

## Rapport d'activité et rapport financier de TiGenix au troisième trimestre 2014

Louvain (BELGIQUE) – 4 novembre 2014 – TiGenix NV (Euronext Brussels : TIG), société biopharmaceutique de pointe spécialisée dans le développement et la commercialisation de nouveaux produits thérapeutiques à base de sa plateforme propriétaire de cellules souches allogéniques adipeuses expansées, a publié aujourd'hui son rapport d'activité et son rapport financier pour le troisième trimestre de l'exercice 2014.

### Développements marquants

- Cx601 : essai européen de Phase III en bonne voie pour fournir des résultats cliniques au troisième trimestre 2015
- Cx601 : plan d'investigation pédiatrique accepté par l'Agence européenne des Médicaments (EMA)
- Cx601 : nomination du comité consultatif américain
- Cx611 : essai de Phase I sur des volontaires sains approuvé par l'organisme de réglementation néerlandais
- Nomination d'une Chief Medical Officer et d'une Vice-présidente aux affaires médicales et à la commercialisation des nouveaux produits

### Faits financiers marquants

- La position de liquidités s'élève à 17,7 millions d'euros

« Au troisième trimestre de cette année, TiGenix a poursuivi la préparation de son produit candidat le plus avancé en vue de sa mise sur le marché », a déclaré Eduardo Bravo, CEO de TiGenix. « Nous avons renforcé l'équipe en y ajoutant les compétences et l'expérience nécessaires ; notre étude de Phase III du Cx601 en Europe demeure en bonne voie. Notre plan d'investigation pédiatrique a été accepté et nous sommes parvenus à intégrer dans notre comité consultatif américain six des plus grands experts cliniques nord-américains dans les domaines de la gastro-entérologie et des affections abdominales inflammatoires. Nous sommes résolus à fournir le plus vite possible le Cx601 aux plus de 100.000 patients qui souffrent de cette maladie grave et invalidante en Europe et aux États-Unis. »

### Rapport d'activité

Au troisième trimestre 2014, TiGenix a maintenu comme priorité la conclusion du recrutement de patients pour l'essai européen de Phase III du Cx601, un produit à base de cellules souches injecté localement pour traiter les fistules périanales complexes des patients atteints de la maladie de Crohn. Les résultats cliniques sont attendus au cours du troisième trimestre 2015.

Au mois de septembre, le comité pédiatrique de l'EMA a émis un avis favorable à propos du plan d'investigation pédiatrique (PIP) proposé par la société pour le Cx601. Un PIP accepté est une condition requise pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament auprès de l'EMA. En s'appuyant sur la solidité du programme de développement pour les adultes et du corpus de données à recueillir durant la phase de post-commercialisation, il a été possible de convenir d'un essai très ciblé avec l'agence. L'étude ne commencera pas avant 2020, soit trois ans après le lancement anticipé du Cx601 en 2017.

En ce qui concerne le Cx601 aux États-Unis, TiGenix prévoit de solliciter une évaluation spéciale de protocole (Special Protocol Assessment, ou SPA) auprès de la Food and Drug Administration (FDA) d'ici la fin de l'année. Afin de superviser le contenu optimal de ce dossier, ainsi que l'essai de Phase III qui devrait suivre aux États-Unis, TiGenix a nommé un comité consultatif constitué de six des plus grands experts cliniques dans les domaines de la gastro-entérologie et des affections abdominales inflammatoires en Amérique du Nord :

- **Jean-Frédéric Colombel, MD**, professeur de médecine et directeur du *Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust Inflammatory Bowel Disease Center, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York (États-Unis)*
- **Brian G. Feagan, MD, FRCPC**, professeur, départements de médecine (gastro-entérologie) et d'épidémiologie et de biostatistiques, *University of Western Ontario, London, Ontario, Canada; CEO et directeur scientifique principal de Robarts Clinical Trials Inc., Robarts Research Institute*
- **Stephen B. Hanauer, MD**, professeur de médecine et directeur médical du *Digestive Health Center, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago (États-Unis)*
- **William J. Sandborn, MD**, professeur de médecine et professeur associé de chirurgie, chef du département de gastro-entérologie et directeur de l'*Inflammatory Bowel Disease Center de l'UCSD, University of California San Diego et UC San Diego Health System, San Diego (États-Unis)*
- **Bruce Sands, MD, MS**, chef de la *Henry D. Janowitz Division of Gastroenterology, Dr. Burrill B. Crohn* professeur de médecine, *Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York (États-Unis)*
- **David A. Schwartz, MD, FACP, AGAF**, professeur de médecine et directeur de l'*Inflammatory Bowel Disease Center, Vanderbilt University Medical Center, Nashville (États-Unis)*

En ce qui concerne le Cx611, l'organisme de réglementation néerlandais (*Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, CCMO*), et le comité d'éthique de l'*Academic Medical Center* à Amsterdam ont approuvé le plan proposé par la société pour l'étude de Phase I portant sur des volontaires sains confrontés à une endotoxine bactérienne (lipopolysaccharide) qui provoque une réaction inflammatoire induisant des symptômes cliniques analogues à ceux d'un sepsis. Cet essai est une étude de détermination de la gamme posologique (3 doses) contrôlée par placebo durant laquelle 32 volontaires masculins sains sont répartis aléatoirement pour recevoir du Cx611 ou un placebo selon un ratio de 3:1. Les critères d'évaluation primaires de l'étude sont les symptômes et les signes vitaux, des mesures en laboratoire et des analyses fonctionnelles de l'immunité naturelle. Le recrutement devrait commencer au premier trimestre 2015.

Toujours au troisième trimestre, TiGenix a nommé le docteur Marie Paule Richard au poste de Chief Medical Officer de la société et le docteur Mary Carmen Diez au poste de Vice-présidente aux affaires médicales et à la commercialisation des nouveaux produits. Les docteurs Richard et Diez apportent leur vaste expérience et leurs nombreuses compétences dans des domaines clés pour le succès de notre société dans un avenir proche, à savoir la conclusion du développement du Cx601 en Europe et aux États-Unis, l'obtention des autorisations réglementaires nécessaires et la préparation de son lancement, ainsi que le pilotage du développement clinique du Cx611 dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde précoce et du sepsis sévère.

## Faits financiers marquants

Au 30 septembre 2014, la société présentait une position de liquidités (trésorerie, équivalents de trésorerie et créances relatives à des contrats de revente) de 17,7 millions d'euros. Cela comprend la dernière tranche disponible de la facilité de crédit Kreos, d'un montant de 2,5 millions d'euros, tirée au troisième trimestre. La consommation de trésorerie mensuelle moyenne s'est chiffrée à 1,3 million d'euros au cours du troisième trimestre. À ce rythme de dépenses, TiGenix estime toujours qu'elle bénéficiera d'un financement au moins jusqu'à ce que les résultats cliniques de l'essai européen de Phase III du Cx601 soient disponibles au troisième trimestre 2015.

## Perspectives

TiGenix envisage de prendre les mesures suivantes au cours des 12 prochains mois :

- Nommer une organisation de fabrication en sous- traitance pour le Cx601 aux États-Unis et entamer le transfert de technologie d'ici la fin de l'année 2014
- Solliciter une évaluation spéciale de protocole pour le Cx601 auprès de la FDA d'ici la fin de l'année 2014
- Entamer le recrutement de l'essai de Phase I du Cx611 pour le sepsis sévère au premier trimestre 2015 et communiquer les résultats au troisième trimestre 2015
- Communiquer les résultats cliniques de l'essai européen de Phase III du Cx601 portant sur les fistules périanales complexes de la maladie de Crohn au troisième trimestre 2015
- Commencer le recrutement des patients pour une étude de Phase IIb du Cx611 dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde précoce au troisième trimestre 2015

## Pour de plus amples informations:

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

## À propos du Cx601

*Le Cx601 est une suspension de cellules souches allogéniques expansées dérivées de tissus adipeux (eASC) administrée localement par injection intralésionnelle. Le Cx601 est développé pour le traitement des fistules périanales des patients atteints de la maladie de Crohn. La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin et les patients peuvent présenter des fistules périanales complexes pour lesquelles il n'existe actuellement aucun traitement efficace. En 2009, la Commission européenne a attribué la désignation orpheline au Cx601 pour le traitement des fistules anales, reconnaissant la nature invalidante de la maladie et le manque de possibilités de traitement. Lors d'un essai clinique de Phase II, le Cx601 s'est montré efficace à 24 semaines dans 56 % des canaux fistulaires traités, un résultat deux fois plus élevé que pour la norme de soin actuelle (inhibiteurs du TNF). L'efficacité a été déterminée par la fermeture et la réépithélisation totales de la fistule traitée avec absence d'écoulement. De plus, 69,2 % des patients ont affiché une diminution du nombre de canaux présentant initialement un écoulement. L'essai a également confirmé la sécurité de l'utilisation de cellules souches allogéniques pour le traitement des fistules périanales. Compte tenu de ces résultats, TiGenix a sollicité un avis scientifique auprès de l'Agence européenne des Médicaments (EMA) concernant le futur modèle de développement du Cx601. TiGenix a ensuite lancé un essai de Phase III à répartition aléatoire, en double insu et contrôlé par placebo en Europe et en Israël (278 patients, 8 pays, 52 centres) conçu conformément aux exigences formulées par l'EMA. Cette étude pivot est destinée à rendre possible la demande d'une autorisation de mise sur le marché en Europe et à servir d'étude justificative majeure pour effectuer des demandes d'approbation sur d'autres marchés, notamment aux États-Unis. Le principal critère d'évaluation de l'étude consiste en la rémission de la maladie fistuleuse, à savoir la guérison à 100 % des canaux. L'essai livre une première analyse complète des résultats à 24 semaines ; une analyse de suivi est ensuite réalisée 52 semaines après le traitement. L'appréciation de la guérison comprend une évaluation clinique et une confirmation par IRM (absence d'abcès dont la taille est supérieure à 2 cm<sup>2</sup>). Le recrutement de l'échantillon entier de patients devrait se terminer d'ici la fin de l'année 2014. Le premier rapport clinique devrait être disponible au troisième trimestre 2015. Si les résultats se révèlent positifs, TiGenix a l'intention de soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'EMA au début de l'année 2016. TiGenix se prépare à développer le Cx601 pour le marché américain. La société a l'intention de désigner une organisation de fabrication en sous-traitance (CMO) aux États-Unis, avec laquelle elle entamera le transfert de technologie destiné à permettre la production du Cx601 aux États-Unis ; la société sollicitera une évaluation spéciale de protocole (Special Protocol Assessment, SPA) auprès de la FDA, afin de s'assurer que*

la conception d'un nouvel essai de Phase III, à effectuer aux États-Unis, est conforme aux exigences de l'agence dans le cadre de l'approbation future du Cx601.

## **À propos du Cx611**

Le Cx611 est un produit administré par voie intraveineuse, à base de cellules souches allogéniques expansées dérivées de tissus adipeux (eASC). TiGenix développe actuellement le Cx611 pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce et les patients souffrant d'un sepsis sévère. En ce qui concerne la première de ces deux indications, TiGenix a communiqué en 2013 des données d'innocuité à 6 mois positives issues de son essai de Phase IIa du Cx611 pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde réfractaire, ainsi qu'une première indication d'activité thérapeutique en utilisant des mesures de résultats classiques et des marqueurs biologiques de l'inflammation pendant au moins trois mois après administration. L'essai de Phase IIa multicentrique, à répartition aléatoire, en double insu et contrôlé par placebo a porté sur 53 patients souffrant d'arthrite rhumatoïde réfractaire (temps moyen écoulé après diagnostic : 15 ans), traités avec au moins un antirhumatismal non biologique modificateur de la maladie (ARMM) et n'ayant pas réagi à au moins deux médicaments biologiques (traitement précédent moyen : au moins 3 ARMM et au moins 3 médicaments biologiques). L'étude a été conçue selon un protocole à dose croissante sur trois cohortes. Pour les régimes à faibles et moyennes doses, 20 patients ont reçu le traitement actif et 3 patients un placebo ; pour le régime à dose élevée, 6 patients ont reçu le traitement actif et 1 un placebo. Les patients ont reçu les doses aux jours 1, 8 et 15 et ont fait l'objet d'un suivi pendant une période de six mois. Le suivi a consisté en un bilan détaillé mensuel de tous les patients, via une évaluation de tous les paramètres prédéfinis. L'objectif était d'évaluer l'innocuité, la tolérance et le dosage optimal au cours des 6 mois entiers de l'essai, mais également d'analyser l'activité thérapeutique. Seul un patient a présenté de graves effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement. Tous les autres effets secondaires ont été légers et passagers, ce qui indique que les eASC sont bien tolérées et associées à un profil d'innocuité globalement acceptable. Les résultats de l'activité clinique mesurés étaient les taux de réaction ACR20<sup>1</sup>, ACR50<sup>1</sup>, ACR70<sup>1</sup>, EULAR<sup>2</sup> et le résultat de l'activité de la maladie, DAS28<sup>3</sup>. Afin d'obtenir une première indication de l'activité thérapeutique, ces paramètres ont été évalués chaque mois pendant six mois. Les patients traités avec le Cx611 ont affiché des résultats ACR plus élevés, une meilleure réaction EULAR et des résultats DAS28 supérieurs par rapport aux patients sous placebo pendant trois mois, et ont ressenti les bienfaits du traitement pendant six mois. La société travaille actuellement avec des experts cliniques en vue de conclure le protocole d'une étude de Phase II comparative, randomisée et en double-aveugle, visant à étudier l'efficacité du Cx611 auprès de patients chez lesquels la polyarthrite rhumatoïde présente une activité considérable malgré un traitement à base de méthotrexate et de corticostéroïdes, mais n'ayant pas encore été exposés à un médicament biologique. Le recrutement pour l'étude proposée pourrait débuter au troisième trimestre 2015 et TiGenix s'attendrait alors à ce que des résultats finaux soient disponibles pour le premier semestre 2017. Dans le cadre du sepsis sévère, en plus de tests supplémentaires sur des modèles animaux, TiGenix entamera un essai randomisé contre placebo pour tester le mode d'action du Cx611 auprès de volontaires sains confrontés à une endotoxine bactérienne (lipopolysaccharide), un puissant composant pro-inflammatoire dérivé de la membrane externe des bactéries Gram négatif, qui suscite une réaction inflammatoire induisant des symptômes cliniques analogues à ceux d'un sepsis. TiGenix compte conclure cette étude d'ici le troisième trimestre 2015 et la faire suivre d'un essai de phase II portant sur le Cx611 comme traitement d'appoint aux soins dont bénéficient les patients atteints d'un sepsis sévère.

1 ACR20 signifie une amélioration de 20 % du nombre d'articulations douloureuses ou enflées, ainsi qu'une amélioration de 20 % dans au moins trois des cinq critères suivants : évaluation par le patient, évaluation par le praticien, vitesse de sédimentation des érythrocytes, échelle de douleur et questionnaire évaluant le handicap fonctionnel. Les catégories ACR50 et ACR70 répondent aux mêmes critères, mais concernent une amélioration de 50 % et 70 % respectivement.

2 EULAR, European League Against Rheumatism

3 DAS28, Disease Activity Score 28 joint count

## **À propos de TiGenix**

*TiGenix NV (Euronext Bruxelles : TIG) est une société biopharmaceutique de pointe spécialisée dans le développement et la commercialisation de nouveaux produits thérapeutiques à base de sa plateforme propriétaire de cellules souches allogéniques ou venant de donneurs, adipeuses expansées, connues sous le nom d'eASC, et destinés à traiter les maladies inflammatoires et auto-immunes. Deux produits utilisant cette technologie sont actuellement en phase de développement clinique. Le Cx601 est en Phase III pour le traitement de fistules périanales complexes chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Le Cx611 est en Phase IIb pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde précoce et en Phase Ib pour le traitement du sepsis sévère. TiGenix a également développé le ChondroCelect, un produit cellulaire autologue pour la réparation du cartilage du genou, qui fut le premier médicament thérapeutique avancé (ATMP) à être approuvé par l'Agence européenne des médicaments (EMA). Depuis juin 2014, les droits de commercialisation et distribution du ChondroCelect sont exclusivement octroyés sous licence à Sobi pour l'Union européenne (sauf pour la Finlande, où le médicament est distribué par Finnish Red Cross Blood Service), la Norvège, la Russie, la Suisse et la Turquie, ainsi que les pays du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord. Basée à Louvain (Belgique), TiGenix a également des activités à Madrid (Espagne). Pour plus d'informations, surfez vers [www.tigenix.com](http://www.tigenix.com).*

## **Informations prospectives**

*Ce document peut contenir des déclarations prospectives et des estimations à l'égard des futures performances de TiGenix et du marché sur lequel elle opère. Certaines de ces déclarations, prévisions et estimations peuvent être reconnues par l'utilisation de mots tels que « croit », « anticipe », « s'attend à », « projette », « planifie », « cherche », « estime », « peut », « veut » et « continue » (liste non exhaustive) et d'autres expressions similaires. Elles comprennent toutes les questions qui ne sont pas des faits historiques. De telles déclarations, prévisions et estimations sont fondées sur diverses hypothèses et des évaluations des risques, incertitudes et autres facteurs connus et inconnus, qui ont été jugés raisonnables quand ils ont été formulés, mais qui peuvent se révéler incorrects. Les événements réels sont difficiles à prédire et peuvent dépendre de facteurs indépendants de la volonté de TiGenix. Par conséquent, les résultats réels, conditions financières, performances ou réalisations de TiGenix, ou les résultats de l'industrie, peuvent s'avérer sensiblement différents des résultats, performances ou réalisations futurs tels qu'ils sont exprimés ou sous-entendus par ces déclarations, prévisions et estimations. Compte tenu de ces incertitudes, aucune déclaration n'est faite quant à l'exactitude ou l'équité de ces déclarations prospectives, prévisions et estimations. En outre, ces dernières ne sont valables qu'à la date de la publication du présent document. TiGenix décline toute obligation d'actualiser ces déclarations prospectives, prévisions ou estimations afin de refléter tout changement dans les attentes de la société à leur égard, ou tout changement dans les événements, conditions ou circonstances sur lesquels ces déclarations, prévisions ou estimations sont fondées, à l'exception de ce qui est requis par la législation belge.*