

# Alofisel®\*† (Darvadstrocel) – allogene Stammzelltherapie als neue Option zur Behandlung von komplexen Perianalfisteln bei Morbus Crohn

Berlin 2. Mai 2018 – Eine häufige und schwerwiegende Komplikation bei Morbus Crohn sind komplexe perianale Fisteln, die eine starke Belastung für den Patienten darstellen und die Lebensqualität massiv beeinträchtigen. 1 Die aktuell verfügbaren medikamentösen und chirurgischen Behandlungsoptionen sind nicht immer ausreichend. Hier könnte die allogene mesenchymale Stammzelltherapie Cell1 (Alofisel®/Darvadstrocel) bei erwachsenen Patienten mit nicht-abwängiger aktiver Leichter Morbus Crohn, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie ansprechen haben, neue Hoffnung geben. In der randomisierten Phase III-Studie ADMIRE-CD werden die mit Alofisel behandelten Patienten gegenüber häufiger eine funktionelle Remission in Woche 24 und Woche 52 als die Patienten der Kontrollgruppe. 2 Über die Herausforderungen einer interdisziplinären Versorgung komplexer Perianalfisteln bei Morbus Crohn sowie die Bedeutung der neuen Stammzelltherapie ALOFISEL in Therapiekonzepten diskutierten Experten auf einem von Takeda veranstalteten Satellitenworkshop im Rahmen des 44. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie (DGK) unter der Vorsitz von Dr. Andreas Ostner, Essen.

### Komplexe Perianalfisteln bei Morbus Crohn – große Herausforderung für Arzt und Patient

Perianalfisteln, typischerweise perianale Abszesse und perianale Fisteln, sind ein häufig auftretendes und sehr belastendes Komplikation bei Morbus Crohn. Sie können sogar die Ernährungslust einer Crohn-Erkrankung dämpfen. 70 – 80 % der perianalen Fisteln sind komplex und schwierig zu therapieren. 1,3 Komplexe Perianalfisteln weisen eine hohe Rezidivrate von 60 – 70 % nach Beendigung der konservativen Behandlung auf und nur wenige Patienten erreichen eine Langzeitremission. 1 Dies bedeutet für die Betroffenen einen oft langen Leidensweg mit einer stark beeinträchtigten Lebensqualität. Der genaue Pathomechanismus der Fistelentstehung ist noch nicht vollständig geklärt – diskutiert und die epitheliale mesenchymale Transition (EMT), die durch ein proinflammatorisches Milieu induziert wird und zu einer Umstrukturierung der extrazellulären Matrix führt. Dadurch entstehen die Epithelien die Fähigkeit der Migration. 4,5 erkrankte Dr. Michael Schramm, Charité Berlin. Diese Zellmigration ermöglichte dann die Ausbildung von Fisteln.

### Interdisziplinäres Behandlungskonzept mit Gastroenterologen, Viszeralchirurgen und Koloproktologen erforderlich

Wichtig für eine erfolgreiche Therapie ist die enge Zusammenarbeit der Fisteln. 4 Während einfache Fisteln ohne Klinik keine Therapie bedürfen, werden symptomatische, einfache Fisteln konservativ mit Antibiotika, ggf. in Kombination mit Triptanen oder TNF-Inhibitoren behandelt. Komplexe Fisteln weisen mehrere äußere Öffnungen sowie Abszesse und Seilstrangbildungen oder eine Beteiligung der anliegenden Organe auf. 4,6 einfache Prof. Anton Kohn, Köln. Bei einer solchen Fistelbildung ist immer ein chirurgisches Vorgehen notwendig, eine alleinige medikamentöse Therapie genügt nicht. Die chirurgische Intervention umfasst Abszessabtragung und -drainage mittels Drainagen, Fistelplastiken sowie ggf. plastische Rekonstruktionen oder die Anlage eines Interpositionstomas bei aktiver rezidivierender Fistelbildung. Als medikamentöse Therapie kommen u. a. Triptane und Biologika (TNF-Inhibitoren) zum Einsatz.

Die Kombination aus chirurgischer und medikamentöser Behandlung erzielt höhere Heilungsraten bei komplexen Perianalfisteln als eine alleinige chirurgische oder medikamentöse Therapie. 7 beständige der Gastroenterologie Prof. Max Fritzsche, Braunschweig. Dabei ist eine gemeinsame interdisziplinäre Herangehensweise von Gastroenterologen zur konservativen sowie von Viszeralchirurgen und Koloproktologen zur chirurgischen und lokalen Behandlung erforderlich. Reinergebnisse beste den bisherigen Therapiekonzepten bei komplexen Perianalfisteln zusammen. Zusätzlich werden Drainagen, beim Drainage der eitrigen Abszesse, Fistelplastiken bei einfachen Fisteln, Gabe von Antibiotika gegen Sepsisrisiko bei Fisteln mit Mischung der Perianalfisteln, durch Klosettgehygiene und schließlich lokale Fistelplastiken zu einer Fistelheilung.

Aufgrund der Problematik dieses Krankheitsbildes sei der Bedarf an neuen, effektiven Therapienoptionen hoch zu betonen. Eine mögliche neue Therapieoption ist die mesenchymale Stammzelltherapie mit Alofisel (Darvadstrocel). Alofisel ist expandierende allogene adipöse (aus Fettzellen hergestellte) Stammzellen (ASC), die nach entsprechender Veredelung mit von der eigenen Faser-Öffnung und im Verlauf der Fistelgänge in das umgebende Gewebe injiziert werden. Mesenchymale Stammzellen verfügen über immunmodulatorische und regenerationsfördernde Eigenschaften. 1 In Therapiekonzepten könne diese Stammzelltherapie nach der Chirurgie, einfache Fisteln.

### Allogene Stammzelltherapie Alofisel (Darvadstrocel) bietet Hoffnung für MC-Patienten mit komplexen Perianalfisteln

Alofisel ist im März 2018 die Zulassung zur Behandlung komplexer perianaler Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nicht-abwängiger aktiver Leichter Morbus Crohn, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie ansprechen haben. 1 Prof. Andreas Pascher, Charité Berlin, berichtet über die Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie ADMIRE-CD, an der er selbst mit seinem Studienzentrum teilgenommen habe. In dieser randomisierten, kontrollierten, doppelblind, parallelisierten Phase III-Studie wurden 276 erwachsene MC-Patienten mit komplexen Perianalfisteln randomisiert eine einwöchige Behandlung mit Darvadstrocel (n = 137) oder Placebo-Hochdosis (n = 139). Als primäres Ergebnis wurde eine funktionelle Remission in Woche 24 festgelegt. Wichtige sekundäre Endpunkte waren klinische Remission und klinische Ansprechen in Woche 24. Im Langzeit-Follow-up erfolgte die Überprüfung der funktionellen Remission in Woche 52. Das primäre Ergebnis in Woche 24 erreichten in der Darvadstrocel-Gruppe mehr Patienten der Darvadstrocel-Gruppe im Vergleich zur Kontrolle (52 % vs. 34 %, p = 0,024), berichtete Pascher. 1 Dieses Ergebnis wurde in der randomisierten ITT-Population (intentional treated population) und behandelte Patienten mit 11 positiven Behandlung der Wirksamkeit nach Baseline bestätigt (Darvadstrocel 51 % vs. Kontrolle 36 %, p = 0,021). 1 In der anschließenden Diskussion zur Wirksamkeit in der Kontrollgruppe ergab sich Folgendes, dass dieses Ergebnis Ausmaßes der in der Studie erzielten Wirksamkeit gegenüber dem Placebo.

Die sekundäre Wirksamkeit von Darvadstrocel betraf die Ergebnisse in Woche 52. Signifikant mehr Darvadstrocel-Patienten (58/133) zeigten im Vergleich zur Kontrolle (28/131) eine funktionelle Remission (58,3 % vs. 38,5 %, p = 0,012). 2 Das klinische Ansprechen in Woche 24 wurde ebenfalls signifikant häufiger unter Darvadstrocel-Verfahren im Vergleich zur Kontrolle (HTT: 69 % vs. 55 %, p = 0,042). 1 Nebenkeimwert bei Prof. Pascher, dass die Darvadstrocel-Patienten klinische Ansprechen und klinische Remission in der Höhe der Zeit erreichten wie die Patienten der Kontrolle. Zudem sei die Applikation von Darvadstrocel in Algorithmen zur Fistelheilung, klinische Heilung. Das habe sich über die gesamte 52-wöchige Beobachtungszeit bestätigt. 2

Die ADMIRE-CD-Ergebnisse zeigen, dass Alofisel (Darvadstrocel) eine vielversprechende Behandlungsoption für die Gruppe von erwachsenen Patienten mit Morbus Crohn und komplexen, therapierefraktären Perianalfisteln darstellen könnte, basierend auf den Ergebnissen der Studie.

### Anmerkungen

- 1. \*under license from Takeda
- 2. Cell1 zugelassen seit März 2018 unter dem Handelsnamen Alofisel
- 3. 4 funktionelle Remission klinische Beurteilung des Verschlusses oder beherrschten externen Öffnungen mit Ausfluss bei Baseline und die Dauerhaftigkeit von Ankerungen >2cm der behandelten Fistel, bestätigt durch MRI

### Quellen

1. Panes J et al. Lancet 2016; 388(10051): 1281-1290
2. Panes J et al. Gastroenterology 2017; pii: S0016-5052(17)38754-4. doi: 10.1053/j.gastro.2017.12.030. [Epub ahead of print]
3. Bell S et al. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 1145-1151
4. Panes J, Rindis J. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017; 14: 652-664. doi: 10.1038/nrgastro.2017.104
5. Siegfried B et al. J Crohn's Colitis 2016; 10: 377-386
6. Zandbergen HJ et al. Gastroenterology 2002; 122: 1028-1033
7. Yash NA et al. Aliment Pharmacol Ther 2014; 40(7): 741-749
8. Alofisel: Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/ema/DE/medicines/human/EPAR/alo/alo\\_epar.htm](http://www.ema.europa.eu/ema/DE/medicines/human/EPAR/alo/alo_epar.htm)
9. Digestive Health, University of Miami Hospital, Alofisel ist [www.ama-assn.org/practicing/education/cme](http://www.ama-assn.org/practicing/education/cme)

1. Accessed October 20, 2017

### Das Engagement von Takeda in der Gastroenterologie

Weltweit leben mehr als 70 Millionen Menschen an gastrointestriellen Erkrankungen, die die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen können. Als Viszeraler Spezialist ist Takeda für Innovationen in der Medizin und verbessert damit die Gesundheitsversorgung und die Lebensqualität von Patienten weltweit. So sind sich Takeda im Hinblick auf die Bedeutung der Gastroenterologie und die Notwendigkeit der Entwicklung neuer, innovativer Produkte, insbesondere in der Onkologie und Gastroenterologie, sowie unsere Präsenz in den aufstrebenden Märkten betreffen die Wachstum von Takeda. Uns verbindet ein gemeinsamer Antrieb, von unserem Engagement im Bereich der Forschung über den klinischen Alltag unserer Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter weltweit mit Ärzten und Fachpersonal bis zur Entwicklung innovativer Patientenanwendungen – alles dies einen Ziel: Patienten mit gastrointestriellen Erkrankungen zu helfen und ihnen ein möglichst hochwertiges Leben zu ermöglichen.

### Über Takeda

Takeda ist ein branchenübergreifendes globales Unternehmen mit Schwerpunkt in pharmazeutischen Bereich. Als größtes Arzneimittelhersteller in Japan und als eines der global führenden Unternehmen seiner Branche engagiert sich Takeda für eine bessere Gesundheitsversorgung der Patienten durch wegweisende Innovationen in der Medizin. Das Unternehmen fokussiert seine Forschung auf die Therapeutische Onkologie, Gastroenterologie, Erkrankungen des zentralen Nervengsystems und Infektions. Takeda betreibt seine Forschung sowohl in eigenen Zentren als auch mit externen Experten – mit dem Anspruch, zu den führenden Innovationspartnern in der Branche geführt zu werden. Neue innovative Produkte, insbesondere in der Onkologie und Gastroenterologie, sowie unsere Präsenz in den aufstrebenden Märkten betreffen das Wachstum von Takeda. Takeda Deutschland besteht aus Berlin bis die Aktivitäten für den deutschen Markt, ergänzt durch weitere administrative Funktionen in Karlsruhe. Als Teil eines globalen Produktionsnetzes betreibt Takeda in Deutschland Produktionsstätten in brandenburgischen Oranienburg sowie in Siegen. Insgesamt sind mehr als 2.000 Mitarbeiter bei Takeda in Deutschland tätig.

- Zusätzliche Informationen unter [www.takeda.de](http://www.takeda.de)

Quelle: Tetzsch, 04.05.2018 (8)