

Takeda en TiGenix rapporteren nieuwe gegevens die de aanhoudende remissie op lange termijn aantonen van Cx601 bij de behandeling van complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn

Resultaten na 52 weken van het fase 3 ADMIRE-CD-onderzoek voorgesteld tijdens het 12^{de} congres van de Europese organisatie voor de ziekte van Crohn en colitis (European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO)

Osaka, Japan, 17 februari 2017 en Leuven, België, 17 februari 2017, 9:01 CET – Takeda Pharmaceutical Company Limited (TSE: 4502) (“Takeda”) en TiGenix NV (Euronext Brussel en Nasdaq: TIG) (“TiGenix”) hebben vandaag nieuwe gegevens aangekondigd uit het fase 3 ADMIRE-CD klinisch onderzoek, die aantonen dat het kandidaatgeneesmiddel Cx601, een suspensie van allogene uit vetweefsel verkregen stamcellen (*allogeneic adipose-derived stem cells*, eASC), leidt tot aangehouden remissie op lange termijn bij de behandeling van refractaire complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn over een periode van 52 weken.¹ De resultaten werden voorgesteld tijdens het 12^{de} congres van de Europese organisatie voor de ziekte van Crohn en colitis (ECCO).

De ADMIRE-CD-studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie, ontworpen voor het onderzoeken van de doeltreffendheid en veiligheid van het kandidaatgeneesmiddel Cx601 voor de behandeling van complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn.² Patiënten werden gerandomiseerd naar één enkele toediening van Cx601-cellen of een placebo (controle), beide toegediend bovenop de zorgstandaard. Een significant groter percentage van de patiënten in de Cx601-groep ten opzichte van de controlegroep bereikte een klinische en radiologische gecombineerde remissie* (56,3% en 38,6%; p=0,010), en klinische remissie (59,2% en 41,6%; p=0,013) in week 52 in de gewijzigde intentie-tot-behandelenpopulatie (*modified intention-to-treat population*, mITT).¹ Van deze mITT-patiënten die een gecombineerde remissie vertoonden in week 24, rapporteerde een groter aantal in de Cx601-groep geen herval in week 52 ten opzichte van de controlegroep (75,0% en 55,9%).¹ De aantallen en soorten bijwerkingen die verband hielden met de behandeling (niet-ernstig en ernstig) en stopzettingen omwille van bijwerkingen bleken gelijkaardig te zijn in beide groepen (Cx601: 20,4%; controle: 26,5%).¹

De ziekte van Crohn is een chronische ontstekingsaandoening van het maagdarmkanaal, waaraan vermoedelijk tot 1,6 miljoen mensen in Europa lijden.³ Complexe perianale fistels zijn een complicatie voor mensen die leven met de ziekte van Crohn en er zijn beperkte behandelingsopties. 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 perianale fistels. In maart 2016 kondigde TiGenix aan dat het bij het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA) een aanvraag indiende voor een vergunning voor het in de handel brengen (Marketing Authorization Application, MAA) van Cx601, en men verwacht in 2017 een beslissing door het EMA. Bovendien werd in september 2016 de status van weesgeneesmiddel bekomen van het Zwitserse Geneesmiddelenagentschap (Swissmedic) voor Cx601 voor de zeldzame ziekte van complexe perianale fistels bij de ziekte van Crohn.⁴

* gedefinieerd als de klinische beoordeling van het afsluiten van alle behandelde externe openingen die bij de start drainage vertoonden, ondanks voorzichtige vingercompressie, en geen collecties van > 2 cm, bevestigd door MRI

“De ziekte van Crohn met perianale fistels is moeilijk te behandelen met de huidige beschikbare behandelingen en leidt vaak tot pijn, zwelling, infectie en incontinentie,” zei Dr. Asit Parikh, hoofd van de Gastro-enterologische Therapeutische eenheid van Takeda. “Bestaande behandelingen zijn beperkt en gaan gepaard met—complicaties en falen vaak. Cx601 kan patiënten een alternatieve behandelingsoptie bieden.”

“Deze gegevens benadrukken dat de doeltreffendheid en veiligheid van één enkele toediening van Cx601 bleef aanhouden gedurende één jaar opvolging,” zei Dr. Marie Paule Richard, Chief Medical Officer bij TiGenix. “Het is ook belangrijk te vermelden dat de definitie van gecombineerde remissie, die werd gebruikt in het ADMIRE-CD-onderzoek, met zowel klinische als radiologische beoordelingen met MRI, strikter is dan de criteria die gewoonlijk werden gebruikt in eerdere gerandomiseerde, grote klinische studies van perianale fistels bij de ziekte van Crohn, enkel gebaseerd op klinische beoordeling.”

TiGenix verwacht in 2017 een wereldwijde fase 3 pivotale studie te starten voor de Amerikaanse registratie van Cx601 voor de behandeling van complexe perianale fistels. 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 evaluatieproces in de VS zou vergemakkelijken en versnellen.

Het engagement van Takeda tegenover gastro-enterologie

Takeda is een wereldleider 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 mogelijkheden en de expansie in de gespecialiseerde zorgmarkt voor gastro-enterologie en biologische geneesmiddelen van Takeda. ENTYVIO, dat specifiek ontworpen en ontwikkeld werd voor het maag-darmkanaal, werd geïntroduceerd in 2014 voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. TAKECAB® (vonoprazan fumarate) is de kalium-concurrerende zuurremmers van Takeda en werd geïntroduceerd in 2015 in Japan. Takeda commercialiseert ook het motiliteitsmiddel 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 Takeda Pharmaceutical Company

Takeda Pharmaceutical Company Limited 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 het 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 en gastro-enterologie, evenals de aanwezigheid op groeiemarkten, 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>.

Over TiGenix

TiGenix NV (Euronext Brussel en Nasdaq: TIG) is een geavanceerd biofarmaceutisch bedrijf dat zich toespitst op de ontwikkeling en de commercialisering van innovatieve therapieën op basis van haar eigendomsrechtelijk beschermde platformen van allogene, of van donors afkomstige, geëxpandeerde stamcellen. Twee producten van het uit vetweefsel verkregen stamceltechnologieplatform zijn momenteel in klinische ontwikkeling: Cx601 in fase III voor de behandeling van complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn; Cx611 dat een sepsisprovocatieonderzoek en een fase I-/II-onderzoek bij reumatoïde artritis heeft voltooid. 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 is TiGenix 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).

Over Cx601

Cx601 is een suspensie van allogene geëxpandeerde, uit vetweefsel verkregen 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 onvoldoende respons vertonen op minstens één conventionele of biologische behandeling waaronder 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. Cx601 heeft het primaire eindpunt gehaald in de fase III ADMIRE-CDstudie bij patiënten met de ziekte van Crohn met complexe perianale fistels, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie in Europa en Israël dat is opgezet om te voldoen aan de eisen die door het EMA zijn gesteld. 'Madrid Network' bood een zachte lening aan om te helpen deze fase III studie te financieren, dat werd gesponsord door de Staatssecretaris voor Onderzoek, Ontwikkeling en Innovatie (Ministerie van Economie en Concurrentievermogen) binnen het kader van het INNTEGRA-plan. Het primair eindpunt van de studie 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 ITT-populatie (n=212) bereikte Cx601 statistisch significante superioriteit (p=0,024) voor het primair eindpunt met 50% gecombineerde remissie na 24 weken vergeleken met 34% in de placebogroep. De doeltreffendheidsresultaten waren robuust en consistent in alle statistische populaties. Tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (niet ernstige en ernstige) en stopzettingen vanwege bijwerkingen waren vergelijkbaar tussen de Cx601- en placebogroepen. De resultaten na 24 weken werden gepubliceerd in *The Lancet*, een van de meest gerenommeerde en bekendste medische tijdschriften ter wereld. De fase III studie heeft een opvolgingsanalyse bij 52 weken na de behandeling afgerond, waarbij het aangehouden doeltreffendheids- en veiligheidsprofiel werd bevestigd. Optimale follow-upgegevens toonden aan dat in de ITT-populatie Cx601 belangrijke statistische superioriteit bereikte (p=0,012) met 54% in gecombineerde remissie in week 52 in vergelijking met 37% in de

placebogroep. De gegevens na 52 weken toonden ook een hoger aantal aangehouden sluitingen bij patiënten behandeld met Cx601 en in gecombineerde remissie in week 24 (75,0%), in vergelijking met patiënten in de placebogroep (55,9%). Op basis van de positieve fase III studieresultaten 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 een overeenkomst te hebben bereikt met de FDA (Food and Drug Administration [Amerikaanse inspectie voor voedings- en geneesmiddelen]) door een Special Protocol Assessment (SPA) in 2015. Op 4 juli 2016 heeft TiGenix een licentieovereenkomst ondertekend met Takeda, een groot farmaceutisch bedrijf dat actief is in gastro-enterologie, waardoor Takeda de exclusieve rechten heeft verworven om Cx601 buiten de V.S. op de markt te brengen voor complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn.

###

CONTACTEN:

Voor TiGenix: Claudia D'Augusta

Chief Financial Officer

claudia.daugusta@tigenix.com

+34 91 804 92 64

Voor Takeda:

Tsuyoshi Tada

Media in Japan

tsuyoshi.tada@takeda.com

+81 33 278 2417

Luke Willats

Media outside of Japan

Luke.willats@takeda.com

+41 44 555 1145

Referenties

¹ Panés, J, García-Olmo, D, Van Assche, G, *et al.* Long-term efficacy and safety of Cx601, allogeneic expanded adipose-derived mesenchymal stem cells, for complex perianal fistulas in Crohn's Disease: 52-week results of a phase III randomized controlled trial. ECCO 2017; Barcelona: Abstract OP009.

² Clinicaltrials.gov. Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells for Induction of Remission in Perianal Fistulizing Crohn's Disease (ADMIRE-CD).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01541579?term=cx601&rank=2>. [Accessed February 9, 2017]

³ Burisch, J, Jess, T, Martinato, M, Lakatos, P, on behalf of ECCO – EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013; 7: 322 – 337

⁴ Swissmedic. About us – Collaboration – National collaboration – Patients and Users. Available at <https://www.swissmedic.ch/ueber/01398/01400/03296/index.html?lang=en>. [Accessed February 9, 2017]