

**Takeda en TiGenix kondigen de publicatie in *The Lancet* aan van de 24-week resultaten van de fase 3-ADMIRE-CD-studie, die Cx601 onderzoekt voor de behandeling van complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn**

**Osaka (Japan), en Leuven, 2 augustus 2016, 08:00 CEST** – Takeda Pharmaceutical Company Limited ([TSE: 4502](#)) (“Takeda”) en TiGenix NV (Euronext Brussels: TIG) (“TiGenix”) kondigden vandaag aan dat de 24-week resultaten van de fase 3 ADMIRE-CD-studie, die Cx601 onderzoekt, werden gepubliceerd in *The Lancet*.<sup>1</sup> Cx601 is een suspensie van allogene, uit vetweefsel verkregen stamcellen (eASC), die wordt geïnjecteerd in het letsel voor de behandeling van complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn die geen adequate respons vertoonden op ten minste een conventionele of biologische behandeling.

De ADMIRE-CD-studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie, ontworpen voor het onderzoeken van de doeltreffendheid en veiligheid van een enkele toediening van Cx601 voor de behandeling van complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn. Een significant groter deel van patiënten in de Cx601-groep t.o.v. de placebogroep bereikte het primaire eindpunt van gecombineerde remissie (gedefinieerd als klinische beoordeling van sluiting van alle behandelde externe openingen die drainage vertoonden bij de basislijn, ondanks zachte compressie met de vinger, en afwezigheid van abscessen groter dan 2 cm zoals bevestigd door MRI) in week 24 in de ITT-populatie 53 (50%) op 107 vs. 36 op 105 (34%), respectievelijk (97,5% CI 0,2-30,3;  $p = 0,024$ ) en de mITT-populatie 53 (51%) op 103 vs. 36 (36%) op 101 (0,5-31,2;  $p = 0,021$ ). Deze resultaten werden bevestigd in de per-protocolpopulatie en in bijkomende ondersteunende en gevoeligheidsanalyses. Deze definitie van remissie is strikter dan deze die doorgaans gebruikt worden in klinische onderzoeken naar perianale-fistelsvormende ziekte, aangezien het zowel klinische als radiologische beoordeling door middel van MRI omvat.<sup>2,3</sup> Tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (niet ernstige en ernstige) en stopzettingen vanwege bijwerkingen waren vergelijkbaar tussen de Cx601- en placebogroepen.

Bovendien werd de ernst van de perianale ziekte van Crohn beoordeeld bij de start van de studie en alle daaropvolgende onderzoeksbezoeken door middel van de Perianale ZiekteActiviteitsIndex (Perianal Disease Activity Index, PDAI). In de mITT-populatie was de PDAI-score vergelijkbaar in zowel de Cx601- als de placebogroepen bij de basislijn. De verbetering van PDAI met Cx601 was beduidend groter dan met placebo in week 6, 12 en 18. Bovendien lag de gemiddelde totale PDAI-score in week 24 met Cx601 (4,4) dichtbij de drempel voor inactieve perianale ziekte (PDAI < 4) waarvoor patiënten geen medische en chirurgische behandeling nodig hebben.

De ziekte van Crohn is een chronische inflammatoire aandoening van het maag-darmkanaal die ongeveer 5 miljoen patiënten wereldwijd treft.<sup>4</sup> Mensen die lijden aan de ziekte van Crohn hebben vaak complexe perianale fistels waarvoor er slechts beperkte behandelingsopties zijn. De Europese Commissie erkende de gezondheidsondermijnende aard van de ziekte en het gebrek aan behandelingsopties en verleende Cx601 in 2009 erkenning als weesgeneesmiddel voor de behandeling van complexe perianale fistels bij de ziekte van Crohn. In maart 2016 kondigde TiGenix aan dat het bij het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) een aanvraag indiende voor een vergunning voor het in de handel brengen (MAA) van Cx601. TiGenix kondigde onlangs ook de 52-week gegevens<sup>5</sup> aan die wezen op het potentieel voor doeltreffendheid en veiligheid van een enkele behandeling met Cx601, die wordt aangehouden gedurende een jaar van opvolging.

“We zijn heel trots op de resultaten van dit onderzoek”, vertelde prof. dr. Julián Panés, hoofdcoördinator van de ADMIRE-CD studie en directeur van de afdeling “Inflammatory Bowel Diseases Unit” in de Hospital Clínic van Barcelona. “*The Lancet* is een van de meest erkende en gekende medische tijdschriften in de wereld. We zijn zeer verheugd dat de Cx601-gegevens zijn gekozen door deze prestigieuze publicatie”, ging hij

verder.

Dr. Marie Paule Richard, Chief Medical Officer in TiGenix verklaarde dat, “ons onderzoek is voor zover wij weten het eerste breedschalig, gerandomiseerd, placebogecontroleerd klinisch onderzoek dat klinische beoordeling van fistelsluitingen samen met MRI-beoordeling van de afwezigheid van abscessen gebruikt, zoals aanbevolen door de richtlijnen van de European Crohn's and Colitis Organization.”<sup>6</sup>

De voorbije maand heeft TiGenix een licentieovereenkomst aangegaan met Takeda, een wereldwijde leider in gastro-enterologie, waardoor Takeda de exclusieve rechten heeft verworven om Cx601 buiten de Verenigde Staten te ontwikkelen en op de markt te brengen voor complexe perianale fistels bij de ziekte van Crohn. Op basis van de gegevens uit dit fase 3-hoofdonderzoek in Europa heeft TiGenix in het eerste kwartaal van 2016 een aanvraag voor een vergunning voor het in de markt brengen ingediend bij het EMA, en een beslissing van het EMA kan verwacht worden in 2017.” Als deze vergunning voor het in de handel brengen in de Europese Economische Ruimte wordt toegekend, zal Takeda de houder van deze vergunning worden en verantwoordelijk zijn voor alle commercialiserings- en regelgevende activiteiten.

Een fase 3-hoofdonderzoek van Cx601 voor de behandeling van complexe perianale fistels in de Verenigde Staten zal naar verwachting in 2017 van start gaan. In de VS is TiGenix van plan om een aanvraag in te dienen voor een versnelde toewijzing (fast track designation) vanwege de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA), wat het ontwikkelings- en dossierindieningsproces zou vergemakkelijken en versnellen.

#### **Over Takeda**

*Takeda Pharmaceutical Company Limited (TSE: 4502) is een internationaal, R&D-gericht farmaceutisch bedrijf dat ernaar streeft om patiënten een betere gezondheid en een mooiere toekomst te bieden door wetenschap te vertalen in levensveranderende geneesmiddelen. Takeda focust haar onderzoeksinspanningen op de therapeutische gebieden oncologie, gastro-enterologie en centraal zenuwstelsel. Het heeft ook specifieke ontwikkelingsprogramma's voor cardiovasculaire aandoeningen evenals kandidaat-vaccins in vergevorderd stadium. Takeda voert zowel intern als met partners R&D uit om toonaangevend te blijven op het vlak van innovatie. Nieuwe innovatieve producten, vooral met betrekking tot oncologie, centraal zenuwstelsel en gastro-enterologie, evenals de aanwezigheid op groeimarkten, voeden de groei van Takeda. Meer dan 30.000 werknemers van Takeda zetten zich in om de levenskwaliteit van patiënten te verhogen en zijn actief met onze partners in de gezondheidszorg in meer dan 70 landen. Voor meer informatie, ga naar <http://www.takeda.com/news>.*

#### **Het engagement van Takeda tegenover gastro-enterologie**

*Takeda is toonaangevend op het vlak van gastro-enterologie. Met een expertise van meer dan 25 jaar blijft de toewijding van het bedrijf t.o.v. innovatie verder evolueren en een blijvende impact hebben. ENTYVIO® (vedolizumab) demonstreert de globale moge-lijkheden van Takeda en de expansie in de gespecialiseerde zorgmarkt voor gastro-enterologie en biologische geneesmiddelen. ENTYVIO, dat specifiek ontworpen en ont-wikkeld werd voor het maag-darmkanaal, werd geïntroduceerd in 2014 voor de behan-deling van volwassenen met matige tot ernstige colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. TAKECAB® (vonoprazan fumarate) is de kalium-concurrerende zuurremmer van Takeda en werd geïntroduceerd in 2015 in Japan. Takeda commercialiseert ook het motiliteit agens AMITIZA® (lubiprostone), dat oorspronkelijk geïntroduceerd werd in 2006 voor de behandeling van chronische idiopathische constipatie, en daarna goedkeuring verkreeg voor het behandelen van het prikkelbaredarmsyndroom met constipatie en opioïd-geïnduceerde obstipatie. Voorafgaand aan deze opmerkelijke introducties, realiseerde Takeda gastro-enterologische doorbraken inzake protonpompremmers vanaf de jaren 1990 met lansoprazole. Dankzij gespecialiseerde en strategische in-house ontwikkeling, externe partnerships, in-licensing en acquisities heeft Takeda momenteel een aantal veelbelovende GI-middelen in een vroeg stadium in ontwikkeling en blijft het zich inzetten om innovatieve, therapeutische opties te leveren voor patiënten met gastro-intestinale en leveraandoeningen.*

### **Over TiGenix**

TiGenix NV (Euronext Brussel: TIG) is een geavanceerd biofarmaceutisch bedrijf dat zich toespitst op de ontwikkeling en de commercialisering van nieuwe therapieën op basis van haar eigendomsrechtelijk beschermde platformen van allogene, of van donors afkomstige, geëxpandeerde stamcellen. Twee producten uit het uit vetweefsel afgeleide stamceltechnologieplatform zijn momenteel in klinische ontwikkeling. Cx601 is in fase III voor de behandeling van complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn. Cx611 heeft een fase I-studie afgerond om het te testen bij sepsis en een fase I-/II-studie bij reumatoïde artritis. Op 31 juli 2015 ging de overname van Coretherapix door TiGenix van kracht. Het voornaamste cellulaire product van Coretherapix, AlloCSC-01, is momenteel in een fase II klinisch onderzoek naar acuut myocardinfarct (AMI). Daarnaast wordt de tweede productkandidaat uit het op hartstamcellen gebaseerde platform dat via Coretherapix werd overgenomen, AlloCSC-02, ontwikkeld voor een chronische indicatie. Op 4 juli 2016 zijn wij een licentieovereenkomst aangegaan met Takeda, een groot farmaceutisch bedrijf dat actief is in gastro-enterologie, waardoor Takeda de exclusieve rechten heeft verworven om Cx601 buiten de Verenigde Staten op de markt te brengen voor complexe perianale fistels. TiGenix heeft haar hoofdzetel in Leuven en heeft vestigingen in Madrid (Spanje). Voor meer informatie, ga naar <http://www.tigenix.com/>.

### **Over Cx601**

Cx601 is een suspensie van allogene geëxpandeerde, van adipose afgeleide stamcellen (expanded adipose stem cells, eASC) die lokaal wordt geïnjecteerd. Cx601 is een experimenteel middel dat wordt ontwikkeld voor de behandeling van complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn die geen resultaten vertoonden bij conventionele behandeling zoals antibiotica, immunosuppressiva of anti-TNF-behandeling. De ziekte van Crohn is een chronische ontstekingsziekte van de darmen en patiënten kunnen lijden aan complexe perianale fistels waarvoor momenteel geen effectieve behandeling bestaat. In 2009 verleende de Europese Commissie erkenning aan Cx601 als weesgeneesmiddel voor de behandeling van anale fistels. Het erkende daarmee de gezondheidsondermijnende aard van de ziekte en het gebrek aan behandelingsopties. Op basis van positieve fase 2-resultaten heeft TiGenix wetenschappelijk advies gezocht bij het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA) voor de verdere ontwikkeling van Cx601. TiGenix heeft vervolgens een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek gestart in Europa en Israël dat is opgezet om te voldoen aan de eisen die door het EMA zijn gesteld. 'Madrid Network', een organisatie binnen het autonome gebied van Madrid die bedrijven helpt om te groeien door middel van geavanceerde technische innovatie, heeft een zachte lening verstrekt om te helpen bij het financieren van dit fase 3-onderzoek. Het programma wordt gefinancierd door de staatssecretaris voor onderzoek, ontwikkeling en innovatie (Ministerie van Economische Zaken en Concurrentievermogen) in het kader van het INNTEGRA-plan. Het primair eindpunt van het onderzoek was gecombineerde remissie, die gedefinieerd was als de klinische beoordeling na 24 weken van het afsluiten van alle behandelde externe openingen die bij de uitgangswaarde drainage vertoonden ondanks voorzichtige compressie met een vinger, en geen collecties van > 2 cm, bevestigd door MRI. In de resultaten na 24 weken van het fase 3-onderzoek die in augustus 2015 werden gemeld, bereikte Cx601 statistisch significante superioriteit ( $p < 0,025$ ) voor het primair eindpunt met 49,5% gecombineerde remissie na 24 weken vergeleken met 34,3% in de placebogroep van de ITT-populatie. Deze resultaten komen overeen met een relatief risico van 1,44. Dit betekent dat patiënten die Cx601 ontvangen een 44% grotere kans hadden om gecombineerde remissie te bereiken dan de patiënten die een placebo kregen. Werkzaamheidsresultaten waren robuust en consistent in alle statistische groepen. Bijwerkingen (zowel ernstig als niet ernstig) die tijdens de behandeling optraden en stopzetting als gevolg van bijwerkingen waren vergelijkbaar tussen Cx601- en placebogroepen. Het fase 3-onderzoek heeft een opvolgingsanalyse bij 52 weken na de behandeling afgerond. Op basis van de positieve fase 3-onderzoeksresultaten na 24 weken heeft TiGenix in het begin van 2016 een vergunningaanvraag (Marketing Authorisation Application) bij het EMA ingediend. TiGenix bereidt zich voor om Cx601 te ontwikkelen in de V.S. na in 2015 een overeenkomst te hebben bereikt met de FDA (Food and Drug Administration [Amerikaanse inspectie voor voedings- en geneesmiddelen]) door een speciale protocolbeoordeling (Special Protocol Assessment, SPA). Op 4 juli 2016 sloot TiGenix een licentieovereenkomst af met Takeda, een farmaceutisch bedrijf met een leiderspositie op het vlak van gastro-enterologie, waarbij Takeda een exclusief recht verwierf om Cx601 voor complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn buiten de V.S. op de markt te brengen.

###

## CONTACTEN:

### Voor TiGenix:

Claudia D'Augusta  
Chief Financial Officer  
[claudia.daugusta@tigenix.com](mailto:claudia.daugusta@tigenix.com)  
+34 91 804 92 64

### Voor Takeda:

Tsuyoshi Tada  
Media in Japan  
[tsuyoshi.tada@takeda.com](mailto:tsuyoshi.tada@takeda.com)  
+81 33 278 2417

Elissa Johnsen  
Media buiten Japan  
[elissa.johnsen@takeda.com](mailto:elissa.johnsen@takeda.com)  
+1 224 554 3185

## Referenties

1. Panés P, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *The Lancet* [online]. Published online July 29, 2016, available at [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31203-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31203-X).
2. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876–85.
3. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398–405.
4. World IBD Day. Home. Published online July 29, 2016, available at <http://www.worldibdday.org/index.html>.
5. TiGenix Press Release. TiGenix announces positive 52-week Phase III results of Cx601 in complex perianal fistulas in Crohn's disease patients. Published online July 29, 2016, available at <http://bit.ly/2aA7DJr>.
6. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 63-101.