțiilor locale recurente și formării abceselor perianale, tumefierea regiunii perianale, eliminării de materii fecale și sânge prin orificiul fistulei cutanate care conduc la restricții sociale, sexuale și de angajare și la scăderii calității vieții;
- deși au fost autorizate în Uniunea Europeană metode satisfăcătoare de tratament pentru fistula perianală, s-a confirmat ipoteza că Alofisel aduce un beneficiu potențial semnificativ pentru cei afectați de această condiție. Beneficiul adus de Alofisel în tratamentul fistulelor complexe din boala Crohn se bazează pe rezultatele dintr-un studiu clinic de faza 3 randomizat, controlat placebo, care prezintă eficacitate clinică semnificativă la pacienții cu un răspuns inadecvat la cel puțin unul dintre următoarele tratamente: antibiotice, imunosupresoare sau anti-TNF, medicație în prezent autorizată pentru tratamentul fistulei perianale.

În privința metodelor de tratament existente au fost amintite:



- Medicamentul Infliximab, agent biologic anti-TNFalfa, este aprobat în UE pentru tratamentul fistulelor perianale, în boala Crohn activă, la pacienții adulți care nu au răspuns la tratamentul convențional (inclusiv antibiotice, drenaj și terapie imunosupresoare). Infliximab este o terapie sistemică și este recomandat atât la nivel european, cât și internațional, ca tratament de linia a doua pentru fistulele perianale. Antibioticele sunt de asemenea utilizate în cazul formării abceselor și al fistulelor suprainfectate.
- Tehnici chirurgicale numeroase au fost elaborate pentru tratamentul fistulei perianale. Tehnicile minim invazive, cum ar fi plombajul traietului fistulos cu substanțe biologice adezive-fibrin glue și cu dop de collagen-anal fistula plug, au prezentat rezultate variabile, iar utilizarea lor este limitată. Alte tehnici chirurgicale invazive sunt de obicei aplicate pacienților care nu au răspuns la tratamentele medicamentoase, iar în cazul proctomiei (îndepărtarea chirurgicală a rectului), aceasta este rezervată cazurilor cele mai grave.
- Alofisel este destinat pentru tratamentul fistulei anale complexe. O fistula anală complexă este caracterizată prin originea deasupra liniei pectinate, prin prezența mai multor orificii fistuloase sau prin asocierea cu abcesul perianal sau cu fistula rectovaginală. Conform indicației terapeutice stabilite de CHMP, Alofisel este un medicament utilizat pentru tratarea fistulelor anale complexe la adulții cu boală Crohn (o boală inflamatorie a intestinului) în situațiile în care un medicament biologic sau convențional nu a dat rezultate satisfăcătoare. Aceasta terapie include antibiotice, terapie imunosupresoare (terapie convențională) sau tratament anti-TNFalfa (terapie biologică). Intervenția chirurgicală minimă invazivă, este adesea utilizată în același timp cu tratamentul farmacologic, în timp ce tehnicile chirurgicale invazive sunt de obicei recomandate pentru formele severe de boală.

Experții Comitetului pentru produse medicamentoase orfane au considerat că o comparație oficială a Alofisel cu intervenția chirurgicală nu este adecvată pentru demonstrarea unui beneficiu terapeutic semnificativ, deoarece la momentul actual există o lipsă de consens în privința tehnicii chirurgicale de elecție în tratamentul fistulei perianale și o lipsă a datelor concludente privind eficacitatea relativă a fiecărei tehnici, iar intervenția chirurgicală este indicată, la pacienții care nu răspund la tratament farmacologic.

Pentru justificarea existenței beneficiului semnificativ adus de terapia cu darvadstrocel au fost prezentate rezultatele studiului clinic de fază III, ADMIRE-CD. Acesta a fost un studiu clinic randomizat, în regim dublu-orb, cu grup paralel de tratament, controlat placebo, multicentric, de evaluare a eficacității și siguranței Alofisel pentru tratamentul fistulelor perianale complexe la pacienții cu boală Crohn.

În total au fost randomizați 212 pacienți și la 205 pacienți s-a administrat o injecție intralezională locală fie cu Alofisel 120 milioane celule, fie cu placebo, într-un raport de 1:1. Pacienții trebuiau să aibă fistule perianale cu scurgeri complexe, cu un răspuns inadecvat la cel puțin unul dintre următoarele tratamente: antibiotice, imunosupresoare sau anti-TNF. În timpul studiului a fost permisă utilizarea concomitentă a dozelor stabile de imunosupresoare (18% dintre pacienți) sau anti-TNF (33%) sau ambele (28%).

Criteriul de evaluare final principal a fost remisiunea combinată în Săptămâna 24 după tratamentul de studiu, definită ca închiderea clinică a tuturor fistulelor tratate (absența scurgerilor, în ciuda compresiei ușoare cu degetul) și absența colectării (>2 cm) confirmată cu ajutorul unui examen IRM central în regim orb.

Criteriile de evaluare finale secundare cheie au fost definite drept remisiune (închiderea clinică a tuturor fistulelor tratate) și răspuns clinic (închiderea clinică a cel puțin 50% dintre toate fistulele tratate) în Săptămâna 24. În plus, până în Săptămâna 52 s-a efectuat o urmărire pe termen lung.



	Grupul de tratament cu Alofisel (Alofisel+îngrijire standard*) N= 103	Grupul de control (Placebo+îngrijire standard*) N= 102	Valoarea p
Remisiune combinată în Săptămâna 24 (% pacienți)	52	35	0,019
Remisiune combinată în Săptămâna 52 (% pacienți)	56	38	0,009

* Poate include drenarea abscesului, amplasarea/eliminarea suturilor Seton, chiuretajul, suturarea deschiderilor interne și tratamentele medicale

Rezultatele criteriilor de evaluare finale secundare cheie indică faptul că procentele de pacienți cu remisiune clinică în Săptămâna 24 au fost de 55% în grupul de tratament cu Alofisel și de 42% în grupul de control ($p=0,052$), iar cifrele corespondente pentru răspuns au fost de 69% și de 55% ($p=0,039$).

Procentele de pacienți cu remisiune clinică în Săptămâna 52 au fost de 59% în grupul de tratament cu Alofisel și de 41% în grupul de control ($p=0,012$), iar cifrele corespondente pentru răspuns au fost de 66% și 55% ($p=0,114$). La un număr limitat de pacienți urmăriți până în Săptămâna 104, remisiunea clinică în Săptămâna 104 a fost de 56% în grupul de tratament cu Alofisel și de 40% în grupul de control.

În grupul de tratament cu Alofisel, procentul de pacienți care au prezentat remisiune combinată în Săptămâna 24 și care ulterior au dezvoltat un abces/fistulă anală până în Săptămâna 52 a fost de 2,9% (3/103), în timp ce procentul de pacienți fără remisiune combinată în Săptămâna 24 care ulterior au dezvoltat un abces/fistulă anală până în Săptămâna 52 a fost de 9,7% (10/103).

În grupul de control, procentul de pacienți care au prezentat remisiune combinată în Săptămâna 24, care au dezvoltat un abces/fistulă anală până în Săptămâna 52, a fost de 4,9% (5/102), în timp ce procentul de pacienți fără remisiune combinată în Săptămâna 24 care au dezvoltat un abces/fistulă anală până în Săptămâna 52 a fost de 2,9% (3/102).

În prezent experiența este limitată în ceea ce privește eficacitatea sau siguranța administrării repetate de Alofisel.

Experții evaluatori au analizat beneficiul adus de Darvadstrocel versus Infliximab, în principal pe baza datelor clinice din studiul pivot al Alofisel, studiul ADMIRE-CD, în care au fost înscriși un număr de pacienți care au fost refractari la tratamentul anterior cu Infliximab. ADMIRE-CD a fost un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, multicentric, pe o perioadă de 24 săptămâni și o perioadă extinsă de urmărire de până la 104 săptămâni. Obiectivul primar a fost remisia combinată în săptămâna 24. 74 din cei 107 pacienți tratați cu Alofisel în studiu au fost refractari la tratamentul cu anti-TNF α . Aceasta a inclus un număr semnificativ de pacienți tratați cu Infliximab. Datele clinice au arătat că tratamentul cu Alofisel a oferit o diferență semnificativă statistic ($p = 0,030$) la remisiunea combinată în Săptămâna 52 la pacienții refractari TNF α comparativ cu grupul pacienților refractari tratați cu placebo, așa cum se arată în tabelul de mai jos. Pacienții refractari la anti-TNF α în grupul placebo au fost 71/105.



Tabel : Procentul de pacienți cu remisiune combinată în Săptămâna 52 la populație totală și subpopulația refractară la terapie anti-TNF α - Studiu pivot Cx601-0302

	Alofisel	Placebo	Diferența	P-valoare ^c
	n/N	n/N	(95% CI) ^b	
Remisiune combinată				
Populație totală	58/107 (54.2)	39/105 (37.1)	17.1 (2.9, 30.3)	0.012
Refractari la terapie anti-TNF α	42/74 (56.8)	29/71 (40,8)	15.9 (-0.2, 32.0)	0.030

- Remisiune recombantă-definită ca închiderea clinică a tuturor fistulelor tratate -absența scurgerilor, în ciuda compresiei ușoare cu degetul și absența colectării >2 cm confirmată cu ajutorul unui examen IRM central în regim orb
- Procent: calculat utilizând metoda Wald

CI-intervalul de încredere; n=nr de pacienti în observație; N= nr de pacieți în populația analizată

Experții Comitetului pentru produse medicamentoase orfane au considerat că aceste informații sunt importante pentru confirmarea beneficiului terapeutic semnificativ prezentat de Alofisel versus medicația anti-TNF α , ținând cont că în studiile anterioare, de exemplu în studiul ACCENT II al Infliximabului, aproximativ o treime din populația de pacienți nu a avut răspuns la tratamentul de inducție cu infliximab, iar printre respondenți, o fracțiune a pierdut răspunsul în timp. Aceste date, precum și datele clinice prezentate de către sponsor, ajută la identificarea unui procent relevant din pacienții refractari la terapia cu anti-TNF α care ar beneficia de tratamentul cu Alofisel.

În ceea ce privește eficacitatea relativă, o comparație indirectă între studiul ADMIRE-CD și ACCENT II, studiul pivot al infliximab, s-a considerat a fi foarte greu de realizat, deoarece cele două studii au fost efectuate la distanță de mai mulți ani și au obiective finale diferite.

În urma reevaluării, pe data de 18 ianuarie 2018 Comitetul pentru produse medicamentoase orfane, din cadrul Agenției Europene a Medicamentului a concluzionat că Alofisel, darvadstrocel, EU / 3/09/667 pentru tratamentul fistulei perianale rămâne încadrat ca medicament orfan.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL ÎN FISTULELOR PERIANALE COMPLEXE IN BOALA CROHN

4.1. GHIDUL EUROPEAN DE GASTROENTEROLOGIE

Recomandările ghidului Organizației Europene de boala Crohn și colita ulcerativă (ECCO), intitulat "Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016" publicat pe site-ul oficial al societății medicale de gastroenterologie în data de 22 septembrie 2016 sunt:

- pentru fistulele perianale simple:
 - în cazul fistulei perianale joase necomplicate se recomandă fistulotomie simplă. Prezența unui abces perianal trebuie exclusă; dacă este prezent, se recomandă drenarea abcesului.
 - în cazul fistulelelor perianale simple simptomatice se recomandă amplasarea suturilor Seton în combinație cu antibiotice (metronidazol și / sau ciprofloxacina), strategia preferată. În boala fistulizantă simplă refractară recurentă care nu răspunde la antibiotice, tiopurinele sau medicamentele anti-TNF-alfa pot fi utilizate ca terapie de linia a doua.
- pentru fistulele perianale complexe:



- se recomandă amplasarea suturilor Seton după tratamentul chirurgical al sepsisului, momentul îndepărtării suturilor depinde de terapia ulterioară;
- boala Crohn luminală activă trebuie tratată dacă este prezentă, în asociere cu intervenția chirurgicală adecvată pentru tratamentul fistulelor;
- în fistula perianală complexă, medicația biologică, infliximab sau adalimumab, poate fi utilizată ca terapie de primă linie după drenaj chirurgical adecvat (dacă este indicat).
O combinație de ciprofloxacina și anti-TNF îmbunătățește rezultatele pe termen scurt.
Pentru a spori efectul anti-TNF se poate lua în considerare combinarea tratamentului anti-TNF cu tiopurinele.
- este recomandată evaluarea imagistică înainte de drenaj chirurgical. EUA (examinarea chirurgicală sub anestezie) este obligatorie în cazul fistulelor complexe în vederea drenajului chirurgical al sepsisului - se recomandă drenarea abceselor și amplasarea suturilor Seton.
- în practică, pentru evaluarea răspunsului la tratament medicamentos sau chirurgical, se recomandă evaluarea clinică (scăderea drenajului este de obicei suficientă). RMN-ul sau ultrasonografie endorectală în asociere cu evaluarea clinică este recomandată pentru a aprecia scăderea inflamației la nivelul traiectului fistulei.
- pentru terapia de întreținere se recomandă utilizarea de tiopurine, infliximab sau adalimumab, amplasarea suturilor Seton sau o combinație de tratament chirurgical și tratament medicamentos.
- în cazul pacienților refractari la tratament medicamentos se recomandă tratament chirurgical invaziv: proctomie cu stoma ca ultimă soluție;

Tratamentul farmacologic presupune: antibioterapie (metronidazol și/sau ciprofloxacina), medicamente imunosupresoare (Azatioprina și 6-mercaptopurina), terapie biologică (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab), Ciclosporina, Tacrolimus.

Antibioticele sunt eficiente pentru îmbunătățirea simptomatologiei bolii, dar rareori induc remisiunea completă. De regulă atunci când apare exacerbarea bolii se recomandă întreruperea acestor medicamente.

Datele care favorizează utilizarea tiopurinelor provin dintr-o meta-analiză a cinci studii clinice randomizate, în care închiderea fistulei perianale a fost evaluată ca un punct secundar. În acest context, azatioprina și 6-mercaptopurina par să fie eficiente atât în închiderea cât și în menținerea închiderii fistulelor perianale.

Alte tratamente menționate:

- au fost raportate beneficii ale utilizării micofenolat mofetil, metotrexat, talidomidă, factor de stimulare a coloniilor de granulocite și oxigen hiperbaric, dar nu sunt recomandate pentru practica standard.
- celulele stem mezenchimale expandate prelevate din țesut adipos au demonstrat efecte benefice.

Tratamentul chirurgical include: drenarea abceselor și amplasarea suturilor Seton, în funcție de simptomatologia și complexitatea fistulelor, fistulectomia și fistulotomia care ar trebuie efectuate numai selectiv, din cauza riscului de incontinență anală, proctomie care poate fi necesară pentru o boală severă refractară la terapia medicală.

4.2. GHIDUL AMERICAN DE GASTROENTEROLOGIE

În ultima versiune a ghidului clinic publicat în anul 2018 de către Societatea Americană de Gastroenterologie (ACG) intitulat: ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults, pentru tratamentul fistulelor perianale complexe în boala Crohn sunt propuse următoarele terapii:

Boala Crohn fistulizantă-Fistula perianală:



- Infliximab este eficient și ar trebuie luat în considerare pentru tratamentul fistulelor perianale în boala Crohn (recomandare puternică, dovezi de calitate moderată).
- Infliximab poate fi eficient și ar trebuie luat în considerare pentru tratamentul fistulelor enterocutanate și rectovaginale în boala Crohn (recomandare puternică, dovezi de calitate moderată)
- Adalimumab și certolizumab pegol pot fi eficiente și ar trebuie luate în considerare pentru tratamentul fistulelor perianale în boala Crohn (recomandare puternică, dovezi de calitate scăzută).
- Tiopurinele (azatioprina, 6-mercaptopurina) pot fi eficiente și ar trebuie luate în considerare pentru tratamentul bolii Crohn fistulizante (recomandare puternică, dovezi de calitate scăzută).
- Tacrolimus poate fi administrat pentru tratamentul pe termen scurt a fistulelor perianale și cutanate în boala Crohn (recomandare puternică, dovezi de calitate moderată).
- Antibioticele (imidazoli) pot fi eficiente și ar trebuie luate în considerare pentru tratamentul fistulelor perianale simple (recomandare puternică dovezi de calitate moderată).
- Adăugarea de antibiotice la tratamentul cu infliximab este mai eficientă decât infliximab în monoterapie și ar trebuie luată în considerare pentru tratamentul fistulelor perianale (recomandare puternică, dovezi de calitate moderată).
- Drenarea abceselor (chirurgical sau percutanat) trebuie efectuată înainte de tratamentul bolii Crohn fistulizante cu agenți anti-TNFalfa (recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută).
- Amplasarea suturilor Seton crește eficacitatea infliximabului și ar trebuie luată în considerare pentru tratamentul fistulelor perianale (recomandare puternică, dovezi de calitate moderată).
- În cazul prezenței unui abces perianal în boala Crohn ar trebui să se facă drenaj chirurgical imediat.

5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul darvadstrocel este rambursat în 3 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Finlanda, Olanda.

6. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

Evaluările internaționale din Franța, Marea Britanie și Germania pentru DCI **darvadstrocel** cu indicația: „**tratamentul fistulelor perianale complexe la pacienții adulți cu boala Crohn luminală non-activă/ușor activă, atunci când fistulele prezintă un răspuns inadecvat la cel puțin un tratament convențional sau biologic**” sunt listate în tabelul următor:

Tabel : Concluziile rapoartelor de evaluare internațională a medicamentului darvadstrocel cu indicația: „tratamentul fistulelor perianale complexe la pacienții adulți cu boala Crohn luminală non-activă/ușor activă, atunci când fistulele prezintă un răspuns inadecvat la cel puțin un tratament convențional sau biologic”.

Autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale	Data	Referinta	Concluzii raport
HAS	06.02.2019	CT17069	<ul style="list-style-type: none">• Beneficiul terapeutic estimat (SMR) al terapiei cu Alofisel :<ul style="list-style-type: none">- este substanțial/importan pentru tratamentul fistulelor perianale complexe la pacienții adulți cu boala Crohn luminală non-activă/ușor activă, atunci când fistulele



			<p>prezintă un răspuns inadecvat la cel puțin un tratament convențional sau biologic.</p> <ul style="list-style-type: none"> - este insuficient în alte situații clinice, mai ales după eșec sau răspuns inadecvat doar la tratamentele convenționale. • Alofisel a demonstrat un beneficiu terapeutic adițional minor (ASMR IV) pentru tratamentul fistulelor perianale complexe la pacienții adulți cu boala Crohn luminală non-activă/ușor activă, atunci când fistulele prezintă un răspuns inadecvat la cel puțin un tratament convențional sau biologic. • Comisia de Transparență a dat aviz favorabil pentru utilizarea în spital .
NICE	09.01.2019	TA556	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Experții clinicieni au considerat că datele privind eficacitatea clinică a darvadstrocelului arată doar un beneficiu modest față de placebo și sunt disponibile pentru o perioadă de până la 1 an, astfel încât durata beneficiului terapeutic este incertă. Comitetul a concluzionat că beneficiul clinic pentru pacienți din NHS nu este cunoscut. ➤ Ținând cont de lipsa dovezilor pe termen lung din cadrul studiului ADMIRE-CD și dovezile limitate privind istoricul natural al bolii, în special în ceea ce privește ratele de recidivă pe termen lung după un tratament de succes, estimările privind eficiența din punct de vedere al costului pentru darvadstrocel sunt incerte. ➤ Comitetul a concluzionat că darvadstrocel nu ar putea fi considerat o alternativă terapeutică cost-eficientă pentru resursele NHS și nu poate fi recomandat ca opțiune pentru tratamentul fistulelor perianale complexe la pacienții adulți cu boala Crohn luminală non-activă/ușor activă, atunci când fistulele prezintă un răspuns inadecvat la cel puțin un tratament convențional sau biologic.
SMC			Nu a fost publicat raportul
IQWIG	03.09.2018	G18-07	Accesibil doar în limba germană
G-BA	22.11.2018		Accesibil doar în limba germană



7. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune.	55
Statutul de compensare al medicamentului cu DCI darvadstrocel în statele membre ale UE – 3 state	10
Total Punctaj	65

8. CONCLUZII

Conform O.M.S. 387/2015 care modifică și completează O.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI **darvadstrocel** **întrunește**, pentru indicația „ **tratamentul fistulelor perianale complexe la pacienții adulți cu boala Crohn luminală non-activă/ușor activă, atunci când fistulele prezintă un răspuns inadecvat la cel puțin un tratament convențional sau biologic** ”, **punctajul de admitere condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **darvadstrocel** având indicația „ **tratamentul fistulelor perianale complexe la pacienții adulți cu boala Crohn luminală non-activă/ușor activă, atunci când fistulele prezintă un răspuns inadecvat la cel puțin un tratament convențional sau biologic** ”.

Șef DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu