

News Release

Mit einer subkutanen Formulierung von Vedolizumab können Patienten mit mäßig bis stark aktiver Colitis ulcerosa eine klinische Remission und Mukosaheilung in Woche 52 erreichen und aufrechterhalten.

Eine zusätzliche Subgruppenanalyse zeigt für die subkutane Formulierung von Vedolizumab im Vergleich zu Placebo signifikant höhere klinische Remissionsraten bei Patienten ohne vorherige Anti-TNF α -Therapie.

Wien, Osaka, 7. November 2018 – Takeda veröffentlichte die Ergebnisse der klinischen Phase-III Studie VISIBLE 1. In der Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der subkutanen (SC) Prüfformulierung des darmselektiven Biologikums Vedolizumab zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit mäßig bis stark aktiver Colitis ulcerosa (CU) untersucht, die in Woche 6 nach einer offenen Induktionsbehandlung mit zwei intravenös (IV) verabreichten Dosen Vedolizumab klinisch ansprachen*. In Woche 52 erreichte ein statistisch signifikanter Anteil der mit Vedolizumab behandelten SC Patienten klinische Remission** im Vergleich zur Placebogruppe (46,2% gegenüber 14,3%; $p < 0,001$). Ein vergleichbarer Anteil an Patienten mit klinischer Remission wurde auch im Referenzarm Vedolizumab IV (42,6%) beobachtet.¹ Diese Ergebnisse wurden bei der diesjährigen United European Gastroenterology (UEG) Week 2018 in Wien, präsentiert.

“Die Ergebnisse von VISIBLE 1 zeigen, dass Patienten mit mäßig bis stark aktiver Colitis ulcerosa mit Hilfe der subkutanen Prüfformulierung von Vedolizumab eine klinische Remission, Mukosaheilung und ein anhaltendes klinisches Ansprechen erreichen und aufrechterhalten können, wenn sie auf eine vorherige intravenöse (IV) Induktionstherapie angesprochen haben. Diese Daten deuten darauf hin, dass die subkutane Formulierung von Vedolizumab ein ähnliches Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil aufweist wie der IV Referenzarm und erweitern unsere Datenbasis für den Einsatz von Vedolizumab bei Colitis ulcerosa,” so Professor William J. Sandborn, Leiter der VISIBLE 1 Studie und Direktor des Inflammatory Bowel Disease Center an der University of California, San Diego.

Vedolizumab SC war dem Placebo-Arm auch bei den zentralen sekundären Endpunkten Mukosaheilung*** (56,6% gegenüber 21,4%; $p < 0,001$) und anhaltendes klinisches Ansprechen[‡] (64,2% gegenüber 28,6%; $p < 0,001$) statistisch überlegen. Bei den Faktoren anhaltende klinische Remission (15,1% gegenüber 5,4%; $p = 0,076$) und steroidfreie klinische Remission (28,9% gegenüber 8,3%; $p = 0,067$) schnitt Vedolizumab SC ebenfalls besser ab als das Placebo, wobei diese Resultate nicht statistisch signifikant sind. Vergleichbare Ergebnisse wurden für diese Endpunkte auch im Vedolizumab IV Referenzarm beobachtet.¹

Eine zusätzlich durchgeführte Subgruppenanalyse zeigte, dass klinische Remissionsraten bei Patienten, die vorher nicht mit Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) Antagonisten behandelt wurden (53,7% gegenüber 18,9%; $p < 0,001$) bzw. nicht auf die Anti-TNF α -Therapie ansprachen (33,3% gegenüber 5,3%; $p = 0,023$) mit Vedolizumab SC signifikant höher waren als bei der Behandlung mit einem Placebo.¹

Unerwünschte Ereignisse, einschließlich schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Infektionen, traten in den Vedolizumab SC und IV Gruppen ähnlich häufig auf. Geringfügige Reaktionen an der Injektionsstelle traten bei 9,4% der Patienten in der Vedolizumab SC Gruppe auf (gegenüber 0 in der Placebogruppe), führten aber in keinem Fall zu einem Therapieabbruch. Der Anteil von Anti-Vedolizumab-Antikörpern (AVAs) war in den Vedolizumab SC und IV Gruppen ähnlich (5,7% bzw. 5,6%).¹

“Diese Ergebnisse sind für Takeda ein wichtiger Meilenstein in unseren Bemühungen, die Bedürfnisse der Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen noch besser zu erfüllen. Wir hoffen, mit der subkutanen Formulierung von Vedolizumab Patienten und Ärzten eine noch größere Auswahl bieten zu können. Die Patientenerfahrung ist für uns sehr wichtig und wir wollen Ärzten daher Behandlungsoptionen zur Verfügung stellen, die auf die individuellen Bedürfnisse und Präferenzen ihrer Patienten zugeschnitten sind, sei es nun intravenös oder subkutan”, so Jeff Bornstein, Executive Medical Director von Takeda.

VISIBLE 1 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Zulassungsstudie im Double-Dummy-Verfahren mit einem Vedolizumab IV Referenzarm. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer SC Prüfformulierung von Vedolizumab zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit mäßig bis stark aktiver Colitis ulcerosa, die in Woche 6 nach einer offenen Induktionsbehandlung mit zwei intravenösen (IV) Dosen Vedolizumab in Woche 0 und 2 klinisch ansprachen. An der Studie nahmen 383 Patienten teil, die vor ihrer Teilnahme auf die Behandlung mit Kortikosteroiden, Immunmodulatoren oder TNF α Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprachen oder eine Unverträglichkeit aufwiesen. Die Patienten, die in Woche 6 klinisch ansprachen ($n = 216$, 56,4%) wurden in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert: Vedolizumab SC 108 mg und Placebo IV ($n = 106$), Vedolizumab IV 300 mg und Placebo SC ($n = 54$) sowie Placebo SC und Placebo IV ($n = 56$). Subkutane Dosen wurden alle zwei Wochen verabreicht, intravenöse Dosen alle acht Wochen.^{1,2}

* Klinisches Ansprechen ist definiert als Verringerung des Gesamt-Mayo-Score um ≥ 3 Punkte und $\geq 30\%$ im Vergleich zum Studienbeginn (Woche 0) bei gleichzeitiger Verringerung des Subscore für rektale Blutungen um ≥ 1 Punkt bzw. ein absoluter Subscore für rektale Blutungen ≤ 1 Punkt.

** Klinische Remission ist definiert als Gesamt-Mayo-Score ≤ 2 Punkte und kein einzelner Subscore > 1 Punkt.

*** Mukosaheilung ist definiert als Mayo endoskopischer Subscore ≤ 1 Punkt.

† Anhaltendes klinisches Ansprechen ist definiert als klinisches Ansprechen in Woche 6 und 52, wobei klinisches Ansprechen definiert ist als Verringerung des Gesamt-Mayo-Score um ≥ 3 Punkte und $\geq 30\%$ im Vergleich zum Studienbeginn (Woche 0) bei gleichzeitiger Verringerung des Subscore für rektale Blutungen um ≥ 1 Punkt bzw. ein absoluter Subscore für rektale Blutungen ≤ 1 Punkt.

†† Anhaltende klinische Remission ist definiert als klinische Remission in Woche 6 und 52.

††† Steroidfreie klinische Remission ist definiert als Anzahl der Patienten mit oraler Einnahme von Kortikosteroiden zu Studienbeginn (Woche 0), welche die orale Einnahme abgebrochen haben und in Woche 52 in klinischer Remission sind. PBO: $n = 24$, VDZ SC: $n = 45$, VDZ IV: $n = 21$.

Das klinische Studienprogramm VISIBLE

Das klinische Studienprogramm VISIBLE dient zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit einer subkutanen (SC) Prüfformulierung von Vedolizumab in der Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit mäßig bis stark aktiver Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC).

VISIBLE umfasst drei Phase-III-Studien mit über 1.000 Patienten: zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien zur Untersuchung, wie viele Teilnehmer mit CU bzw. MC eine klinische Remission in Woche 52 erreichen, und eine offene Verlängerungsstudie zur Bestimmung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Vedolizumab SC bei Patienten, die eine der randomisierten klinischen Studien abgeschlossen haben.^{2,3,4}

Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC) sind zwei der häufigsten chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED).⁵ Sowohl CU als auch MC sind chronische, rezidivierende, remittierende und häufig fortschreitende Entzündungen des Magen-Darm-Trakts.^{6,7} Bei CU ist nur der Dickdarm betroffen, wohingegen bei MC alle Teile des Verdauungstrakts betroffen sein können, vom Mund bis zum Anus.^{8,9} Bei MC kann die gesamte Schichtung der Darmwand entzündet sein, während CU nur die Innenwand des Dickdarms betrifft.⁸ Bei CU treten als Symptome üblicherweise abdominelle Beschwerden und blutig-eitrig Durchfälle auf.^{8,10} Die Symptome von MC sind häufig abdominelle Schmerzen, Durchfall und Gewichtsverlust.⁶ Die Ursache für CU und MC ist nicht vollständig geklärt. Jüngere Forschungen weisen jedoch darauf hin, dass erbliche, genetische und Umweltfaktoren bzw. eine abnormale Immunantwort auf mikrobielle Antigene bei genetisch prädisponierten Personen zu CU oder MC führen können.^{8,11,12}

Über Entyvio® (Vedolizumab)

Vedolizumab ist ein darmselektives Biologikum und als intravenöse (IV) Formulierung zugelassen.¹³ Es handelt sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper, der sich spezifisch gegen das $\alpha_4\beta_7$ -Integrin richtet und dessen Bindung an das intestinale mukosale Addressin-Zelladhäsionsmolekül 1 (MAdCAM-1), nicht jedoch an das vaskuläre Zelladhäsionsmolekül 1 (VCAM-1) hemmt.¹⁴ MAdCAM-1 wird vorrangig auf Blutgefäßen und Lymphknoten des Verdauungstrakts exprimiert.¹⁵ Das $\alpha_4\beta_7$ -Integrin wird auf einer Untergruppe zirkulierender weißer Blutkörperchen exprimiert.¹⁴ Diese Zellen spielen erwiesenermaßen eine Rolle in der Auslösung des Entzündungsprozesses bei Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC).^{14,16,17} Durch die Hemmung des $\alpha_4\beta_7$ -Integrin kann Vedolizumab bestimmte weiße Blutkörperchen daran hindern, in das Darmgewebe einzuwandern.¹⁴

Vedolizumab IV ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mäßig bis schwer aktiver CU und MC zugelassen, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen

Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit dagegen aufweisen. Vedolizumab IV ist in über 60 Ländern zugelassen, unter anderem in den Vereinigten Staaten und der Europäischen Union; die Exposition betrug bisher 200.000 Patientenjahre.¹⁸

Gastroenterologie im Fokus von Takeda

Erkrankungen des Magen-Darmtrakts sind äußerst komplex und können die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigen. Takeda adressiert diesen Bedarf zusammen mit Kooperationspartnern und widmet sich seit über 25 Jahren der Entwicklung von innovativen Arzneimitteln und Patientenprogrammen, um die Lebensqualität der betroffenen Patienten zu verbessern. Ziel von Takeda ist es, die Patienten in der Bewältigung ihrer Krankheit zu unterstützen. Darüber hinaus ist Takeda führend in gastroenterologischen Bereichen mit hohem medizinischen Bedarf, wie z.B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, säurebedingte Erkrankungen und Motilitätsstörungen. Unsere Entwicklungsteams forschen intensiv an Lösungen im Bereich Zöliakie und Lebererkrankungen und unterstützen aktiv den wissenschaftlichen Fortschritt bei Mikrobiom-Therapien.

Über Takeda

Takeda ist ein globales, forschendes Pharmaunternehmen, das in rund 70 Ländern vertreten ist. Die Schwerpunkte des Unternehmens liegen in den Bereichen Onkologie und Gastroenterologie, Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen einschließlich Typ-2-Diabetes, immunologische Erkrankungen, Krankheiten des zentralen Nervensystems und Impfseren.

Seit 1995 steuert Takeda von Wien aus die Aktivitäten für den österreichischen Markt. Als Teil eines globalen Produktionsnetzwerkes betreibt das Unternehmen eine Forschungs- und Produktionsstätte in Linz, welche rund EUR 500 Mio. an jährlichem Umsatz erzielt, von denen 90% für den Export bestimmt sind. Insgesamt sind rund 650 Mitarbeiter für Takeda in Österreich tätig.

Zusätzliche Informationen unter www.takeda.at

Referenzen

- 1 Sandborn WJ, Baert F, Danese S, et al. Subcutaneous vedolizumab as maintenance therapy for ulcerative colitis. Präsentation bei der United European Gastroenterology Week, Wien, Österreich. #LB03.
- 2 Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneously (SC) as maintenance therapy in ulcerative colitis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02611830>. Letzter Zugriff Oktober 2018.
- 3 Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous (SC) as maintenance therapy in Crohn's disease. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02611817>. Letzter Zugriff Oktober 2018.
- 4 Vedolizumab subcutaneous long-term open-label extension study. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02620046>. Letzter Zugriff Oktober 2018.
- 5 Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007;369:1627-1640.
- 6 Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380:1590-1605.
- 7 Torres J, Billioud V, Sachar DB, et al. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1356-1363.
- 8 Ordas I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380:1606-1619.
- 9 Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn's disease: Epidemiology, diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:1088-1103.
- 10 Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126:1518-1532.
- 11 Henckaerts L, Pierik M, Joossens M, et al. Mutations in pattern recognition receptor genes modulate seroreactivity to microbial antigens in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2007;56:1536-1542.
- 12 Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Genes and environment: How will our concepts on the pathophysiology of IBD develop in the future? *Dig Dis*. 2010;28:395-405.
- 13 Entyvio® Summary of Product Characteristics. März 2018.
- 14 Soler D, Chapman T, Yang LL, et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;330:864875.
- 15 Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol*. 1997;151:97-110.
- 16 Eksteen B, Liaskou E, Adams DH. Lymphocyte homing and its roles in the pathogenesis of IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1298-1312.
- 17 Wyant T, Fedyk E, Abhyankar B. An overview of the mechanism of action of the monoclonal antibody vedolizumab. *J Crohns Colitis*. 2016;10:1437-1444.
- 18 Takeda. 2018. Daten auf Datei.
- 19 Entyvio (vedolizumab) Prescribing Information. Februar 2018.

Für Anfragen:

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Astrid Strohmeyer
Brand Manager Entyvio
Astrid.Strohmeyer@takeda.com
Tel. 01/524 40 64-306

Lou Cloos
Corporate Communications
Jean-Lou.Cloos@takeda.com
Tel.01/524 40 64-705