



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alofisel 5 × 10⁶ Zellen/ml Injektionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Bei Alofisel (Darvadstrocel) handelt es sich um expandierte, humane, allogene, mesenchymale, adulte Stammzellen, die aus Fettgewebe (*expanded adipose stem cells*, eASC) gewonnen wurden.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält 30 × 10⁶ Zellen (eASC) in 6 ml Dispersion, was einer Konzentration von 5 × 10⁶ Zellen/ml entspricht.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionsdispersion (Injektion).

Die Zelldispersion kann sich am Boden der Durchstechflasche abgesetzt und einen Bodensatz gebildet haben. Nach vorsichtiger Resuspension ist das Produkt eine weiße bis gelbliche homogene Dispersion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 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 Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Alofisel sollte nur von Fachärzten verabreicht werden, die in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen erfahren sind, für die Alofisel indiziert ist.

Dosierung

Eine Einzeldosis Darvadstrocel besteht aus 120 × 10⁶ Zellen, die in 4 Durchstechflaschen geliefert werden. Jede Durchstechflasche enthält 30 × 10⁶ Zellen in einer 6 ml Dispersion. Der gesamte Inhalt der 4 Durchstechflaschen muss zur Behandlung von bis zu zwei internen und bis zu drei externen Fistelöffnungen verabreicht werden. Das bedeutet, dass mit einer Dosis von 120 × 10⁶ Zellen die Möglichkeit besteht, bis zu drei Fistelgänge mit Fistelöffnungen im Perianalbereich zu behandeln.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von wiederholten Verabreichungen von Alofisel sind nicht untersucht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Datenlage zur Anwendung von Darvadstrocel bei älteren Patienten ist beschränkt. Angesichts der zellbasierten Beschaffenheit von Darvadstrocel und seiner lokalen Anwendungsart ist nicht zu erwar-

ten, dass das Nutzen-Risiko-Profil von Darvadstrocel bei älteren Patienten von dem abweicht, welches bei nicht-älteren Patienten beobachtet wurde. Daher ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Daten zur Anwendung von Darvadstrocel bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung liegen nicht vor. Angesichts der zellbasierten Beschaffenheit von Darvadstrocel und seiner lokalen Anwendungsart ist nicht zu erwarten, dass das Nutzen-Risiko-Profil von Darvadstrocel bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung von dem abweicht, welches bei Patienten ohne Leberfunktionsstörung beobachtet wurde. Daher ist bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Daten zur Anwendung von Darvadstrocel bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung liegen nicht vor. Angesichts der zellbasierten Beschaffenheit von Darvadstrocel und seiner lokalen Anwendungsart ist nicht zu erwarten, dass das Nutzen-Risiko-Profil von Darvadstrocel bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung von dem abweicht, welches bei Patienten ohne Nierenfunktionsstörung beobachtet wurde. Daher ist bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Darvadstrocel bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren wurde noch nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Periläsionale Anwendung

Zur Injektion in das Gewebe des Fistelgangs in einem Operationsumfeld unter Anästhesie (Allgemein- oder Regionalanästhesie [siehe Abschnitt 4.4]) wie im Folgenden beschrieben.

Gemäß den Behandlungsstandards für das Management von komplexen perianalen Fisteln ist vor der Behandlung eine Charakterisierung der Fisteln des Patienten erforderlich. Es wird empfohlen, mindestens 2 bis 3 Wochen vor dem Anwendungstag einen vorbereitenden Eingriff (unter Anästhesie) vorzunehmen, um die Fistelanatomie (Anzahl der vorhandenen Fisteln und Fistelöffnungen), die Topographie (Ausmaß und Verhältnis zum Sphinkter und anderen Beckenmuskeln), die potenziell damit verbundenen Komplikationen (z. B. Abszesse) und den Grad der lokalen mukosalen Erkrankung (leicht oder inaktiv) zu untersuchen. Eine gründliche Ausschabung aller Fistelgänge insbesondere im Bereich der internen Fistelöffnungen, mit einer Metallkürette wird empfohlen. Im Falle eines Abszesses sind eine Inzision und eine Drainage notwendig; ggf. sollte gemäß der routinemäßigen chirurgischen Verfahren eine Seton-Einlage vorgenommen werden. Vor der Terminierung der Anwendung von Alofisel muss der Chirurg sicherstellen, dass keine Abszesse vorliegen.

Unmittelbar vor der Anwendung von Alofisel sollten die Fistelgänge wie folgt vorbereitet werden:

- Etwaige Seton-Einlagen müssen entfernt werden.
- Bestimmen Sie die Lage der internen Fistelöffnungen. Hierzu wird empfohlen, eine 9 mg/ml (0,9%ige) Kochsalzlösung durch die externen Fistelöffnungen zu injizieren, bis diese aus den internen Fistelöffnungen austritt. Die Injektion von anderen Substanzen durch die Fistelgänge, wie Wasserstoffperoxid, Methylenblau, Jodlösungen oder hypertone Glucoselösungen, ist nicht erlaubt, da diese Substanzen die Lebensfähigkeit der zu injizierenden Zellen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).
- Nehmen Sie mit Hilfe einer Metallkürette eine gründliche Ausschabung (Kürettage) aller Fistelgänge vor, insbesondere im Bereich der internen Fistelöffnungen.
- Vernähen Sie die internen Fistelöffnungen, um diese zu schließen.

Nach der Vorbereitung der Fistelgänge sollte Alofisel gemäß der folgenden zwei Schritte angewendet werden:

1. Vorbereitung

- Das Haltbarkeitsdatum von Alofisel sollte nochmals bestätigt werden; anschließend sollten die Durchstechflaschen aus der äußeren Verpackung herausgenommen werden.
- Resuspendieren Sie die Zellen durch leichtes Klopfen gegen den Boden der Durchstechflaschen, bis eine homogene Dispersion vorliegt; vermeiden Sie dabei eine Bläschenbildung. Jede Durchstechflasche sollte sofort nach der Resuspension verwendet werden, um eine erneute Sedimentierung der Zellen zu vermeiden.
- Entfernen Sie die Verschlusskappe von der Durchstechflasche. Drehen Sie die Durchstechflasche vorsichtig auf den Kopf und ziehen Sie den Inhalt in einer Spritze mit einer herkömmlichen Nadel, die nicht dünner als 22G sein darf, vorsichtig auf (siehe Abschnitt 4.4).
- Ersetzen Sie die Nadel durch eine längere Nadel, die auch nicht dünner als 22G sein darf, um damit die beabsichtigten Injektionsstellen erreichen zu können. Eine Nadel wie zum Beispiel zur Spinalanästhesie mit einer Länge von ungefähr 90 mm ist erforderlich.
- Wiederholen Sie die Schritte (b), (c) und (d) jeweils nacheinander für jede Durchstechflasche, nachdem die Zellen aus einer Durchstechflasche injiziert worden sind.

2. Injektion

Zwei der Durchstechflaschen sollten für die internen Fistelöffnungen und die anderen zwei für die Injektion entlang der Wände der Fistelgänge (durch die externen Fistelöffnungen) verwendet werden. Führen Sie nach dem Einstich der Nadelspitze in die beabsichtigte Injektionsstelle eine leichte Aspiration durch, um eine intravasculäre Verabreichung zu vermeiden.

- Injektion rund um die internen Fistelöffnungen der Fistelgänge: Führen Sie die Nadel durch den Anus ein und gehen Sie folgendermaßen vor:
 - Bei einer einzelnen internen Fistelöffnung injizieren Sie den Inhalt jeder der zwei

Durchstechflaschen (nacheinander) in kleinen Depotgaben in das Gewebe, das die einzelne interne Fistelöffnung umgibt.

- Bei zwei internen Fistelöffnungen injizieren Sie den Inhalt der ersten der zwei Durchstechflaschen in kleinen Depotgaben in das umliegende Gewebe einer der internen Fistelöffnungen. Injizieren Sie danach den Inhalt der zweiten Durchstechflasche in das umliegende Gewebe der zweiten internen Fistelöffnung in Form von kleinen Depotgaben.

b) Injektion entlang der Wände der Fistelgänge: Führen Sie die Nadel durch die externen Fistelöffnungen ein und aus dem Inneren des Fistellumens:

- Bei einer einzelnen externen Fistelöffnung injizieren Sie den jeweiligen Inhalt der übrigen zwei Durchstechflaschen separat in Form von kleinen Depotgaben der Zelldispersion oberflächlich in die Gewebewände entlang der Länge der Fistelgänge.
- Bei zwei oder drei externen Fistelöffnungen injizieren Sie den Inhalt der übrigen zwei Durchstechflaschen in gleichen Anteilen entlang der dazugehörigen Gänge. Die Injektion entlang der Wände der Fistelgänge sollte auf Basis des während der Fistelcharakterisierung erlangten Wissens über die Anatomie und Topologie der Fistelgänge durchgeführt werden. Stellen Sie sicher, dass die Zellen nicht in das Lumen der Fistelgänge injiziert werden, um einen Verlust von Zellen zu vermeiden.

Massieren Sie den Bereich um die externen Fistelöffnungen herum sanft 20–30 Sekunden lang und decken Sie die externen Fistelöffnungen mit einem sterilen Verband ab.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Rindereserum oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Es müssen die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit zellbasierter Arzneimittel für neuartige Therapien eingehalten werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, sind die Bezeichnung des angewendeten Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Arzneimittels aufzubewahren.

Allgemein

Alofisel kann Spuren von Gentamicin oder Benzylpenicillin und Streptomycin enthalten. Dies sollte bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen diese Antibiotikaklassen berücksichtigt werden.

Eine Lokalanästhesie wird aufgrund der unbekanntenen Auswirkungen der Lokalanästhetika auf die injizierten Zellen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Injektion einer anderen Substanz als Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) (z. B. Wasserstoffperoxid, Methylenblau, Jodlösungen oder hypertonen Glucoselösungen)

(siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.5) in die Fistelgänge ist vor, während oder nach der Injektion von Alofisel nicht erlaubt, da diese die Lebensfähigkeit der Zellen und damit die Wirksamkeit der Behandlung beeinträchtigen könnte.

Alofisel darf nicht mit einer Nadel verabreicht werden, die dünner als 22G ist. Kleinere Nadelgrößen können die Zellen bei der Injektion schädigen und die Lebensfähigkeit der Zellen gefährden und damit die Wirksamkeit der Behandlung beeinträchtigen.

Übertragung eines Infektionserregers

Da Alofisel ein lebendes Stammzellentherapeutikum ist, kann es nicht sterilisiert werden; es besteht die Gefahr einer Übertragung von Infektionserregern, auch wenn die Gefahr als gering angesehen und im Herstellungsprozess kontrolliert wird. Angehörige der Gesundheitsberufe, die Darvadstrocel verabreichen, müssen daher die Patienten nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln

Reaktionen auf die Vorbereitung

Die Vorbereitung von Fisteln wurde mit Proktalgie und eingriffsbedingten Schmerzen (siehe Abschnitt 4.8) in Zusammenhang gebracht.

Spende von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Patienten, die mit Alofisel behandelt werden, dürfen kein Blut, keine Organe, keine Gewebe und keine Zellen für eine Transplantation spenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine *in-vivo* Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. *In-vitro* Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen haben gezeigt, dass die Lebensfähigkeit der Zellen und die immunmodulatorische Funktion von Alofisel durch das Vorhandensein klinisch relevanter Konzentrationen gebräuchlicher Therapien für Morbus Crohn (Infliximab, Methotrexat und Azathioprin) nicht beeinträchtigt wird. Die Injektion von anderen Substanzen als Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) (z. B. Wasserstoffperoxid, Methylenblau, Jodlösungen oder hypertonen Glucoselösungen) (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4) durch die Fistelgänge und die Verwendung von Lokalanästhesien werden aufgrund der unbekanntenen Auswirkung auf die injizierten Zellen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Darvadstrocel bei schwangeren Frauen vor.

Tierstudien zur reproduktiven Toxizität liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Darvadstrocel wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen

Alter, die kein Verhütungsmittel benutzen, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Darvadstrocel in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Alofisel verzichtet werden soll / die Behandlung mit Alofisel zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Darvadstrocel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Auf der Grundlage von Daten aus klinischen Studien und nach der Markteinführung waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen Analabszess, Proktalgie und Analfistel, wobei die am häufigsten gemeldeten schwerwiegenden Nebenwirkungen Analabszess und Analfistel waren.

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung von Nebenwirkungen basiert auf klinischen Studien und nach dem Inverkehrbringen gemachten Erfahrungen und wird nach Systemorganklassen dargestellt.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen aus klinischen Studien ist wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3.

Beschreibung der o. g. Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in der multizentrischen, pivotalen klinischen Studie ADMIRE-CD festgestellt.

Analabszess

Bis Woche 52 entwickelten 20 (19,4%) bzw. 14 (13,7%) Patienten in der Alofisel- bzw. der Kontrollgruppe 21 bzw. 19 Analabszesse, von denen 4 bzw. 5 in den jeweiligen Gruppen (3,9% der Patienten in beiden Gruppen) von schwerer Intensität waren. Behandlungsbedingte Analabszesse wurden bei 8 (7,8%) bzw. 9 (8,8%) Patienten in der Alofisel- bzw. in der Kontrollgruppe gemeldet. Bis Woche 104 entwickelten 15 (14,6%) bzw. 8 (7,8%) Patienten in der Alofisel- bzw. der Kontrollgruppe 15 bzw. 9 schwerwiegende Analabszesse.



Tabelle 1. Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Analabszess*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Proktalgie*, †
	Häufig	Analfistel*
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Eingriffsbedingte Schmerzen†

*Wurde auch nach dem Inverkehrbringen beobachtet

†Reaktionen auf die Vorbereitung, die bis zu sieben Tage nach der Vorbereitung der Fistel vor Verabreichung der Behandlung auftraten.

Proktalgie

Bis Woche 52 entwickelten 15 (14,6%) bzw. 12 (11,8%) Patienten in der Alofisel- bzw. der Kontrollgruppe 20 bzw. 17 Proktalgien, wobei keine dieser Proktalgien in einer der Gruppen bis Woche 104 schwerwiegend war. Behandlungsbedingte Proktalgien wurden bei 5 (4,9%) bzw. 8 (7,8%) Patienten in der Alofisel- bzw. in der Kontrollgruppe gemeldet. In der Alofisel-Gruppe gab es keine Patienten mit Proktalgie von schwerer Intensität, jedoch bei 3,9% der Patienten (4 Proktalgien) in der Kontrollgruppe.

Analfistel

Bis Woche 52 entwickelten 11 (10,7%) bzw. 8 (7,8%) Patienten in der Alofisel- bzw. der Kontrollgruppe 12 bzw. 8 Analfisteln, von denen keine von schwerer Intensität waren. Behandlungsbedingte Analfisteln wurden bei 3 (2,9%) bzw. 3 (2,9%) Patienten in der Alofisel- bzw. in der Kontrollgruppe gemeldet. Bis Woche 104 entwickelten 5 Patienten (4,9%) bzw. 1 Patient (< 1,0%) in der Alofisel- bzw. der Kontrollgruppe 5 bzw. 1 schwerwiegende Analfistel(n).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen--Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zur Überdosierung von Alofisel vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, andere Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AX08.

Wirkmechanismus

Darvadstrocel enthält expandierte Stammzellen aus Fettgewebe (eASC), die an den Stellen der Entzündung immunmodulatorische und antiinflammatorische Wirkungen zeigen.

Analfisteln treten typischerweise als Gänge auf, die das Intestinalumen und die die perianale Hautoberfläche durchdringen. Sie sind durch lokale Entzündungen charakterisiert, die durch bakterielle Infektionen und Stuhlkontamination verschlimmert werden. Im entzündeten Bereich kommt es zum Eindringen von aktivierten Lymphozyten und einer lokalen Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen.

Inflammatorische Zytokine, insbesondere IFN- γ , die durch aktivierte Immunzellen (d.h. Lymphozyten) freigesetzt werden, aktivieren die eASC. Sobald sie aktiviert sind, beeinträchtigen die eASC die Proliferation von aktivierten Lymphozyten und reduzieren die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen. Diese immunregulierende Aktivität reduziert die Entzündung, wodurch eine Heilung des Gewebes rund um den Fistelgang ermöglicht werden kann.

Pharmakodynamische Wirkungen

In der ADMIRE-CD-Studie wiesen 63/103 der mit eASC behandelten Patienten Spender-spezifische Antikörper (donor-specific antibodies, DSA) in der Baseline in Woche 12 auf. In Woche 12 wiesen 23/63 (36%) eine Antikörperproduktion gegen die Spenderzellen auf. Von den Patienten mit DSA in Woche 12 wiesen 7/23 (30%) in Woche 52 keine DSA mehr auf. Das Ausbleiben einer *de novo* DSA-Produktion wurde zwischen Woche 12 und Woche 52 beobachtet. Es wurde keine Abhängigkeit zwischen DSA-Ergebnis und Sicherheit oder Wirksamkeit bei der getesteten Teilpopulation bis Woche 52 gesehen.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Alofisel wurde in der ADMIRE-CD-Studie beurteilt. Diese war

eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Alofisel bei der Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei Patienten mit Morbus Crohn.

Insgesamt wurden 212 Patienten in einem Verhältnis von 1 : 1 randomisiert; 205 Patienten erhielten eine lokale Injektion mit entweder Darvadstrocel 120 x 10⁶ Zellen oder Placebo. Bei Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen auf Antibiotika, Immunsuppressiva oder TNF-Blocker sollte eine Drainage der komplexen perianalen Fisteln erfolgen. Eine begleitende Anwendung von konstanten Dosen von Immunsuppressiva (18% der Patienten) oder TNF-Blockern (33%) oder von beidem (28%) war während der Studie erlaubt.

Der primäre Endpunkt war die kombinierte Remission in Woche 24 nach Erhalt der Prüfbehandlung, definiert als klinischer Verschluss aller behandelten Fisteln (Abwesenheit von Flüssigkeitsaustritt trotz leichten Drucks mit dem Finger) und Abwesenheit von Flüssigkeitsansammlungen (> 2 cm), bestätigt durch ein verblindetes zentrales MRT. Als wichtigste sekundäre Endpunkte wurden klinische Remission (klinischer Verschluss aller behandelten Fisteln) und Ansprechen (klinischer Verschluss von mindestens 50% aller behandelten Fisteln) in Woche 24 definiert. Zusätzlich wurde eine Langzeitnacheobachtung bis Woche 52 durchgeführt.

Siehe Tabelle unten.

Die Ergebnisse der wichtigsten sekundären Endpunkte zeigen, dass der Anteil der Patienten mit einer klinischen Remission in Woche 24 in der Alofisel-Gruppe 55% und in der Kontrollgruppe 42% (p = 0,052) betrug. Die entsprechenden Zahlen für das Ansprechen waren 69% bzw. 55% (p = 0,039). Der Anteil der Patienten mit einer klinischen Remission in Woche 52 lag bei 59% in der Alofisel-Gruppe und bei 41% in der Kontrollgruppe (p = 0,012). Die entsprechenden Zahlen für das Ansprechen waren 66% bzw. 55% (p = 0,114). Bei einer beschränkten Anzahl von Patienten, die bis Woche 104 nachverfolgt wurden, lag die klinische Remission in Woche 104 bei 56% in der Alofisel-Gruppe und bei 40% in der Kontrollgruppe. In der Alofisel-Gruppe betrug die Anzahl der Patienten, die in Woche 24 eine kombinierte Remission aufwiesen und anschließend bis Woche 52 einen Analabszess/eine Analfistel entwickelten, 2,9% (3/103), wohingegen die Anzahl der Patienten, die in Woche 24 keine kombinierte Remission aufwiesen und anschließend bis Woche 52 einen

	Alofisel-Gruppe (Alofisel + Standard- behandlung*) n = 103	Kontrollgruppe (Placebo + Standard- behandlung*) n = 102	p-Wert
Kombinierte Remission in Woche 24 (% Patienten)	52	35	0,019
Kombinierte Remission in Woche 52 (% Patienten)	56	38	0,009

*Einschließlich Drainage des Abszesses, Einsetzen/Entfernen eines Setons, Kürettage, Vernähen von internen Fistelöffnungen und medikamentöse Therapien.

Analabszess/eine Analfistel entwickelten, 9,7 % (10/103) betrug.

In der Kontrollgruppe betrug die Anzahl der Patienten, die in Woche 24 eine kombinierte Remission aufwiesen und anschließend bis Woche 52 einen Analabszess/eine Analfistel entwickelten, 4,9 % (5/102), wohingegen die Anzahl der Patienten, die in Woche 24 keine kombinierte Remission aufwiesen und anschließend bis Woche 52 einen Analabszess/eine Analfistel entwickelten, 2,9 % (3/102) betrug.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Alofisel eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Analfisteln gewährt (*siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen*).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Beschaffenheit und vorgesehene klinische Anwendung von Darvadstrocel sind derart, dass herkömmliche Studien zur Pharmakokinetik (Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination) nicht anwendbar sind.

Es wurden Biodistributionsstudien mit präklinischen Modellen durchgeführt, die das Ziel hatten, die Persistenz der eASC an der Injektionsstelle und deren mögliche Wanderung in andere Gewebe oder Organsysteme zu beurteilen. Nach der perianalen und intrarektalen Injektion von humanen eASC bei athymischen Ratten waren Zellen im Rektum und Jejunum an der Injektionsstelle mindestens 14 Tage vorhanden und nach 3 Monaten nicht mehr nachweisbar. Die eASC konnten in keinem der nach 3 Monaten oder 6 Monaten analysierten Gewebe mehr nachgewiesen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien zur reproduktiven und Entwicklungstoxizität mit Darvadstrocel wurden nicht durchgeführt, da präklinische biologische Verteilungsstudien darauf hindeuteten, dass keine Migration oder Integration von eASC in die Fortpflanzungsorgane nach der Anwendung von eASC über verschiedene Verabreichungswege stattfindet.

Die Wirkung der *ex-vivo* Expansion auf die genetische Stabilität von Zellen wurde *in-vitro* beurteilt und ergab keinen Hinweis auf ein karzinogenes Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) (enthält Aminosäuren, Vitamine, Salze und Kohlenhydrate).
Humanalbumin.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

72 Stunden

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Zwischen 15 °C und 25 °C aufbewahren. Bis zu seiner Anwendung bewahren Sie das Arzneimittel zum Schutz vor Licht und Feuchtigkeit ununterbrochen im Umkarton im Frachtbehältnis auf, um die geforderte Temperatur aufrechtzuerhalten.

Halten Sie das Behältnis von Hitze und direkten Lichtquellen fern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Nicht bestrahlen oder anderweitig sterilisieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Durchstechflasche aus Glas vom Typ I. Jede Durchstechflasche enthält 6 ml einer eASC-Dispersion und ist mit einem Gummistopfen und einer abziehbaren Kappe verschlossen. Die Durchstechflaschen befinden sich in einem Umkarton.

Packungsgröße: 4 Durchstechflaschen.
1 Dosis enthält 4 Durchstechflaschen mit 6 ml (insgesamt 24 ml).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorbereitung vor der Verabreichung

Alofisel darf nicht filtriert werden, und nicht mit einer dünneren Nadel als 22G angewendet werden (*siehe Abschnitt 4.2*).

Direkt vor der Anwendung muss Alofisel durch vorsichtiges Klopfen an den Boden der Durchstechflasche resuspendiert werden bis eine homogene, blasenfreie Dispersion erhalten wird. Für weitere Informationen zum Gebrauch von Alofisel *siehe Abschnitt 4.2*.

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit Alofisel in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft als potenziell infektiöser Abfall zu behandeln und zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1261/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. März 2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Januar 2023

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Telefon: 0800 8253325
Telefax: 0800 8253329
E-Mail: medinfoEMEA@takeda.com

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittelagentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Art.-Nr. 1107103067

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt