

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ALOFISEL, (darvadstrocel), thérapie cellulaire

Intérêt clinique important uniquement dans le traitement des fistules périanales complexes de la maladie de Crohn en association à une biothérapie, lorsque ces fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins une biothérapie et progrès thérapeutique mineur dans la stratégie thérapeutique

L'essentiel

- ▶ ALOFISEL a l'AMM pour le traitement des fistules périanales complexes chez l'adulte atteint de maladie de Crohn luminale non ou légèrement active, lorsque les fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins un traitement conventionnel ou une biothérapie.
- ▶ Son administration nécessite une anesthésie générale ou locorégionale et une intervention chirurgicale, après préparation des fistules.
- ▶ Son intérêt thérapeutique est établi uniquement en cas de maladie de Crohn quiescente ou non active, 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. Dans cette situation, son efficacité en termes de rémission est modérée après 24 semaines par rapport au placebo.
- ▶ Il n'a pas de place en cas d'échec aux seuls traitements conventionnels ainsi que chez les patients ayant des rectites.

Stratégie thérapeutique

- Dans le traitement de la maladie de Crohn, la prise en charge des fistules anopérinéales complexes fait appel, en 1^{ère} 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, l'optimisation ou l'intensification du traitement par infliximab, l'adalimumab (hors AMM) associé ou non à une thiopurine sont employés.
- La chirurgie locale vise à épargner le sphincter anal. Le recours à une chirurgie de dérivation des selles ou à la proctectomie est envisagé 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 du médicament 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, 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.

Il doit être utilisé après des étapes de préparation des fistules : drainage et pose éventuelle 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, ALOFISEL n'a de place ni après échec ou réponse inadéquate aux seuls traitements conventionnels, ni chez des patients atteints de maladie de Crohn luminale quiescente ou non active et ayant des rectites.

Données cliniques

- Une étude randomisée versus placebo, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique a évalué l'efficacité et la tolérance d'une administration unique d'ALOFISEL dans le traitement des fistules périanales

complexes chez les patients atteints de la maladie de Crohn luminale non ou légèrement active. Les patients 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. Un suivi a été effectué jusqu'à la semaine 52. Au total, 212 patients ont été randomisés, 107 dans le groupe darvadstrocel et 105 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 α . Au cours de l'étude, 60,8% des patients ont reçu un anti-TNF α et 78,8% au moins un anti-TNF α ou un immunosuppresseur.
- A la semaine 24, la proportion de patients en rémission a été plus élevée dans le groupe darvadstrocel (49,5%) que dans le groupe placebo (34,3%), soit une différence en faveur du darvadstrocel de 15,2% (IC_{97,5%} [0,2 ; 30,3]) et une différence relative de 44%, p=0,024. Aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre les deux groupes sur les autres critères de jugement. Il n'y a pas de données en cas de ré-administration.
- Il n'y a pas eu de différence entre les 2 groupes en termes d'événements indésirables. Des risques potentiellement importants font l'objet néanmoins d'une surveillance : développement d'une nouvelle fistule anale, d'un abcès anal ou d'une rechute d'une fistule traitée, tumorigénicité, formation de tissus ectopiques, réactions d'hypersensibilité et transmission d'agents infectieux.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie ou en chirurgie viscérale et digestive.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ALOFISEL est
 - important 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.
 - insuffisant 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.
- 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.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 06 février 2019 (CT-17069) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »