

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Darvadstrocel (Alofisel®) en el tratamiento de fístulas perianales complejas en enfermedad de Crohn

IPT, 50/2019. V1

Fecha de publicación: 25 de octubre de 2019[†]

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica en la que puede verse afectada cualquier parte del tracto gastrointestinal.

Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, diarrea, fiebre, rectorragias, astenia, y pérdida de peso. Además, es común la presencia de anemia y otras manifestaciones extraintestinales, articulares, dermatológicas, oftalmológicas y otras.

Dentro de las complicaciones perianales pueden presentarse fisuras, fístulas, abscesos y estenosis. Los datos indican que las fístulas perianales son manifestaciones comunes en la EC, afectando a entre un 15 y un 50% de los pacientes a lo largo de su evolución. Al menos la mitad de ellos presentan fístulas complejas, que tienden a la recurrencia en la mayoría de los casos (1).

En la clasificación más utilizada se acepta la definición de las mismas como simples o complejas. Se define fístula compleja como aquella que tiene una localización alta o es transesfinteriana, presenta múltiples orificios externos, tiene un absceso en su trayecto, estenosis anal o que fistuliza a órganos adyacentes (2).

La sintomatología de las fístulas perianales incluye dolor, fiebre, descarga fecal, pus y sangrado. Esta patología está asociada a una alta morbilidad y tiene un impacto muy negativo en la calidad de vida de los pacientes.

El tratamiento de la enfermedad perianal es especialmente complejo, requiriendo un abordaje en equipo en el que es esencial una excelente coordinación entre el equipo quirúrgico, el equipo de la unidad de enfermedad inflamatoria, y el servicio de radiología. El tratamiento siempre es mixto incluyendo medidas quirúrgicas (que son urgentes en caso de la presencia de abscesos) y medidas médicas, entre otras farmacológicas con antibióticos, inmunosupresores, y/o agentes biológicos.

DARVADSTROCEL (ALOFISEL®)

Darvadstrocel es una terapia de células mesenquimales alogénicas. Contiene células madre adiposas expandidas (eASC) que presentan efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios en los focos de inflamación.

Darvadstrocel está indicado para el tratamiento de las fístulas perianales complejas en pacientes adultos con enfermedad de Crohn luminal inactiva o leve, cuando las fístulas han presentado una respuesta inadecuada a, como mínimo, un tratamiento convencional o biológico.

Solo debe ser administrado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las que está indicado darvadstrocel.

Su administración se realiza vía intralesional en quirófano bajo anestesia (general o regional) y siempre tras el acondicionamiento de la fístula

Se suministra como una dosis de tratamiento contenida en 4 viales. Cada vial contiene 6 ml de suspensión de eASC.

Una dosis única de darvadstrocel está constituida por 120 millones de células distribuidas en 4 viales. Cada vial contiene 30 millones de células en 6 ml de suspensión. El contenido completo de los 4 viales se debe administrar para el tratamiento de un máximo de dos orificios internos y tres orificios externos. Con una dosis de 120 millones de células es posible tratar hasta tres trayectos fistulosos con orificio externo.

La experiencia relativa a la eficacia o la seguridad de la administración repetida es limitada.

Farmacología

Darvadstrocel contiene células madre adiposas expandidas (eASC) de origen alogénico.

Las fístulas perianales suelen provenir de fisuras que penetran en la pared intestinal (orificio interno), dando lugar a un proceso inflamatorio-infeccioso que se abre camino hacia el exterior, siguiendo uno o varios trayectos que desembocan en uno o varios orificios externos en la piel. En el área inflamada, hay infiltración de linfocitos activados y liberación local de citoquinas inflamatorias.

Las citoquinas inflamatorias (en concreto el IFN- γ) liberadas por las células inmunitarias, activan las eASC. Una vez activadas, las eASC afectan a la proliferación de linfocitos activados y reducen la liberación de citoquinas proinflamatorias. Esta actividad inmunorreguladora disminuye la inflamación, lo que podría permitir la curación de los tejidos que circundan el trayecto fistuloso.

Eficacia (3)

La eficacia clínica se basa en un estudio pivotal de fase III (Cx601-0302) y un estudio de soporte de fase I/IIa (Cx601-0101).

No se ha realizado un estudio formal de búsqueda de dosis. La dosis se estableció en base a los resultados del estudio fase I/II en el que se trataba solamente una fístula. Los pacientes recibieron una dosis de 20×10^6 de células el día 0 y una segunda dosis de 40×10^6 células en la semana 12 para aquellos pacientes con cierre incompleto. Al ser tratados en el estudio pivotal, pacientes con hasta 3 fístulas se estableció la dosis de 120×10^6 (3 veces la utilizada para una fístula).

Estudio Cx601-0302 (ADMIRE-CD)

El estudio de fase III es doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos para evaluar la seguridad y eficacia en pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante durante un periodo de 24 semanas y un periodo de seguimiento hasta la semana 104.

Los pacientes fueron estratificados en función del tratamiento concomitante (anti-TNF, inmunomodulador, ambos o ninguno). Se incluyeron pacientes adultos mayores de 18 años, con diagnóstico de EC luminal no activa o con actividad leve (definida mediante el Índice de Actividad de Enfermedad de Crohn (CDAI) ≤ 220), que presentarían fístulas perianales complejas con un máximo de 2 orificios internos (OI) y un máximo de 3 orificios externos (OE), evaluados tanto clínicamente como por resonancia magnética (RM), con supuración en las seis semanas previas a la inclusión.

La fístula perianal compleja se definió como aquella que cumplía uno o más de los siguientes criterios:

- Interesfintérica alta, transesfintérica, extraesfintérica o supraesfintérica.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 27 de noviembre de 2018

- Presencia ≥ 2 orificios externos.
- Abscesos asociados.

Adicionalmente los pacientes habían fracasado al menos a uno de los siguientes tratamientos:

- Antibióticos (tratamientos recomendados ciprofloxacino y metronidazol): sin efecto terapéutico tras 1 mes.
- Inmunosupresores (azatioprina, mercaptopurina): sin efecto tras 3 meses.
- Anti-TNF: sin respuestas tras 12 semanas del inicio del tratamiento de inducción o pérdida de respuesta tras 12 semanas en el tratamiento de mantenimiento con dosis estable.

Se excluyeron pacientes con enfermedad luminal activa, con CDAI ≥ 220 , fistulas concomitantes rectovaginales, naíve a tratamiento para EC fistulizante (incluyendo antibióticos), presencia de abscesos > 2 cm (a menos que se resolvieran mediante el procedimiento de preparación), más de 2 orificios internos o más de 3 orificios externos, estenosis rectal o anal y/o proctitis activa si éstas impedían el procedimiento quirúrgico, pacientes con cirugía previa para fistulas, con reversión de estomas, en tratamientos con corticosteroides, insuficiencia renal o hepática, historial de abuso de alcohol o sustancias adictivas, tumor maligno o historial, enfermedades graves actuales o recientes hepáticas, hematológicas, gastrointestinales (excepto EC), endocrinas, pulmonares, cardíacas, neurológicas, psiquiátricas o cerebrales.

Todas las fistulas se acondicionaron (limpieza, drenaje, curetaje y setón cuando estaba indicado) y el orificio interno se suturó antes del inicio del tratamiento con darvadstrocel o placebo. Los pacientes recibieron dosis de 120×10^6 de células (24 ml) o placebo (24 ml) mediante inyección intralesional. Las dosis se dividieron entre los orificios internos y externos administrando la mitad de la suspensión en el tejido alrededor del orificio interno y la otra mitad a lo largo de los tractos de la fistula.

La variable primaria se definió como la variable combinada (al ser clínica y radiológica) de la remisión de la EC fistulizante: cierre clínico de los orificios externos que drenaban al inicio del tratamiento tras compresión manual suave y ausencia de abscesos ≥ 2 cm, confirmada mediante RM, a la semana 24.

Las variables secundarias principales fueron, remisión clínica (cierre de todos los orificios externos, que drenaban al inicio de tratamiento, a pesar de compresión manual suave) y respuesta clínica (cierre de ≥ 50 % de orificios externos) a la semana 24.

Otras variables incluyeron: tiempo hasta alcanzar la remisión combinada, tiempo hasta remisión/respuesta clínica, recaída, tiempo hasta recaída, Van Assche (índice de actividad radiológica medido con la resonancia), CDAI, cambios en el Índice de Actividad de Enfermedad Perianal (PDAI), puntuaciones en los cuestionarios de calidad de vida (IBDQ).

El cálculo del tamaño de muestra se realizó para detectar una diferencia del 25% en la remisión combinada con un poder estadístico del 80%, un error alfa del 0,025 y una previsión de pérdidas del 20%.

La edad media de los pacientes incluidos fue de 38 años, los pacientes mayores de 65 años representan solo un 3% (n=7). La mayoría de los pacientes tenían 1 OE (54,2% en el grupo de tratamiento y 69,5% en el grupo control). Un 34,6% en el brazo de darvadstrocel y un 23,8% en el brazo placebo de los pacientes presentaban 2 OE y un 7,5% de los pacientes tratados con darvadstrocel frente a un 3,8% de los pacientes tratados con placebo presentaban más de 2 OE. En relación a la distribución de pacientes con presencia de OI y OE, el grupo mayoritario contaba con 1 OI y 1 OE (n=125, 59%), distribuyéndose un 51,4% en el grupo de

tratamiento y 66,7% en el grupo placebo. Pese a ello, el 94% de los pacientes cumplían con el criterio establecido de complejidad, al cumplir alguno de los dos criterios restantes.

De la población incluida por intención de tratar, el 73,6% (76,6% en el grupo de tratamiento y 70,5% en placebo) había tenido tratamiento previo con antibióticos, el 78,3% (83,2% en el grupo de tratamiento y 73,3% en placebo) con inmunosupresores y el 78,8% (77,6% en el grupo de tratamiento y 80% en placebo) con anti-TNF.

Los datos de la variable primaria a la semana 24 (tabla 1) muestran una diferencia estadísticamente significativa del 15,2% en la remisión combinada entre ambos grupos.

Tabla 1: Resultados variable primaria en la semana 24

	Darvadstrocel* N=107 (%)	Placebo* N=105 (%)	p
Remisión combinada semana 24	53 (49,5%)	36 (34,3%)	0,024

* Ambos grupos recibieron tratamiento estándar adicional.

Se realizaron análisis de soporte (*post-hoc*) de la variable primaria tras una lectura adicional de las RM utilizando umbrales de abscesos con los siguientes puntos de corte: $> 1,2$ cm, $> 1,5$ cm y $> 1,7$ cm, mostrando consistencia entre grupos independientemente del punto de corte utilizado (tabla 2).

Las variables secundarias, medidas a la semana 24, relativas a la remisión clínica muestran valores de 55% (43,8-62,7) a favor del grupo de tratamiento y de 42% en el grupo placebo (p=0,052) y en referencia a la respuesta clínica se obtienen un 69% en el caso de los tratados con el medicamento y de un 55% en el caso de placebo (p=0,039).

Durante el proceso de evaluación estuvieron disponibles los datos del estudio de extensión, obtenidos a la semana 52, tanto de la variable primaria como de las secundarias.

La tabla 3 muestra los resultados de la variable primaria en la semana 52 que confirman los análisis primarios ya que también se obtiene significancia estadística, con una diferencia del 17,1%.

Los valores de las variables secundarias en la semana 52 en lo referente a la remisión clínica fueron del 57% en el grupo de darvadstrocel y del 40% en el grupo de placebo (diferencia del 17%, p=0,016) y las cifras de respuesta clínica del 64% para el grupo control y de 53% para el grupo placebo (diferencia del 11%, p=0,0145).

La tasa de recaídas en la semana 24 en pacientes en remisión clínica en alguna de las visitas previas fue del 38% (30/79) en el grupo de darvadstrocel y del 50% (28/56) en el grupo tratado con placebo. Entre los pacientes que estaban en remisión combinada en la semana 24, la tasa de recaídas en la semana 52, fue del 25% (13/52) y 44% (15/34) en el grupo de tratamiento y en el grupo de placebo respectivamente.

Se realizaron análisis de distintas subpoblaciones sin que se pudiera encontrar ningún subgrupo con un efecto significativo en la respuesta al tratamiento.

Tabla 2: Remisión combinada por puntos de corte

Primary And Supportive Analyses Of Combined Remission By Week 24 And Week 52 (ITT Population-LOCF) Using Absence Of Collections At Different Cut Offs (Central MRI Re-Reads)				
Absence of Collection on Central MRI	Combined Remission (ITT population)			
	n (%) Patients			
	% Difference (97,5% CI); p value			
Cut off Size	W24		W52	
	Alofisel N= 107	Placebo N= 105	Alofisel N= 107	Placebo N= 105
>2cm	53 (49,5)	36 (34,3)	58 (54,2)	39 (37,1)
	15,2 (0,2 to 30,3); p=0,024		17,1 (3,9 to 30,3); p=0,012	
>1,7cm	51 (47,7)	34 (32,4)	56 (52,3)	37 (35,2)
	15,3 (0,4 to 30,2); p=0,023		17,1 (3,9 - 30,3); p=0,012	
>1,5cm	48 (44,9)	34 (32,4)	54 (50,5)	36 (34,3)
	12,5 (-2,4 to 27,3); p=0,065		16,2 (3,1 - 29,3); p=0,016	
>1,2cm	46 (43,0)	31 (29,5)	51 (47,7)	34 (32,4)
	13,5 (-1,2 to 28,1); p=0,045		15,3 (2,3 to 28,3); p=0,023	

-Combined Remission: closure of all treated external openings that were draining at baseline despite gentle finger compression and absence of collections > x cm of the treated perianal fistulas confirmed by centrally blinded MRI assessment

-Difference in Remission rate calculated using Wald's stratified asymptotic method

-For difference in Remission Rate (eASC - Placebo) the p-value from the Cochran-Mantel-Haenszel test, randomisation strata as stratification variable (use of anti TNF agents or immunosuppressants at randomization)

-LOCF rules applied. Treatment failure is imputed after rescue therapy.

-Central MRI readings based on re-read data.

Sources: Q85 – Attachment 3 - Table EMA 2.54, Q85 – Attachment 4 - Table EMA 2.66; Q85 – Attachment 5 - Table EMA 2.139, Q85 – Attachment 6 - Table EMA 2.159, Q85 – Attachment 7 - Table EMA 2.141, Q85 – Attachment 8 - Table EMA 2.161, Q85 – Attachment 9 - Table EMA 2.140, Q85 – Attachment 10 - Table EMA 2.160.

Tabla 3: Resultados variable primaria en la semana 52

	Darvadstro cel*	Placebo*	p
	N=107 (%)	N=105 (%)	
Remisión combinada semana 52	58 (54,2%)	39 (37,1%)	0,012

No se observaron diferencias en relación a la calidad de vida antes y después del tratamiento con darvadstrocel. Debe tenerse en cuenta que el IBDQ no está diseñado para valorar el efecto de las fístulas en la calidad de vida. Hubo una mínima mejora en el PDAI en los dos brazos de tratamiento. La diferencia en este índice entre

ambos brazos se mantuvo a la semana 52, si bien debe tenerse en cuenta que existen limitaciones para determinar la calidad de vida de la enfermedad de Crohn en pacientes con fístulas con el PDAI (sólo dos ítems de este índice reflejan los signos y síntomas de las fístulas).

Estudio Cx601-0101

Estudio de soporte fase I/II, abierto, en el que los pacientes podían no haber recibido tratamientos previos y no tenían que ser refractarios a antibióticos, inmunosupresores o anti-TNF (3).

Recibieron una dosis a día 0 de 20x10⁶ células y una segunda dosis de 40x10⁶ en la semana 12 en el caso de cierre incompleto de la fístula. Previamente se habían aplicado los estándares quirúrgicos incluyendo curetaje con un énfasis especial en los tractos interesfinterianos y cierre de los orificios internos con puntos de sutura.

La variable primaria se definió como la incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento. Las variables secundarias fueron: efectos adversos graves relacionados con el tratamiento, efectos adversos graves relacionados con el tratamiento que dieron lugar al abandono y cambios en los parámetros de laboratorio y signos vitales. Se realizaron evaluaciones a las semanas 12 y 24 para evaluar la reducción del número de fístulas drenantes, el aumento del número de fístulas cerradas, cierre de los orificios externos, curación de las fístulas mediante MRI, recaída luminal, PDAI y MRI Score of Severity.

Se incluyeron 24 pacientes que recibieron la primera dosis de darvadstrocel y 15 la segunda (uno de ellos recibió una segunda dosis de 20x10⁶ en vez de 40 x10⁶).

Todos los pacientes presentaban ausencia de abscesos > 2 cm a las semanas 12 y 24. A la semana 12 el 38% de los pacientes tenían cierre de los OE y 29% presentaron un incremento en el número de fístulas cerradas. De los 9 pacientes que recibieron sólo una dosis se observó el cierre de OE en el 50% a la semana 12 y en el 100% a la semana 24. Las cifras para los pacientes que recibieron dos dosis fueron del 31% en la semana 12 y del 42% en la semana 24.

No hubo recaídas luminales a la semana 12. En la semana 24, 5 pacientes presentaron recaída.

Seguridad (3)

Los datos de seguridad provienen del estudio pivotal en 212 pacientes con un seguimiento planificado hasta la semana 104. Los datos presentados incluyen aquellos obtenidos hasta la semana 52.

Se obtuvieron porcentajes similares de eventos adversos en ambos grupos: 76,7% en el grupo de darvadstrocel y 72,5% en el grupo placebo. El efecto adverso más común fue la proctalgia (darvadstrocel: 14,6% y placebo 11,8%) y absceso anal (darvadstrocel 19,4% y placebo 13,7%). Los eventos adversos graves también se reportaron de manera similar (9,7% para darvadstrocel y 9,8% para placebo).

Hasta la semana 52, 20 (19,4 %) y 14 (13,7 %) pacientes presentaron 21 y 19 reacciones adversas de absceso anal en los grupos de darvadstrocel y control, respectivamente, de los cuales 4 y 5 en los grupos respectivos (3,9 % pacientes en ambos grupos) fueron de intensidad alta. Hasta la semana 104, 15 (14,6 %) y 8 (7,8 %) pacientes sufrieron 15 y 9 reacciones adversas graves de absceso anal en los grupos de darvadstrocel y control, respectivamente.

No se comunicaron muertes, ni cambios en las pruebas de laboratorio, signos vitales o exploración física.

Se realizó un análisis de subgrupos por edad (<65 años; ≥65 años), género y factores asignados en la aleatorización (inmunosupresores solo, anti-TNFs solo, inmunosupresores y anti-TNF conjuntamente o ninguno) que no reveló tendencia alguna.

En el estudio pivotal se analizó la presencia de anticuerpos IgG anti-HLA y de anticuerpos donante-específicos (DSA) en un subgrupo de pacientes (63 en el grupo de darvadstrocel y 60 en el grupo de placebo) en las semanas 12 y 52. Una dosis indujo DSA en un 36,5% de pacientes (23 de 63 pacientes) a la semana 12. De estos 23 pacientes 17 no habían recibido tratamiento previo (no presensibilizados a DSA) y 6 presentaban pre-sensibilidad al inicio. De estos 23 pacientes, 13 se mantuvieron positivos a DSA a la semana 52. No se generaron anticuerpos de novo entre la semana 12 y 52. Adicionalmente, los pacientes presensibilizados mantuvieron el valor de DSA positivo en mayor proporción que los pacientes no presensibilizados (67% frente a 53%).

La muestra pequeña de pacientes presensibilizados hace difícil interpretar los resultados y no está claro si pudiera existir algún riesgo adicional en términos de seguridad ya que un número mayor de pacientes pre-sensibilizados al inicio presentaron DSA frente a aquellos naïve. Por todo ello, los datos de este estudio no presentan un efecto clínicamente importante del efecto de DSA en la seguridad de darvadstrocel, si bien los datos son limitados, teniendo en cuenta el número reducido de pacientes y la falta de datos de administraciones repetidas.

No se han detectado infecciones sistémicas o desarrollo tumoral en el corto espacio de seguimiento del estudio.

DISCUSIÓN

El tratamiento de las fístulas perianales complejas con darvadstrocel en pacientes adultos con enfermedad de Crohn luminal inactiva o leve, tras respuesta inadecuada a, al menos, un tratamiento convencional (entendidos desde un punto de vista regulatorio como antibióticos o inmunosupresores) o biológico, ha mostrado un beneficio estadísticamente significativo frente a placebo.

Infliximab es el único medicamento anti-TNF que está autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con tratamiento convencional (entre ellos antibióticos, drenaje y tratamiento inmunosupresor) (4,5). Adalimumab no cuenta con la indicación autorizada en ficha técnica. Sin embargo, las guías clínicas consideran ambos tratamientos como opción de primera línea para el tratamiento de la EC fistulizante compleja (6-9). En este sentido, el tratamiento de las fístulas complejas tiene como objetivo tratar y drenar la infección subyacente y curar el trayecto fistuloso. El abordaje se hace de forma combinada, con exploración bajo anestesia con curetaje del trayecto fistuloso y colocación de setones por parte del equipo de cirugía y tratamiento con antibiótico para tratar la infección local, administración de anti-TNF (salvo que haya contraindicación) y, generalmente, de tratamiento inmunosupresor por parte del equipo de digestivo.

No se dispone de comparaciones directas entre darvadstrocel y el tratamiento anti-TNF y no es posible realizar comparaciones indirectas, debido a que la población incluida en los estudios es diferente: en el caso de infliximab se incluyeron pacientes con enfermedad activa, (para darvadstrocel la población tenía enfermedad inactiva o leve [CDAI \leq 220]); las variables primarias tampoco son las mismas y la población incluida en los estudios con infliximab había recibido únicamente tratamiento convencional previo, mientras que con darvadstrocel, casi el 80% de la población incluida había recibido tratamiento anti-TNF previamente.

En relación a la eficacia de darvadstrocel, la diferencia observada frente a placebo en la variable primaria combinada de remisión de la EC fistulizante fue de un 15%, si bien el tratamiento estadístico se realizó para tamaño muestral en base a un 25% de diferencia de eficacia esperada respecto a placebo.

La calidad de vida se ve particularmente afectada en pacientes con fístulas complejas y enfermedad de Crohn. En los estudios con darvadstrocel, hubo una mínima mejora en el PDAI en los dos brazos de tratamiento. La diferencia en este índice entre ambos brazos se mantuvo a la semana 52, si bien debe tenerse en cuenta que existen limitaciones para determinar la calidad de vida en estos pacientes con el PDAI.

Teniendo en cuenta la principal población incluida en los estudios con darvadstrocel (aquella pretratada con medicamentos anti-TNF) y considerando que actualmente el tratamiento con anti-TNF se considera la práctica clínica habitual en el tratamiento de fístulas complejas en pacientes con enfermedad de Crohn, se considera que el tratamiento con darvadstrocel puede plantearse en pacientes que ya hayan fracasado a tratamiento anti-TNF, salvo que no se considere adecuado el uso de estos fármacos y siempre y cuando se haya controlado la actividad luminal (fundamentalmente la proctitis).

En cuanto al tratamiento estándar adicional, permitido en ambos grupos de tratamiento, se desconoce la pauta o dosis de anti-TNF utilizados. Niveles elevados de anti-TNF en sangre se relacionan con una mayor respuesta terapéutica y curación de mucosas y fístulas. Al no disponer de estos datos, se desconoce el impacto que hayan podido tener en los resultados observados.

En relación a la seguridad, aunque los datos disponibles hasta el momento son limitados se consideran suficientes para obtener un balance beneficio-riesgo positivo.

No se incluyeron pacientes con úlceras rectovaginales en el ensayo pivotal. Tampoco se dispone de datos en pacientes que presentan más de tres orificios externos o más de dos internos, ya que este tipo de fístulas no son habituales. Estos pacientes requerirían una dosis mayor.

No se ha estudiado el empleo de darvadstrocel de forma repetida. Se deberán obtener datos adicionales sobre la administración repetida ya que, tal y como refleja la ficha técnica, la experiencia relativa a la seguridad y eficacia es limitada y la necesidad de la misma pudiera ser necesaria. Como compromiso post-autorización el Laboratorio Titular deberá presentar un estudio de eficacia de seguimiento que permita obtener más información sobre la eficacia y la seguridad. La fecha de presentación esperada será en 2022.

Se considera de especial importancia el correcto acondicionamiento de los trayectos fistulosos previos a la administración del medicamento ya que la utilización de alguna sustancia diferente a la solución de cloruro sódico puede afectar a la viabilidad de las células por lo que se debe seguir escrupulosamente la forma de administración descrita en la ficha técnica.

CONCLUSIÓN

Darvadstrocel ha sido autorizado para el tratamiento de las fístulas perianales complejas en pacientes adultos con enfermedad de Crohn luminal inactiva o leve, cuando las fístulas han presentado una respuesta inadecuada a, como mínimo, un tratamiento convencional o biológico.

Su administración se realiza vía intralesional en quirófano bajo anestesia (general o regional) y siempre tras el acondicionamiento de la fístula.

La diferencia con respecto a placebo en la variable primaria es de un 15% (frente al 25% esperado en base al tratamiento estadístico que se realizó para el cálculo del tamaño muestral), lo que implica que uno de cada seis pacientes tratados obtendrá beneficio. El resto de variables apoyan los datos obtenidos si bien en alguna de ellas no se observa diferencia estadística. En particular para esta enfermedad

hubiera sido deseable obtener diferencias relevantes en cuanto a la calidad de vida de los pacientes.

Los datos de seguridad son limitados, aunque parecen mostrar una seguridad aceptable. El efecto grave más frecuente es el absceso anal, comunicado con una incidencia del 14,6% frente a 7,8% con placebo. Será necesaria una evaluación más exhaustiva para descartar la aparición de una posible inmunogenicidad de esta terapia alogénica. Se obtendrá más información en el estudio de seguimiento que el Titular deberá presentar en el 2022.

En el plan de manejo de riesgos se ha incluido como posible error de medicación el acondicionamiento incorrecto de los trayectos fistulosos ya que compromete la viabilidad del medicamento por lo que, tal y como se indica en la ficha técnica, se deberá administrar sólo por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las fistulas complejas, realizando una valoración clínica de la fístula y estudio por RM y siguiendo escrupulosamente el método de acondicionamiento y administración.

En relación a las alternativas empleadas en práctica clínica habitual, darvadstrocel se considera como una opción de tratamiento para aquellos pacientes que presenten fistulas complejas con EC luminal inactiva o leve (CDAI \leq 220) con supuración en las últimas 6 semanas y que hayan fracasado a tratamiento convencional y a tratamiento anti-TNF, o bien en aquellos pacientes en los que el tratamiento con anti-TNF no se considere adecuado. No se ha empleado en pacientes con abscesos mayores de 2 cm, a menos que estos se resuelvan en la preparación.

La fístula perianal compleja se definió como aquella que cumple uno o más de los siguientes criterios:

- Interesfintérica alta, transesfintérica, extraesfintérica o supraesfintérica
- Presencia \geq 2 orificios externos.
- Abscesos.

No se ha estudiado el empleo de darvadstrocel de forma repetida y será necesario obtener más datos al respecto.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Alofisel[®] (darvadstrocel) ha sido financiado en pacientes cumplan los siguientes criterios clínicos:

1a) Pacientes que presenten fistulas complejas con EC luminal inactiva o leve (CDAI \leq 220) con supuración en las últimas 6 semanas:

La fístula perianal compleja se define como aquella que cumple uno o más de los siguientes criterios:

- Interesfintérica alta, transesfintérica, extraesfintérica o supraesfintérica
- Presencia \geq 2 orificios externos.
- Abscesos

1b) y que hayan fracasado a tratamiento convencional y a tratamiento anti-TNF, o bien en aquellos pacientes en los que el tratamiento con anti-TNF no se considere adecuado.

1c) y que no presenten abscesos mayores de 2 cm, a menos que estos se resuelvan en la preparación.

El clínico deberá evaluar, tras 6 meses del inicio del tratamiento, si se ha alcanzado la remisión combinada. La remisión combinada, a estos efectos, se define como el cierre clínico de todas las fistulas tratadas (ausencia de secreción a pesar de la compresión digital suave) y la ausencia de absceso ($>$ 2 cm), confirmada mediante resonancia magnética (variable principal del estudio pivotal).

REFERENCIAS

1. MAROTO N; Enfermedad Perianal. En Gomollón F, Gassull MA, Hinojosa J (Editores). Enfermedad Inflamatoria Intestinal; 4ª edición. Madrid. 2018: pp 355-365
2. Panés J, Rimola J, Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. Nature 2017 Nov; Vol. 14 (652-664)
3. EMA. European public assessment report http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004258/human_med_002222.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
4. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med, 340 (1999), pp. 1398-405
5. Sands et al, Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease. N Engl J Med 2004;350:876-85
6. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, d'Haens G, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. Gut. 2009;58:940-8.
7. Effectiveness of adalimumab in perianal fistulas in crohn's disease patients naive to anti-TNF therapy. Castaño-Milla C, Chaparro M, Saro C, Barreiro-de Acosta M, García-Albert AM, Bujanda L, Martín-Arranz MD, Carpio D, Muñoz F, Manceñido N, García-Planella E, Piqueras M, Calvet X, Cabriada JL, Botella B, Bermejo F, Gisbert JP. J Clin Gastroenterol. 2015 Jan;49(1):34-40.
8. Cabriada et al, Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral en la enfermedad inflamatoria intestinal (2013). Gastroenterol Hepatol. 2013;36(3):127-146
9. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro FJ, Rogler G, Lakatos PL 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 (2): 135-149



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Ramón Pajares Villarroya

Sección de Aparato Digestivo. Hospital Infanta Sofía

Servicio Aragonés de Salud

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Asociación Española de Cirugía, la Asociación Española de Coloproctología, la Asociación Española de Gastroenterología, la Confederación de Crohn y Colitis Ulcerosa, el Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa, la Red de Terapia Celular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Patología Digestiva y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.