

# PRESSEMITTEILUNG

*Information für die Fachpresse. Nicht zur Weiterleitung bestimmt.*

## **Alofisel®\* (Darvadstrocel) – allogene Stammzelltherapie als neue Option in der Behandlung komplexer perianaler Fisteln bei Morbus Crohn**

München, 14. September 2018 – Die perianale Fistelbildung ist eine häufige, die Lebensqualität der Betroffenen stark einschränkende Komplikation bei Morbus Crohn<sup>1,2</sup> und stellt die behandelnden Ärzte – Gastroenterologen, Proktologen und Viszeralchirurgen – vor hohe therapeutische Herausforderungen. Auf einem von Takeda veranstalteten interdisziplinären Morbus-Crohn-Symposium im Rahmen der Tagung Viszeralmedizin 2018 diskutierten Experten unter dem Vorsitz von Prof. Dr. Stefan Schreiber, Kiel, die medikamentösen sowie chirurgischen Behandlungsoptionen des perianal fistulierenden Morbus Crohn, die Wichtigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit sowie den Stellenwert der neuen, allogenen mesenchymalen Stammzelltherapie mit Alofisel® (Darvadstrocel). Diese ist seit März 2018 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit komplexen perianalen Fisteln bei nicht-aktivem/gering aktivem luminalen Morbus Crohn zugelassen, wenn die Fisteln auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie unzureichend angesprochen haben.<sup>3</sup>

### **Komplexe perianale Fistel – eine Herausforderung für Patient und Arzt**

Perianale Fisteln – pathologische Verbindungen zwischen Darm und perianaler Haut – können bei bis zu 28 % der Crohn-Patienten innerhalb der ersten 20 Jahre des Krankheitsverlaufs auftreten,<sup>1</sup> teilweise auch als Erstmanifestation des Morbus Crohn.<sup>4</sup> Der Crohn-Befall des Kolons und Rektums gilt dabei als Risikofaktor für die perianale Fistelbildung,<sup>1</sup> die die Betroffenen stark belasten und ihre Lebensqualität massiv einschränken kann.<sup>1,2</sup> Nach der AGA (American Gastroenterological Association)-Klassifikation erfolgt die Einteilung in einfache und komplexe Fisteln:<sup>5</sup> Als komplex gelten dabei perianale Fisteln mit erheblicher Beteiligung des Schließmuskels, mit mehreren äußeren Öffnungen, Abszess- und Strikturbildungen oder einer Beteiligung der angrenzenden Organe.<sup>5</sup> 70 – 80 % der perianalen Fisteln bei Morbus Crohn gelten als komplex.<sup>1</sup> Ihre Behandlung ist herausfordernd, die Rezidivrate nach Beendigung der medikamentösen Behandlung (vorrangig mit TNF-Inhibitoren) ist mit 60 – 70 % hoch.<sup>1</sup>

---

\* Under license of TiGenix

## **Interdisziplinäre Zusammenarbeit als Schlüssel zum Therapieerfolg**

„Aus gastroenterologischer Sicht ist eine effiziente Fisteltherapie vor allem durch eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zu erreichen“,<sup>2,4,7</sup> betonte Prof. Dr. Raja Atreya, Erlangen. Als kurzfristige Zielsetzung gelte die primäre Behandlung eines etwaigen Abszesses mittels chirurgischer Spaltung und Fadendrainage und die Kontrolle der lokalen Infektion.<sup>2,5-7</sup> Langfristig sei eine Kontrolle der systemischen Inflammation sowie die Abheilung der Fistel<sup>4</sup> anzustreben, erklärte Atreya weiter. Neben der medikamentösen Behandlung der Grunderkrankung Morbus Crohn stünden als konservatives Armamentarium zur Fistelbehandlung Biologika wie TNF-Inhibitoren zur Verfügung, die kombiniert mit Antibiotika das Outcome verbessern könnten.<sup>2,6</sup> Auch Integrin-Antagonisten hätten ihren Platz als Second-Line-Therapie der entzündlichen Grunderkrankung, so Atreya. Die Datenlage zur Effektivität von Integrin-Antagonisten bei der Fistelbehandlung sei zwar begrenzt, insgesamt ließe sich aber ein positiver klinischer Effekt verzeichnen.<sup>4</sup>

Da die Kombination aus chirurgischer und medikamentöser Behandlung von komplexen perianalen Fisteln eine höhere Heilungsrate als eine alleinige chirurgische oder medikamentöse Therapie erzielt,<sup>6</sup> unterstrich auch PD Dr. Felix Aigner, Berlin, die Wichtigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit.<sup>2,4,7</sup> Dabei umfasse die breite Palette der chirurgischen Therapieoptionen sphinkterschonende Verfahren wie Fistelkürettage und Methoden des internen Fistelverschlusses bis hin zu plastischen Rekonstruktionen mit oder ohne temporärer Anlage eines protektiven Stomas oder die Proktektomie mit Anus-*praeter*-Anlage als letzte Option.<sup>4,6,7</sup> „Eine möglichst optimale Fistelbehandlung erfordert einen „tailored approach“ mit dem obersten Ziel des Kontinenserhalts“<sup>6,8</sup> erklärte Aigner weiter.

Die Bedeutsamkeit des interdisziplinären Vorgehens demonstrierten die Experten auch anhand einer Kasuistik eines 33-jährigen Morbus-Crohn-Patienten mit suprasphinktärem Fistelleiden. Dieser bedurfte neben der gastroenterologischen Fachexpertise und einer medikamentösen Therapieintensivierung auch der chirurgischen Intervention bei therapierefraktärer fortbestehender Fistelsekretion. Neben den konventionellen chirurgischen Optionen wurde anhand dieses Falles auch der Stellenwert der neuen Stammzelltherapie und ihr Platz im Therapiealgorithmus diskutiert.

## **Allogene Stammzelltherapie als neues sphinkterschonendes Verfahren bei komplexen perianalen Crohn-Fisteln**

Perianale Fisteln bei Morbus Crohn entstehen durch einen entzündlichen, lokalen Epitheldefekt, der über fehlgeleitete Reparaturmechanismen zu einer Umwandlung epithelialer in mesenchymale Zellen führt (epithelial-mesenchymale Transition), die in die Tiefe migrieren und Fistelgänge ausbilden.<sup>4,7,9</sup> In diesem entzündlichen Milieu können mesenchymale Stammzellen aufgrund ihrer immunmodulatorischen und antiinflammatorischen Eigenschaften die Heilung von geschädigtem perianalen Gewebe fördern.<sup>10</sup> Hierzu ist als neue sphinkterschonende Option Alofisel® (Darvadstrocel) verfügbar, ein Fertigarzneimittel aus expandierten allogenen, aus Fettzellen gewonnenen mesenchymalen Stammzellen. Seit März 2018 ist Alofisel® zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit perianalen Fisteln bei nicht-aktivem/gering aktivem luminalen Morbus Crohn, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben.<sup>3</sup> Für die Behandlung wird die Stammzellsuspension unter Operationsbedingungen nach Kürettage der Fistel und Verschluss der internen Fistelöffnung lokal um die innere Fistelöffnung und in das umgebende Gewebe des Fistelganges injiziert.<sup>3</sup>

## Klinische Wirksamkeit von Darvadstrocel nach 24 und 52 Wochen

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie ADMIRE-CD konnte die Wirksamkeit von Darvadstrocel gezeigt werden.<sup>1</sup> 212 erwachsene Crohn-Patienten mit therapierefraktären, komplexen perianalen Fisteln wurden randomisiert und erhielten nach einer standardisierten chirurgischen Vorbehandlung (Kürettage und Verschluss der inneren Fistelöffnung) entweder eine einmalige Behandlung mit Darvadstrocel (n = 107) oder Placebo (Kochsalzlösung; n = 105).<sup>1</sup>

Als primärer Endpunkt wurde die kombinierte Remission definiert. Dieser Endpunkt umfasst sowohl den Verschluss der Fistel auch bei sanftem Fingerdruck (klinische Remission) als auch die Abwesenheit von Flüssigkeitsansammlungen >2cm im MRT. In der Intention-to-treat-(ITT)-Population erreichten in Woche 24 signifikant mehr Patienten der Darvadstrocel-Gruppe im Vergleich zur Kontrolle den primären Endpunkt (50 % vs. 34 %; p = 0,024).<sup>1</sup> Dieses Ergebnis bestätigte sich auch in der modifizierten ITT-Population (randomisierte und behandelte Patienten mit  $\geq 1$  positiven Beurteilung der Wirksamkeit nach Baseline): Darvadstrocel 51 % vs. Kontrolle 36 % (p = 0,021).<sup>1</sup> Auch nach Woche 52 hatten signifikant mehr Darvadstrocel-Patienten (58/103) im Vergleich zur Kontroll-Gruppe (39/101) eine kombinierte Remission erreicht (56,3 % vs. 38,6 %; p = 0,010).<sup>11</sup>

Als wichtige sekundäre Endpunkte wurden die klinische Remission (Verschluss aller behandelten, bei Baseline sezernierender Fisteln) und das klinische Ansprechen (Verschluss von mindestens 50 % aller behandelten, bei Baseline sezernierender Fisteln) in Woche 24 festgelegt.<sup>1</sup> Ein klinisches Ansprechen wurde in Woche 24 signifikant häufiger unter Darvadstrocel im Vergleich zur Kontrolle erzielt (mITT: 69 % vs. 55 %; p = 0,045). Auch bei der klinischen Remission war die Darvadstrocel-Gruppe der Kontrolle überlegen (mITT: Darvadstrocel 55 % vs. Kontrolle 43 %; p = 0,057).<sup>1</sup> In Woche 52 erreichten ebenfalls mehr Darvadstrocel-Patienten eine klinische Remission im Vergleich zur Kontrolle (mITT: Darvadstrocel 59 % vs. Kontrolle 42 %; p = 0,013).<sup>11</sup>

Von Bedeutung für die Patienten sei zudem, dass die sekundären Endpunkte deutlich früher in der Darvadstrocel-Gruppe erreicht wurden<sup>1</sup> und die Heilungsrate unabhängig von der Vortherapie war, erläuterte Aigner. Die guten klinischen Effekte in der Kontroll-Gruppe seien dabei auf die Wirksamkeit der chirurgischen Vorbehandlung zurückzuführen. Zudem zeigte Darvadstrocel ein günstiges Risikoprofil und wurde im Allgemeinen gut vertragen: sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen zeigten sich in beiden Behandlungsarmen vergleichbare Nebenwirkungsraten.<sup>1,11</sup>

Die Experten zogen abschließend das Fazit, dass die neue Stammzelltherapie ihren Platz in dem von den ECCO-Leitlinien geforderten „tailored approach“<sup>8</sup> habe und als sphinkterschonendes Therapieverfahren jeweils individuell ins Kalkül zu ziehen sei.

### Quellen

<sup>1</sup> Panes J et al. Lancet 2016; 388: 1281-1290.

<sup>2</sup> Aguilera-Castro L et al. Ann Gastroenterol 2017; 30: 33-44.

<sup>3</sup> Fachinformation Alofisel<sup>®</sup>, Stand: Mai 2018.

<sup>4</sup> Panes J et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017; 14: 652-664.

<sup>5</sup> Sandborn WJ et al. Gastroenterology 2003; 125: 1508-20.

<sup>6</sup> Gionchetti P et al. J Crohns Colitis 2017; 11: 135-149.

<sup>7</sup> Marzo M et al. World J Gastroenterol 2015; 21: 1394-1403.

<sup>8</sup> Bemelman WA et al. J Crohns Colitis 2018; 12: 1-16.

<sup>9</sup> Siegmund B et al. J Crohns Colitis 2016; 10: 377-386.

<sup>10</sup> Garcia-Olmo D et al. World J Gastroenterol 2015; 21: 3330-3336.

<sup>11</sup> Panes J et al. Gastroenterology 2018; 154: 1334-1342 e1334.

---

## **Das Engagement von Takeda in der Gastroenterologie**

Weltweit leiden mehr als 70 Millionen Menschen an gastrointestinalen Erkrankungen, die die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen können. Als führender Spezialanbieter in der Gastroenterologie mit über 25 Jahren Erfahrung engagiert sich Takeda für Innovationen in der Medizin und verbessert damit die Gesundheitsversorgung und die Lebensqualität von Patienten weltweit.

So setzt sich Takeda mit innovativen Medikamenten in Therapiegebieten mit hohem medizinischem Bedarf ein, wie z. B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, säurebedingte Magen-Darm-Erkrankungen und Motilitätsstörungen des Gastrointestinaltrakts. Wir forschen intensiv nach Lösungen im Bereich Zöliakie und Lebererkrankungen und unterstützen aktiv den wissenschaftlichen Fortschritt bei Mikrobiom-Therapien.

Uns verbindet ein gemeinsamer Antrieb. Von unserem Engagement im Bereich der Forschung über den kontinuierlichen Dialog unserer Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter weltweit mit Ärzten und Fachpersonal bis zur Entwicklung innovativer Patientenangebote – alles dient einem Ziel: Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen zu helfen und ihnen ein möglichst beschwerdefreies Leben zu ermöglichen.

## **Über Takeda**

Takeda ist ein forschungsgetriebenes globales Unternehmen mit Schwerpunkt im pharmazeutischen Bereich. Als größter 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 Therapiefelder Onkologie, Gastroenterologie, Erkrankungen des zentralen Nervensystems und Impfstoffe. Takeda betreibt seine Forschung sowohl in eigenen Zentren als auch mit externen Experten – mit dem Anspruch, zu den führenden Innovations-Partnern in der Branche gezählt zu werden. Neue innovative Produkte, insbesondere in der Onkologie und Gastroenterologie, sowie unsere Präsenz in den aufstrebenden Märkten befördern das Wachstum von Takeda.

Takeda Deutschland steuert von Berlin aus die Aktivitäten für den deutschen Markt, ergänzt durch weitere administrative Funktionen in Konstanz. Als Teil eines globalen Produktionsnetzwerkes betreibt Takeda in Deutschland Produktionsstätten im brandenburgischen Oranienburg sowie in Singen. Insgesamt sind mehr als 2.000 Mitarbeiter für Takeda in Deutschland tätig. Zusätzliche Informationen unter [www.takeda.de](http://www.takeda.de).

---

## **Kontakt**

Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG  
Unternehmenskommunikation  
Tel. +49 30 206277-150  
[pr@takeda.de](mailto:pr@takeda.de)

Diese Pressemitteilung enthält Hintergrundinformationen unseres Hauses für die Fachpresse zu Teilaspekten einer umfassenden, breiten Berichterstattung der Fachpresse über chronisch-entzündliche Darmerkrankungen sowie neuen Entwicklungen in der Forschung. Sie soll eine eigene Befassung der Fachpresse mit diesem wichtigen Thema im Rahmen einer unabhängigen Berichterstattung erleichtern und ist nicht zur unveränderten Übernahme bestimmt.