

## Business- en financiële update TiGenix voor het derde kwartaal van 2014

Leuven (BELGIË) – 4 november 2014 – TiGenix NV (Euronext Brussels: TIG), een geavanceerd biofarmaceutisch bedrijf gespecialiseerd in de ontwikkeling en commercialisering van innovatieve behandelingen op basis van zijn interne platform van allogene, geëxpandeerde, van vet afgeleide stamcellen voor ontstekings- en auto-immuunziekten, maakte vandaag zijn business- en financiële update voor het derde kwartaal van 2014 bekend.

### Business highlights

- Cx601: fase III-studie in Europa op schema om klinische resultaten af te leveren in het derde kwartaal van 2015
- Cx601: plan voor pediatrisch onderzoek aanvaard door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA)
- Cx601: Amerikaanse advisory board aangesteld
- Cx611: Fase I-studie bij gezonde vrijwilligers goedgekeurd door Nederlandse regelgevende autoriteit
- Chief Medical Officer en Vice President Medical Affairs and New Product Commercialisation aangesteld

### Financiële highlights

- Liquiditeitspositie van 17,7 miljoen euro

“In het derde kwartaal van dit jaar heeft TiGenix verder gewerkt aan de voorbereiding van zijn meest geavanceerde productkandidaat op marktrijpheid en commercialisering,” zei Eduardo Bravo, CEO van TiGenix. “We hebben de noodzakelijke vaardigheden en ervaring aan het team toegevoegd. We blijven op schema met onze fase III-studie van Cx601 in Europa. We hebben de goedkeuring gekregen voor ons plan voor pediatrisch onderzoek en we zijn erin geslaagd om zes toonaangevende klinische experts in de gastro-enterologie en ontstekingsziekten van de darmen aan te trekken voor onze Amerikaanse Advisory Board in Noord-Amerika. We willen Cx601 zo snel mogelijk naar de meer dan 100.000 patiënten in Europa en de VS brengen, die lijden aan deze ernstige en invaliderende aandoeningen.”

### Businessupdate

Tijdens het derde kwartaal van 2014 is TiGenix blijven focussen op het voltooien van de rekrutering van patiënten voor zijn Europese fase III-studie van Cx601, een lokaal geïnjecteerd stamcelproduct voor de behandeling van complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn. De klinische resultaten worden verwacht in het derde kwartaal van 2015.

In september leverde het Comité Pediatrie van het EMA een gunstig advies af over het plan voor pediatrisch onderzoek (PIP, Paediatric Investigation Plan) voor Cx601. Een aanvaard PIP is een vereiste voor het indienen van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van een nieuw geneesmiddel bij het EMA. Op basis van het sterke ontwikkelingsprogramma voor volwassenen en de gegevens die zullen worden verzameld tijdens de postmarketingfase, zijn we met het Europees Geneesmiddelenbureau een zeer gerichte studie overeengekomen. De studie zal niet van start gaan voor 2020, drie jaar na de verwachte lancering van Cx601 in 2017.

Voor Cx601 in de Verenigde Staten zal TiGenix tegen het eind van het jaar een special protocol assessment (SPA) aanvragen bij de Food and Drug Administration (FDA). Om de optimale inhoud van die aanvraag en de daaropvolgende fase III-studie in de VS te overzien, heeft TiGenix een advisory board van zes toonaangevende klinische experts in de gastro-enterologie en ontstekingsziekten van de darmen in Noord-Amerika aangesteld:

- **Jean-Frederic Colombel, MD**, Professor Geneeskunde en Directeur van het Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust Inflammatory Bowel Disease Center, Icahn School of Medicine, Mount Sinai, New York
- **Brian G. Feagan, MD, FRCPC**, Professor, Faculteiten Geneeskunde (Gastro-enterologie), en Epidemiologie & Biostatistiek, Universiteit van Western Ontario, London, Ontario, Canada; CEO en Senior Scientific Director, Robarts Clinical Trials Inc., Robarts Research Institute
- **Stephen B. Hanauer, MD**, Professor Geneeskunde en Medisch Directeur van het Digestive Health Center, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago
- **William J. Sandborn, MD**, Professor Geneeskunde en Adjunct Professor Chirurgie, Hoofd Gastro-enterologie, en Directeur van het UCSD Inflammatory Bowel Disease Center, Universiteit van California San Diego en UC San Diego Health System, San Diego
- **Bruce Sands, MD, MS**, Hoofd van de Henry D. Janowitz Division of Gastroenterology, Dr. Burrill B. Crohn Professor Geneeskunde, Icahn School of Medicine, Mount Sinai, New York
- **David A. Schwartz, MD, FACP, AGAF**, Professor Geneeskunde en Directeur van het Inflammatory Bowel Disease Center, Vanderbilt University Medical Center, Nashville

Voor Cx611 hebben de Nederlandse regelgevende autoriteit, Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO), en de ethische commissie van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam het opzet van de fase I-studie bij gezonde vrijwilligers die worden gechallenged met een bacterieel endotoxine (lipopolysacharide) goedgekeurd. Het endotoxine lokt een ontstekingsreactie uit, die sepsisachtige klinische symptomen induceert. De studie is een placebogecontroleerde studie met verschillende doses (3 doses) waarin 32 gezonde mannelijke vrijwilligers zullen worden gerandomiseerd in een groep die Cx611 krijgt of een groep die een placebo krijgt, in een verhouding van 3:1. De primaire eindpunten zijn vitale functies en symptomen, laboratoriummetingen en functionele tests van de aangeboren immuniteit. De rekrutering zal naar verwachting starten in het eerste kwartaal van 2015.

Eveneens tijdens het derde kwartaal stelde TiGenix Dr. Marie Paule Richard aan als Chief Medical Officer van het bedrijf, en Dr. Mary Carmen Diez als Vice President Medical Affairs and New Product Commercialisation. Dokters Richard en Diez brengen een rijkdom aan ervaring en vaardigheden mee in domeinen die cruciaal zullen zijn voor het succes van het bedrijf in de nabije toekomst: namelijk het voltooien van de ontwikkeling van Cx601 in Europa en in de VS, het verkrijgen van goedkeuring door de gezondheidsautoriteiten, de voorbereiding van de lancering van het product, en het leiden van de klinische ontwikkeling van Cx611 bij vroege reumatoïde artritis en ernstige sepsis.

## Financiële highlights

Op 30 september 2014 had het bedrijf een liquiditeitspositie (cash, cashequivalenten en vorderingen van "reverse repurchase agreements") van 17,7 miljoen euro. Dit omvat de laatste beschikbare schijf van de Kreos-lening van 2,5 miljoen euro, die tijdens het derde kwartaal werd opgenomen. De gemiddelde maandelijkse cash burn tijdens het derde kwartaal bedroeg 1,3 miljoen euro. Aan dit uitgavetempo verwacht TiGenix over de nodige financiële middelen te beschikken, ten minste totdat de klinische resultaten van de Europese fase III-studie van Cx601 beschikbaar worden in het derde kwartaal van 2015.

## Verwachting

TiGenix verwacht binnen de volgende 12 maanden de volgende stappen te zetten:

- Een contractuele productieorganisatie voor Cx601 in de VS aanstellen en tegen het einde van 2014 de technologieoverdracht starten

- Een aanvraag indienen voor een Special Protocol Assessment voor Cx601 bij de FDA tegen het einde van 2014
- Starten met de rekrutering voor de fase I-studie naar Cx611 bij ernstige sepsis in het eerste kwartaal van 2015 en de resultaten communiceren in het derde kwartaal van 2015
- De klinische resultaten bekendmaken van de Europese fase III-studie van Cx601 bij complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn in het derde kwartaal van 2015
- Starten met de rekrutering van patiënten voor een fase IIb-studie van Cx611 bij vroege reumatoïde artritis in het derde kwartaal van 2015

## Voor meer informatie:

Richard Simpson  
Senior Consultant, Comfi bvba  
T: +32 494 578 278  
[richard@comfi.be](mailto:richard@comfi.be)

## Over Cx601

Cx601 is een suspensie van allogene geëxpandeerde van vetweefsel afgeleide stamcellen (eASC's) die lokaal worden toegediend via een intralesionale injectie. Cx601 wordt ontwikkeld voor de behandeling van perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn. De ziekte van Crohn is een chronische darmontsteking waarbij patiënten complexe perianale fistels kunnen krijgen waarvoor momenteel geen doeltreffende behandeling bestaat. In 2009 werd Cx601 door de Europese Commissie erkend als weesgeneesmiddel voor de behandeling van anale fistels en erkende zo de slopende aard van de ziekte evenals het gebrek aan behandelingsopties. In een fase II klinische studie toonde Cx601 doeltreffendheid na 24 weken voor 56 % van de behandelde fistels, wat twee keer meer is dan de huidige standaard (TNF-remmers). De doeltreffendheid werd gemeten als de volledige sluiting en re-epithelisatie van de fistels die werden behandeld met afwezigheid van drainage. Daarnaast vertoonde 69,2 % van de patiënten een vermindering in het aantal aanvankelijke drainagekanalen. De studie bevestigde ook de veiligheid van het gebruik van allogene stamcellen voor de behandeling van perianale fistels. Op basis van deze resultaten vroeg TiGenix het wetenschappelijk advies van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) over de toekomstige ontwikkeling van Cx601. TiGenix startte daarop met een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studie in Europa en Israël (278 patiënten, 8 landen, 52 centra) ontworpen om te voldoen aan de vereisten opgelegd door de EMA. Deze pivotale studie is bedoeld om de Europese vergunning voor het in de handel brengen te kunnen aanvragen en moet ook als belangrijke ondersteunende studie kunnen dienen voor de goedkeuring in andere gebieden, met inbegrip van de VS. Het primaire eindpunt van de studie is de remissie van de fistelaandoening, gedefinieerd als 100 % genezing. De studie heeft een eerste volledige analyse van de resultaten na 24 weken met daarna een verdere analyse 52 weken na de behandeling. De evaluatie van de genezing omvat zowel een klinische beoordeling als bevestiging via MRI (geen abcessen van groter dan 2 cm<sup>2</sup>). De rekrutering van de volledige steekproef van patiënten zal naar verwachting eind 2014 voltooid zijn. Het eerste klinische rapport wordt verwacht in het derde kwartaal van 2015. Bij positieve resultaten wil TiGenix een aanvraag tot vergunning voor het in de handel brengen indienen bij het EMA in het begin van 2016. TiGenix bereidt momenteel de ontwikkeling van Cx601 voor de Amerikaanse markt voor. De onderneming heeft de intentie om een contractuele productieorganisatie (CMO) in de VS aan te stellen met wie het dan de technologieoverdracht wil starten om Cx601 in de VS te kunnen produceren. De onderneming zal een Special Protocol Assessment (SPA) aanvragen bij de FDA om zich ervan te vergewissen dat de opzet van een nieuwe fase III-studie, uit te voeren in de VS, overeenkomt met de vereisten van het agentschap voor de toekomstige goedkeuring van Cx601.

## Over Cx611

Cx611 is een intraveneus toegediend product van allogene geëxpandeerde van vetweefsel afgeleide stamcellen (eASC's). TiGenix werkt momenteel aan de ontwikkeling van Cx611 voor patiënten met vroege reumatoïde artritis en voor patiënten met ernstige sepsis. Voor de eerste van deze twee indicaties meldde TiGenix in 2013 positieve veiligheidsdata na 6 maanden uit haar fase IIa-studie van Cx611 bij refractaire reumatoïde artritis evenals een eerste indicatie van therapeutische activiteit op standaard gezondheidsuitkomsten en biologische ontstekingsmarkers gedurende minstens drie maanden na dosering. De multicentrische gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde fase IIa-studie had betrekking op 53 patiënten met actieve refractaire reumatoïde artritis (gemiddelde tijd sinds diagnose 15 jaar) onder behandeling met minstens één niet-biologisch ziektewijzigend antireumatisch geneesmiddel (DMARD) die niet reageerden op minstens twee biologische geneesmiddelen (gemiddelde vorige behandeling: 3 of meer DMARD's en 3 of meer biologische geneesmiddelen). Het studieopzet was gebaseerd op een dosisescalatieprotocol met drie cohorten. Voor zowel de lage als medium dosisschema's kregen 20 patiënten de werkzame behandeling en 3 patiënten een placebo; voor het hoge dosisschema kregen 6 patiënten de actieve behandeling en één een placebo. De patiënten kregen de behandeling toegediend op dag 1, 8 en 15 en werden gedurende zes maanden maandelijks opgevolgd. De follow-up bestond uit een gedetailleerde maandelijks check-up van alle patiënten, waarbij alle vooraf vastgelegde parameters werden gemeten. Het doel was het evalueren van de veiligheid, tolerantie en optimale dosering gedurende de volledige 6 maanden van de studie evenals het verkennen van de therapeutische activiteit. Slechts één patiënt vertoonde ernstige bijwerkingen die leidden tot het stopzetten van de behandeling. Alle andere neveneffecten waren mild en van voorbijgaande aard, wat erop wijst dat eASC's goed getolereerd worden en een algemeen aanvaardbaar veiligheidsprofiel hebben. De gemeten klinische activiteitsscores waren de ACR20<sup>1</sup>, ACR50<sup>1</sup>, ACR70<sup>1</sup>, EULAR<sup>2</sup> responscijfers en de ziekteactiviteitsscore, DAS28<sup>3</sup>. Om een eerste beeld van de therapeutische activiteit te krijgen, werden deze parameters gedurende zes maanden maandelijks geëvalueerd. Patiënten die Cx611 kregen vertoonden hogere ACR-scores, een betere EULAR-respons en hogere DAS28-scores dan patiënten die een placebo kregen gedurende drie maanden, en een aanhoudend voordeel gedurende zes maanden. TiGenix werkt samen met klinische experts om een protocol te voltooien voor een gerandomiseerde, dubbelblinde, vergelijkende fase II-studie om de werkzaamheid van Cx611 te testen bij patiënten die aanzienlijke ziekteactiviteit van reumatoïde artritis vertonen ondanks behandeling met methotrexaat en corticosteroiden, maar die niet zijn blootgesteld aan een biologisch geneesmiddel. De rekrutering voor de voorgestelde studie zou kunnen beginnen in het derde kwartaal van 2015 en TiGenix zou de definitieve resultaten dan tegen de eerste helft van 2017 verwachten. Bij ernstige sepsis zal TiGenix, naast bijkomende diermodeltests, een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie starten om het werkingsmechanisme van Cx611 te testen bij gezonde vrijwilligers die worden gechallenged met een bacterieel endotoxine (lipopolysaccharide), een krachtig pro-inflammatoir bestanddeel van het buitenmembraan van Gram-negatieve bacteriën, dat een ontstekingsreactie uitlokt, die sepsisachtige klinische symptomen induceert. TiGenix verwacht deze studie te voltooien in het derde kwartaal van 2015, en dan door te gaan met een studie van fase II naar Cx611 als add-ontherapie bij de standaardbehandeling van patiënten met ernstige sepsis.

<sup>1</sup> ACR 20 betekent een verbetering van 20 % in pijnlijke of gezwollen gewrichten evenals een verbetering van 20 % in minstens drie van de volgende vijf criteria: beoordeling van de patiënt, beoordeling van de arts, bezinkingsratio van erythrocyten, pijnschaal en functionele vragenlijst. De categorieën ACR50 en ACR70 volgen dezelfde criteria, maar voor 50 % en 70 % verbetering respectievelijk.

<sup>2</sup> EULAR, European League Against Rheumatism

<sup>3</sup> DAS28, Disease Activity Score 28 joint count

## Over TiGenix

TiGenix NV (Euronext Brussel: TIG) is een geavanceerd biofarmaceutisch bedrijf gespecialiseerd in de ontwikkeling en commercialisering van innovatieve behandelingen op basis van zijn interne platform van allogene of van donoren afgeleide, geëxpandeerde, van vet afgeleide stamcellen of eASC's voor ontstekings- en auto-immuunziekten. Momenteel zitten twee producten van dit technologieplatform in de klinische ontwikkelingsfase. Cx601 zit in fase III voor de behandeling van complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn. Cx611 zit in fase IIb voor vroege reumatoïde artritis en in fase Ib voor ernstige sepsis. TiGenix heeft tevens ChondroCelect ontwikkeld, een autoloog celtherapieproduct voor het herstel van kraakbeenletsels in de knie en het

eerste geneesmiddel voor geavanceerde therapie (Advanced Therapy Medicinal Product of ATMP) dat werd goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA). Sinds juni 2014 heeft Sobi de exclusieve marketing- en distributierechten voor ChondroCelect voor de Europese Unie (behalve Finland, waar het wordt verdeeld door Finnish Red Cross Blood Service), Noorwegen, Rusland, Zwitserland en Turkije, en de landen van het Midden-Oosten en Noord-Afrika. De hoofdzetel van TiGenix is gevestigd in Leuven (België) en het bedrijf heeft tevens activiteiten in Madrid (Spanje). Meer informatie is beschikbaar op [www.tigenix.com](http://www.tigenix.com)

## **Toekomstgerichte informatie**

*Dit document kan toekomstgerichte verklaringen en schattingen bevatten met betrekking tot de verwachte toekomstige prestaties van TiGenix en de markt waarin het bedrijf actief is. Enkele van deze verklaringen, voorspellingen en inschattingen kunnen herkend worden aan de hand van bepaalde bewoordingen zoals 'gelooft', 'verwacht', 'neemt zich voor', 'plant', 'streeft na', 'raamt', 'kan misschien', 'zal', 'blijft', en andere vergelijkbare uitdrukkingen. Deze gaan over zaken die geen historische feiten zijn. Zulke verklaringen, voorspellingen en schattingen steunen op verschillende veronderstellingen en beoordelingen van bekende en onbekende risico's, onzekerheden en andere factoren, die redelijk geacht werden toen ze gemaakt werden, maar die achteraf ook onjuist kunnen blijken te zijn. Werkelijke gebeurtenissen zijn moeilijk te voorspellen en kunnen het gevolg zijn van factoren waarop TiGenix geen vat heeft. Bijgevolg kunnen de werkelijke resultaten, financiële toestand, prestaties of verwezenlijkingen van TiGenix of van de sector aanzienlijk verschillen van de toekomstige resultaten, prestaties of verwezenlijkingen waarvan in deze verklaringen en schattingen expliciet of impliciet gewag wordt gemaakt. Vanwege deze onzekerheden kan er geen garantie gegeven worden met betrekking tot de nauwkeurigheid of redelijkheid van die vooruitziende verklaringen, voorspellingen en schattingen. Daarenboven zijn toekomstgerichte verklaringen, voorspellingen en schattingen slechts geldig vanaf de publicatiedatum van dit document. TiGenix wijst elke verplichting af om alle vooruitziende verklaringen, voorspellingen of schattingen te actualiseren om eventuele wijzigingen te weerspiegelen in de verwachtingen van TiGenix of veranderingen van gebeurtenissen of omstandigheden waarop zulke verklaringen, voorspellingen of schattingen steunen, behalve als dat verplicht is door de Belgische wetgeving.*