

# BEST OF Real-World- und neue Phase-3-Studiendaten zu Alofisel® aus aller Welt

Ausgewählte Highlights 2021/2022 zur allogenen Stammzelltherapie bei komplexen perianalen Crohn-Fisteln

## *Europa – Real-World-Daten*

**Der Einfluss von perianalen Fisteln bei Morbus Crohn auf die Lebensqualität: Ergebnisse einer in Europa durchgeführten Patientenbefragung**

Spinelli A et al. Abstract & Poster P435, ECCO 2021

## *Spanien – Real-World-Daten*

**Therapie von komplexen perianalen Crohn-Fisteln mit Darvadstrocel: Real-life-Erfahrungen an einem Behandlungszentrum**

Borrueal N et al. Abstract & Poster P297, ECCO 2022

## *Europaweit – Real-World-Daten*

**INSPIRE: 6-Monats-Zwischenanalyse des INSPIRE-Registers zu Effektivität und Sicherheit von Darvadstrocel bei Patienten mit komplexen perianalen Crohn-Fisteln im Real-World-Setting**

Zmora O et al. Abstract & Poster P603, ECCO 2022

## *Japan – Phase-3-Studie*

**Allogene, mesenchymale, aus Fettgewebe gewonnene Stammzellen (Darvadstrocel) bei japanischen Patienten mit Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln**

Watanabe K et al. Abstract & Poster P351, ECCO 2022

## Europa – Real-World-Daten

# Der Einfluss von perianalen Fisteln bei Morbus Crohn auf die Lebensqualität: Ergebnisse einer in Europa durchgeführten Patientenbefragung

Spinelli A et al. Abstract & Poster P435, ECCO 2021<sup>1</sup>

## Hintergrund

Perianale Fisteln (PAF) bei Morbus Crohn (MC) können die soziale Leistungsfähigkeit, die sexuelle Funktion, Freizeitaktivitäten und die Lebensqualität (QoL) der Patienten beeinträchtigen. Vor diesem Hintergrund führte die **European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA)\*** in Kollaboration mit Takeda eine große **Umfrage mit Selbsteinschätzung bei MC-Patienten mit und ohne PAF/komplexe PAF (CPAF)** durch, um die Auswirkungen dieser Fisteln auf die Lebensqualität zu untersuchen.

## Patienten und Methoden

Die anonyme Umfrage erfolgte in 11 Sprachen auf der EFCCA-Website und den Websites der nationalen Patientenverbände für CED (vom 15. Juli bis 31. Dezember 2019). Der von Patientenvertretern und medizinischen Experten entwickelte Fragebogen umfasste 46 Fragen zu Diagnose, Symptomen und Lebensqualität einschließlich enger Beziehungen, Sozialleben, sexueller Aktivität und Arbeitsleben.

## Ergebnisse

### Patienten-Charakteristika und Symptomatik

- **820 Personen aus 33 Ländern** weltweit nahmen an der Umfrage teil. Das mediane Alter der Patienten lag bei 40,08 Jahren ( $\pm 11,9$ ), 67,2 % waren weiblich.

- 37,9 % der Teilnehmer befanden sich in einem aktiven MC-Erkrankungsstadium. Über zwei Drittel der Patienten waren bereits mehr als 6 Jahre von MC betroffen.
- 64,9 % (532/820) der befragten Patienten mit MC litten an perianalen Fisteln, die bei über der Hälfte (51,1 %) komplexer Natur waren.

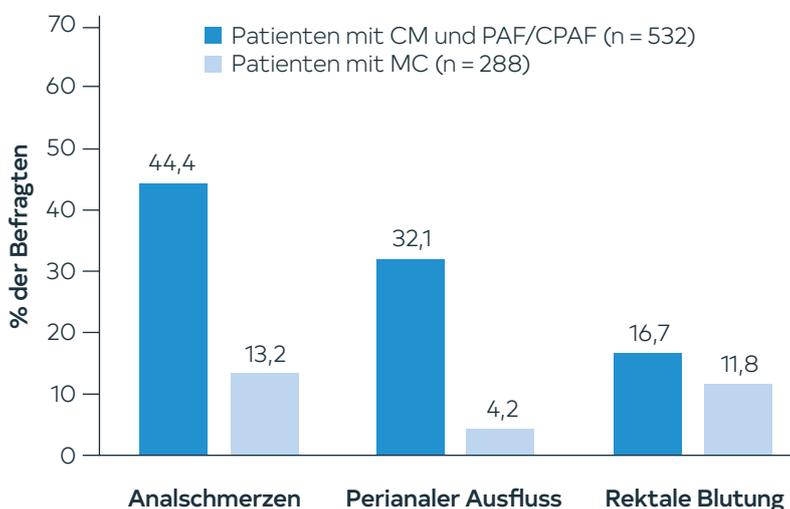
### Lebensqualität und Beziehungen

MC-Patienten mit PAF berichteten über eine **stärkere Beeinträchtigung** ihrer gesamten Lebensqualität im Vergleich zu MC-Patienten ohne PAF.

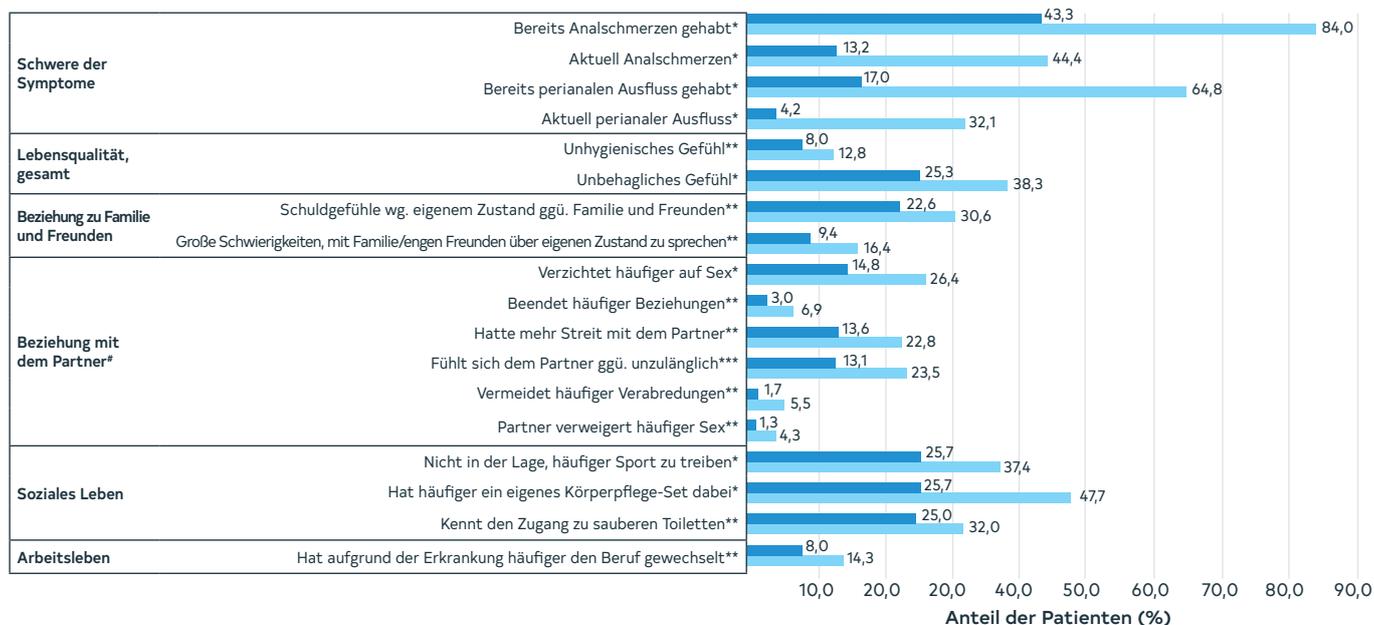
- Sie sind z. B. häufiger von Analschmerzen (44,4 % mit PAF vs. 13,2 % ohne PAF), perianalem Ausfluss (32,1 % vs. 4,2 %) und rektalen Blutungen (16,7 % vs. 11,8 %) betroffen (**Abb. 1**).
- 37,4 % der MC-Patienten mit PAF konnten **keinen Sport treiben** (vs. 25,7 %), 26,4 % **vermieden Sex** (vs. 14,8 %), 6,9 % **beendeten Beziehungen** (vs. 3,0 %), 5,5 % **gingen Verabredungen aus dem Weg** (vs. 1,7 %) und 14,3 % **wechselten den Beruf** wegen ihrer Erkrankung (vs. 8,0 %) (**Abb. 2**).

Zudem zeigte die Umfrage, dass sich MC-Patienten mit PAF wegen ihres Zustandes gegenüber Familie und Freunden **unhygienischer, unangenehmer und schuldiger** fühlten als MC-Patienten ohne PAF.

\* Die EFCCA ist eine Dachorganisation, die 45 nationale Morbus-Crohn- und Colitis-ulcerosa-Patientenverbände vertritt.  
CED = chronisch-entzündliche Darmerkrankungen



**Abb. 1:** Symptome bei MC-Patienten mit und ohne PAF/CPAF (mod. nach Spinelli A et al. 2021<sup>1</sup>). Anzahl der Befragten: 820; die Grafik beinhaltet den Anteil der Patienten, die derzeitige Symptome angegeben haben. MC = Morbus Crohn; PAF = perianale Fistel; CPAF = komplexe perianale Fistel.



■ Patienten mit Morbus Crohn (n = 288)    ■ Patienten mit Morbus Crohn und perianalen Fisteln oder komplexen perianalen Fisteln (n = 532)  
 \*p < 0,001; \*\*p < 0,05; \*\*\*p = 0,001; #Die Werte für die Beziehung zum Partner basieren dann auf Vorhandensein (n = 421) oder Nicht-Vorhandensein (n = 236) eines Partners; die Abbildung beinhaltet die relevantesten Punkte aus der Umfrage.

**Abb. 2:** Einfluss von perianalen Fisteln bei Patienten mit Morbus Crohn auf Lebensqualität und Beziehungen (mod. nach Spinelli A et al. 2021).

## Fazit der Autoren

Aus Sicht der Patienten haben perianale Fisteln und komplexe perianale Fisteln bei Morbus Crohn schwerwiegende Auswirkungen auf die allgemeine Lebensqualität, die sozialen und sexuellen Beziehungen und das Arbeitsleben. Diese Ergebnisse sind wichtig, wenn es darum geht, die Behandlungsstrategie und die Patientenbetreuung multidisziplinär auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten abzustimmen.

Spanien – Real-World-Daten

# Therapie von komplexen perianalen Crohn-Fisteln mit Darvadstrocel: Real-life-Erfahrungen an einem Behandlungszentrum

Borrue N et al. Abstract P297, ECCO 2022<sup>2</sup>

## Hintergrund

Komplexe perianale Fisteln bei Patienten mit Morbus Crohn (MC) stellen eine **therapeutische Herausforderung** dar, da schätzungsweise die Hälfte der Patienten trotz Behandlung mit Biologika kein ausreichendes Therapieansprechen erreicht. Für die allogene, mesenchymale Stammzelltherapie Darvad-

strocel konnte gezeigt werden, dass sie eine innovative Behandlungsoption für MC-Patienten mit komplexen perianalen Fisteln ist, die unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben.<sup>3</sup>

## Patienten und Methoden<sup>2</sup>

- Die spanische monozentrische **prospektive Kohortenstudie** untersuchte die Effektivität der Darvadstrocel-Behandlung bei MC-Patienten mit komplexen perianalen Fisteln im Real-life-Setting. Jeder Patient wurde zulassungskonform<sup>3</sup> mit 120 Mio. Stammzellen Darvadstrocel behandelt.
- Ansprechen auf die Behandlung war definiert als kombinierte Remission<sup>†</sup> entsprechend der Kriterien der Zulassungsstudie ADMIRE-CD<sup>4</sup>.

## Ergebnisse

### Patienten- und Fistel-Charakteristika<sup>2</sup>

- 12 Patienten** (10 Männer, 2 Frauen) mit komplexen perianalen Crohn-Fisteln wurden zwischen Juli 2020 und Februar 2022 mit Darvadstrocel behandelt.
- Alle Fisteln waren komplex, 5 mit einem Gang, 2 mit verzweigtem Gang, 5 mit doppeltem Gang; die Fisteln lagen transsphinktär (7), intersphinktär (1), supralevätär (1), suprasphinktär (1) sowie extrasphinktär (2).
- Alle Patienten befanden sich in Bezug auf die lumenale MC-Erkrankung in klinischer Remission. In Bezug auf die perianale Erkrankung waren alle Patienten refraktär gegenüber Anti-TNF-Therapien, 7/12 Patienten auch gegenüber Ustekinumab.

- Die Patienten wiesen im Mittel 5,7 (1 – 16) perianale Voroperationen auf, meist handelte es sich um Kürettage und Legen oder Ersatz einer Faden-drainage. 1 Patient war in 2014 im Rahmen der ADMIRE-CD-Studie bereits einmal mit Darvadstrocel behandelt worden.

### Effektivität<sup>5</sup>

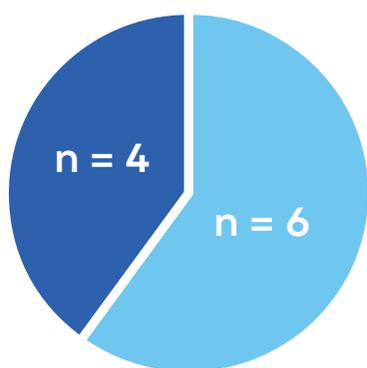
- 60 % (6/10)** der Patienten mit **6-Monats-Follow-up** erreichten eine **kombinierte Remission<sup>†</sup>** (Abb. 3).
- 3 von 5** Patienten mit einem **12-Monats-Follow-up** erreichten eine **kombinierte Remission** (Abb. 3).

### Sicherheit<sup>2</sup>

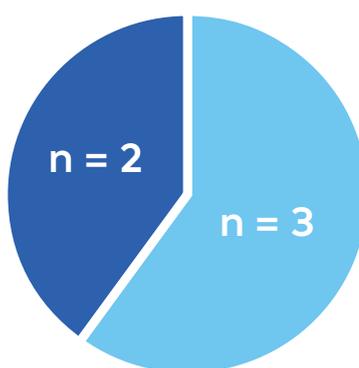
Es wurden keine relevanten unerwünschten Ereignisse beobachtet. Bei 2 Patienten entwickelte sich in der unmittelbaren postoperativen Phase ein Abszess, der sich von selbst entleerte und ohne Rezidiv abheilte.

<sup>†</sup> Kombinierte Remission: klinische Beurteilung des Verschlusses aller behandelten externen Öffnungen mit Ausfluss bei Baseline und die Abwesenheit von Ansammlungen > 2 cm der behandelten Fistel im MRT<sup>2</sup>

6 Monate nach Darvadstrocel-Anwendung (n = 10)



12 Monate nach Darvadstrocel-Anwendung (n = 5)



■ keine kombinierte Remission      ■ kombinierte Remission

**Abb. 3:** Kombinierte Remission 6 Monate bzw. 12 Monate nach Darvadstrocel-Anwendung (mod. nach Borrueel N et al. 2022. Poster P297<sup>5</sup>).



## Fazit der Autoren

In der realen klinischen Praxis kann die Behandlung mit Darvadstrocel eine effektive und sichere Therapieoption für Patienten mit Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln sein, die auf eine Biologika-Behandlung nicht angesprochen haben.<sup>2</sup>

## Europa – Real-World-Daten

# INSPIRE: 6-Monats-Zwischenanalyse des INSPIRE-Registers zu Effektivität und Sicherheit von Darvadstrocel bei Patienten mit komplexen perianalen Crohn-Fisteln im Real-World-Setting

Zmora O et al. Abstract P603, ECCO 2022<sup>6</sup>

## Hintergrund & Ziele

Das INSPIRE-Register ist die erste multizentrische nicht-interventionelle, prospektive Beobachtungsstudie zu Effektivität und Sicherheit der allogenen Stammzelltherapie Darvadstrocel bei komplexen perianalen Crohn-Fisteln über einen Zeitraum von bis zu 36 Monaten nach der Anwendung. Eine erste Zwischenanalyse der klinischen Effektivität und der Sicherheitsdaten aus INSPIRE bei Patienten mit einer 6-monatigen Nachbeobachtung wurde auf der ECCO 2022 vorgestellt.

## Patienten und Methoden

Im Register werden zwei Kohorten ausgewertet:

- **All-treated (AT)-Kohorte:** alle Patienten mit Anwendung von  $\geq 1$  Vial Darvadstrocel und abgeschlossenem Follow-up 6 Monate nach Behandlung.
- **Treated-per-protocol (PP)-Kohorte:** alle Patienten mit Darvadstrocel-Anwendung entsprechend der Protokollvorgaben.

Effektivitätseindpunkte waren **klinisches Ansprechen** (Verschluss von  $\geq 50$  % aller behandelten externen, zu Studienbeginn sezernierenden Fistelöff-

nungen, beurteilt unter sanftem Fingerdruck) und **klinische Remission** (Verschluss aller behandelten externen Fistelöffnungen, die zu Studienbeginn sezernierten, beurteilt unter sanftem Fingerdruck).

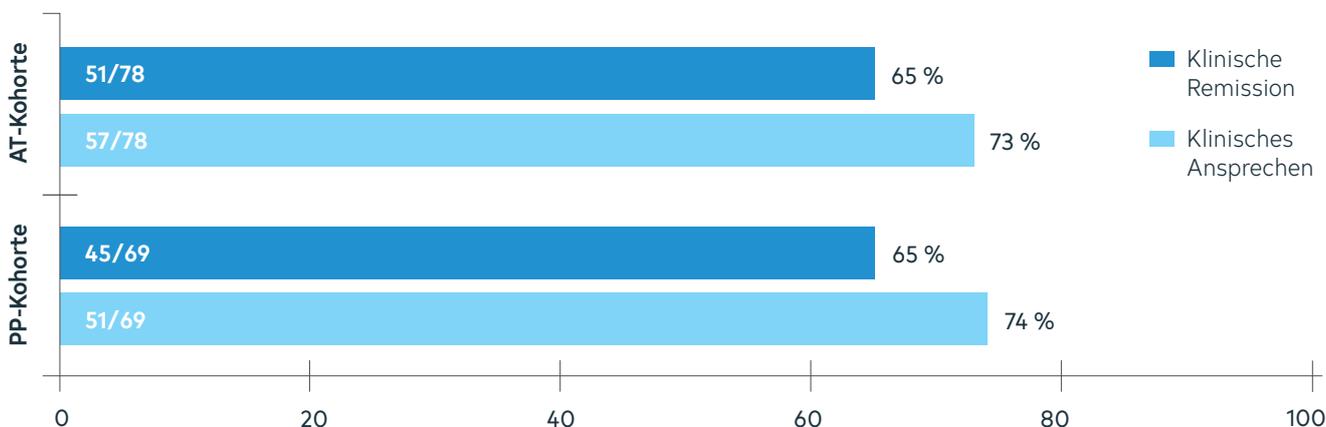
## Ergebnisse der ersten Zwischenanalyse

**225 Patienten** im Register erfüllten die Einschlusskriterien (Stand 09/2021):

- AT-Kohorte: 205/225 Patienten.
- PP-Kohorte: 176/205 Patienten der AT-Kohorte.

### Effektivität

- 92 Patienten (der AT-Kohorte) und 69 Patienten (der PP-Kohorte) hatten zum Analysezeitpunkt eine abgeschlossene Nachuntersuchung 6 Monate nach Behandlung.
- Davon lag bei 85 % (78/92 der AT-Kohorte) und bei 100 % (69/69 der PP-Kohorte) ein vollständiger Datensatz zu allen klinischen Outcomes vor, die untersucht werden sollen.
- **73 % (57/78)** der AT-Kohorte und **74 % (51/69)** der PP-Kohorte zeigten ein **klinisches Ansprechen (Abb. 4)**.
- **65 % (51/78)** der AT-Kohorte und **65 % (45/69)** der PP-Kohorte waren in **klinischer Remission (Abb. 4)**.



**Abb. 4:** Klinische Remission und klinisches Ansprechen (mod. nach Zmora O et al. 2022<sup>6</sup>). Klinisches Ansprechen: Verschluss von  $\geq 50$  % aller behandelten externen, zu Studienbeginn sezernierenden Fistelöffnungen, beurteilt unter sanftem Fingerdruck. Klinische Remission: Verschluss aller behandelten externen Fistelöffnungen, die zu Studienbeginn sezernierten, beurteilt unter sanftem Fingerdruck. AT = all treated; PP = treated per protocol.

### Sicherheit (AT-Kohorte)

- Die meisten unerwünschten Ereignisse (UE) waren mild (61% [25/41]) oder moderat (53,7% [22/41]) und wurden als nicht behandlungsbezogen beurteilt. 9,3% (19/205) der Patienten hatten mit  $\geq 1$  schwerwiegendes UE (SUE). Die meisten SUE wurden als nicht behandlungsbezogen beurteilt (73,7% [14/19]).
- 1 UE von speziellem Interesse wurde berichtet, das aber als nicht behandlungsbezogen beurteilt wurde (Tumorigenität: Lymphknotenmetastasen bei Brustkrebs).
- Es wurden keine ektopischen Gewebeneubildungen und keine Todesfälle berichtet.

Anzahl Patienten (n)	All-treated-Kohorte (n = 205)	Per-protocol-Kohorte (n = 176)
Gesamtzahl der Fisteln, N	292	239
Zeit zwischen Entscheidung, die Fistel zu behandeln, und dem Beginn der Therapie, Monate		
Anzahl Fisteln, N	236	192
Mittelwert (SD)	43,39 (55,71)	45,43 (58,96)
Fistelanatomie		
1 externe Fistelöffnung, n (%)	281 (96,2)	231 (96,7)
Externe Öffnung mit Sezernierung zu Baseline (bei sanftem Fingerdruck oder spontan), n (%)	183 (89,3)	158 (89,8)
Chirurgische Vorbehandlung		
Seton-Drainage, n (%)	257/288 (89,2)	220/241 (91,3)
Keine vorherige chirurgische Maßnahmen, n (%)	25/288 (8,7)	18/241 (7,5)

**Tab. 1:** Baseline-Charakteristika der Fisteln (Auswahl) (mod. und gekürzt nach Zmora O et al. 2022<sup>6</sup>).  
SD = Standardabweichung.



### Fazit der Autoren

Die Daten dieser Zwischenanalyse stimmen hinsichtlich Effektivität und Sicherheit mit denen der ADMIRE-CD-Studie<sup>7</sup> überein. Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte die geringe Zahl an Patienten berücksichtigt werden. Zukünftige Analysen mit einer größeren Anzahl an Patienten und einem längeren Nachbeobachtungszeitraum sind noch ausstehend.

## Japan – Phase-3-Studie

# Allogene, mesenchymale, aus Fettgewebe gewonnene Stammzellen (Darvadstrocel) bei japanischen Patienten mit Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln

Watanabe K et al. Abstract P351, ECCO 2022<sup>8</sup>

### Hintergrund

In Europa wurden seit 2018 Patienten mit komplexen perianalen Crohn-Fisteln sowohl in der Zulassungsstudie<sup>4,7</sup> als auch in der klinischen Praxis<sup>9,10</sup> mit der allogenen, mesenchymalen Stammzelltherapie Darvadstrocel behandelt. Bislang war es nicht klar, ob Darvadstrocel auch bei anderen Ethnien wirksam und sicher ist. Dies ist von Interesse, da vor allem in

Asien perianale Komplikationen bei Morbus Crohn, einschließlich perianaler Fisteln, häufiger vorkommen.

### Patienten und Methoden<sup>8</sup>

- In die multizentrische, **unkontrollierte, einarmige, open label Phase-3-Studie** wurden erwachsene **japanische Patienten** mit nicht-aktivem/gering-aktivem luminalen Morbus Crohn und therapiere-

fraktären komplexen perianalen Crohn-Fisteln eingeschlossen. Es durften  $\leq 2$  interne und  $\leq 3$  externe Fistelöffnungen bestehen.

- **Primärer Endpunkt** war eine **kombinierte Remission<sup>†</sup>** in Woche 24. Sekundäre Endpunkte waren u. a. klinische Remission<sup>§</sup> und Ansprechen<sup>\*\*</sup>, jeweils in Woche 24 und 52. Die Follow-up-Untersuchungen erfolgten 24 und 52 Wochen nach der einmaligen Darvadstrocel-Applikation.

## Ergebnisse

Fistelöffnungen zur Baseline	Anzahl Patienten N = 22
1 interne und 1 externe	3
1 interne und 2 externe	11
1 interne und 3 externe	2
2 interne und 2 externe	3
2 interne und 3 externe	3

**Tab. 2:** Fistel-Topographie zur Baseline (mod. nach Watanabe K et al. 2022. Poster P351<sup>11</sup>).

### Patienten- und Fistel-Charakteristika<sup>11</sup>

- **22 Patienten** (14 Männer, 8 Frauen) mit komplexen perianalen Crohn-Fisteln wurden eingeschlossen. Sie waren im Mittel 36,4 Jahre alt, ihre Crohn-Erkrankung bestand im Mittel seit 11,3 Jahren.

### Wirksamkeit<sup>8</sup>

- **Kombinierte Remission: 59,1 %** (13/22) in Woche 24 und **68,2 %** (15/22) in Woche 52.
- **Klinische Remission: 59,1 %** (13/22) in Woche 24 und **72,7 %** (16/22) in Woche 52.
- **Ansprechen: 81,8 %** (18/22) in Woche 24 und **90,9 %** (20/22) in Woche 52.

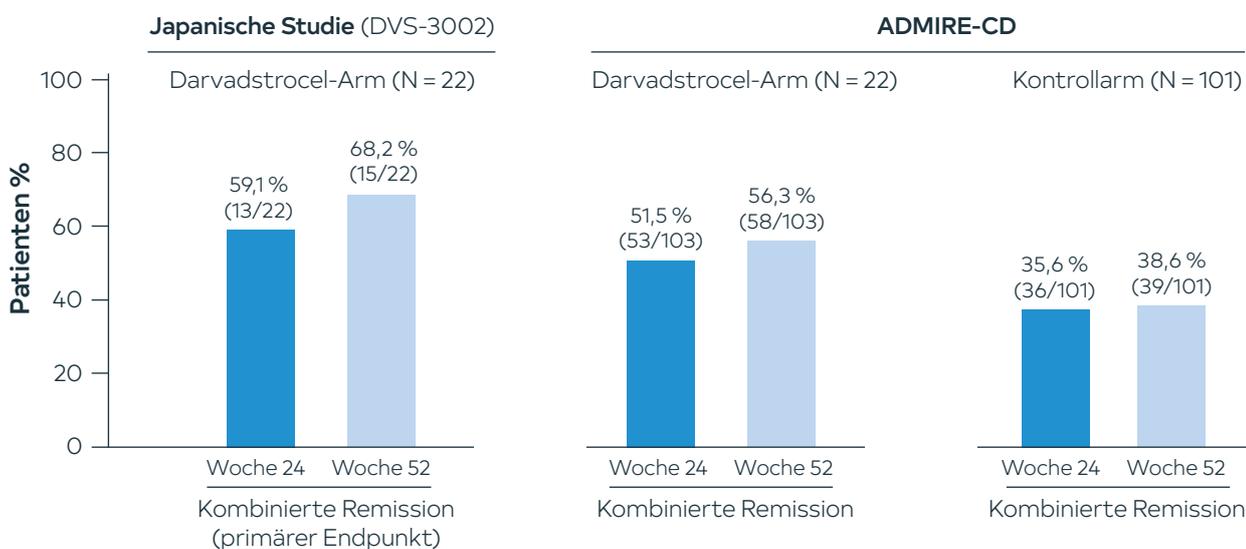
### Sicherheit<sup>8</sup>

Bis Woche 52 traten bei 20/22 Patienten unerwünschte Ereignisse (UE) auf, bei 18/22 waren sie leicht oder moderat. Die häufigsten UE waren Proktalgie (6/22), Nasopharyngitis (5/22) und Analfistel (4/22). Es gab keine Todesfälle und keine Studienabbrüche aufgrund von UE.

<sup>†</sup> Kombinierte Remission: klinisch bestätigter Verschluss aller behandelten externen Öffnungen und die Abwesenheit von Ansammlungen  $> 2$  cm im MRT<sup>8</sup>

<sup>§</sup> Klinische Remission: klinisch bestätigter Verschluss aller behandelten externen Öffnungen<sup>8</sup>

<sup>\*\*</sup> Ansprechen: klinisch bestätigter Verschluss von  $\geq 50$  % der behandelten externen Öffnungen<sup>8</sup>



**Abb. 5:** Kombinierte Remission in Woche 24 und Woche 52 in der japanischen Studie (DVS-3002)<sup>8</sup> und in ADMIRE-CD<sup>7</sup> (mod. nach Watanabe K et al. 2022<sup>8</sup> und Panés J et al. 2018<sup>7</sup>).

Dargestellte Daten der modified-intention-to-treat-Population (beide Studien). Das Design der japanischen Studie entsprach dem Studiendesign von ADMIRE-CD, mit nur wenigen lokalen Adaptionen.



## Fazit der Autoren

52 Wochen nach der Darvadstrocel-Anwendung wurde bei 68 % (15/22) der Patienten mit komplexen perianalen Crohn-Fisteln ein vollständiger Fistelverschluss und bei 90 % (20/22) ein partieller Verschluss bestätigt. Diese Ergebnisse aus Japan stimmen mit der zulassungsrelevanten Studie ADMIRE-CD<sup>7</sup> und mit Real-World-Fallserien<sup>9,10</sup> aus Europa überein. Zudem wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt.<sup>8</sup>

## Referenzen

- 1 Spinelli A et al. J Crohns Colitis 2021; 15 (S1): i436-i437. Abstract und Poster P435
- 2 Borrueal N et al. J Crohns Colitis 2022; 16 (S1): i326-327. Abstract P297
- 3 Fachinformation Alofisel®, Stand: November 2020
- 4 Panés J et al. Lancet 2016; 388(10051): 1281-1290
- 5 Borrueal N et al. J Crohns Colitis 2022; 16 (S1): i326-327. Poster P297
- 6 Zmora O et al. J Crohns Colitis 2022; 16 (S1): i536-i537. Abstract und Poster P603
- 7 Panés J et al. Gastroenterology 2018; 154: 1334-1342 e1334
- 8 Watanabe K et al. J Crohns Colitis 2022; 16 (S1): i363. Abstract P351
- 9 Cabalzar-Wondberg D et al. Colorectal Dis 2021; 23:1444-1450
- 10 Schwandner O. World J Gastroenterol 2021; 27(24): 3643-3653
- 11 Watanabe K et al. J Crohns Colitis 2022; 16 (S1): i363. Poster P351

### Alofisel® 5 Millionen Zellen/ml Injektionssuspension

**Wirkstoff:** Darvadstrocel. **Zusammensetzung:** Dieses Arzneimittel enthält Zellen menschlicher Herkunft. Jede Durchstechflasche enthält eine Suspension aus 30 Millionen Zellen (eASC) in 6 ml Lösung, was einer Konzentration von 5 Millionen Zellen/ml entspricht. **Sonstige Bestandteile:** Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) (enthält Aminosäuren, Vitamine, Salze und Kohlenhydrate). Humanalbumin. **Anwendungsgebiete:** Alofisel ist zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nicht-aktivem/gering-aktivem luminalen Morbus Crohn indiziert, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben. Alofisel sollte nur nach der Vorbereitung der Fistel angewandt werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen das Arzneimittel, gegen Rinderserum oder gegen einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** *Häufig:* Analabszess, Prokt-algie\*, Analfistel, eingriffsbedingte Schmerzen\* (\*Reaktionen auf die Vorbereitung, die bis zu sieben Tage nach der Reinigung der Fistel zur Verabreichung der Behandlung auftraten). **Wechselwirkungen sowie weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. **EU-Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma A/S, Vallensbaek Strand, Dänemark **Kontaktadresse d. Pharm. Unternehmens in Deutschland:** Takeda GmbH, Byk-Gulden-Straße 2, 78467 Konstanz, Tel.: 0800 8253325, medinfoEMEA@takeda.com  
Stand: 11/2020

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.