

## Europees Octrooibureau kent belangrijk octrooi toe aan TiGenix voor geëxpandeerde, uit vetweefsel verkregen stamcelproducten

Leuven (BELGIË) – 22 januari 2015 – 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, uit vetweefsel verkregen stamcellen voor ontstekings- en auto-immuunziekten, kondigde vandaag aan dat het Europees Octrooibureau (EOB) het Europese Octrooi EP2292736 heeft toegekend voor een uit vetweefsel verkregen stamcelproduct. Het octrooi is getiteld "Identificatie en isolatie van multipotente cellen van niet-osteochondraal mesenchymaal weefsel". De claims van het toegekende octrooi dekken zowel een gespecificeerde populatie van geëxpandeerde, uit vetweefsel verkregen multipotente cellen en de therapeutische toepassingen ervan, als farmaceutische bereidingen van dergelijke cellen.

TiGenix ontwikkelt injecteerbare producten op basis van zijn interne platform van allogene, geëxpandeerde, uit vetweefsel verkregen stamcellen (eASC's) voor ontstekings- en auto-immuunziekten. Cx601 is een oplossing van allogene eASC's voor lokale injectie, momenteel in fase III van de klinische ontwikkeling voor de behandeling van complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn. De klinische resultaten van de nog lopende Europese fase III-studie worden verwacht in het derde kwartaal van 2015. Bij positieve resultaten kan de onderneming een aanvraag tot vergunning voor het in de handel brengen in Europa indienen. Cx611 is een intraveneus toegediend product van allogene eASC's, dat TiGenix momenteel ontwikkelt voor patiënten met vroege reumatoïde artritis en voor patiënten met ernstige sepsis.

"Dit Europese octrooi versterkt onze intellectuele eigendomspositie op het gebied van geëxpandeerde, uit vetweefsel verkregen stamcelproducten en de therapeutische toepassingen ervan", aldus Wilfried Dalemans, Chief Technical Officer van TiGenix. "De toekenning van dit octrooi versterkt onze leiderspositie in uit vetweefsel verkregen stamcelbehandelingen voor patiënten met ontstekings- en auto-immuunziekten."

De toekenning van dit octrooi versterkt TiGenix's intellectuele eigendomsportefeuille van 24 octrooifamilies, die nu 14 toegekende octrooien bevat die specifiek gerelateerd zijn aan zijn eASC-platform. De aangevraagde en toegekende octrooien in TiGenix's intellectuele eigendomsportefeuille omvatten octrooifamilies die gericht zijn op zijn eASC-platform, en meer specifiek op eASC-samenstellingen en therapeutische toepassingen, evenals op toedieningsmechanismen voor celtherapie en andere verbeteringen van de eASC-technologie.

### 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 uit vetweefsel verkregen 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 ontworpen om te voldoen aan de vereisten opgelegd door de EMA. 'Madrid Network', een organisatie binnen de Autonome Regio Madrid die ondernemingen helpt groeien via hoogtechnologische innovatie, verstreekte een "zachte lening" ("soft loan") om deze fase III-studie te helpen financieren. Het programma wordt gefinancierd door de Staatssecretaris voor Onderzoek, Ontwikkeling en Innovatie (Ministerie van Economie en Competitiviteit) in het kader van het INNTEGRA-plan. 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 abscessen van groter dan 2 cm<sup>2</sup>). De rekrutering van de volledige steekproef van patiënten was voltooid in het vierde kwartaal van 2014. 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 een Special Protocol Assessment (SPA) aangevraagd bij de Food and Drug Administration (FDA) om zich ervan te vergewissen dat het opzet van een nieuwe fase III-studie, uit te voeren in de VS, overeenkomt met de vereisten van de FDA voor de toekomstige goedkeuring van Cx601. De onderneming heeft de intentie om een contract-productieorganisatie (CMO) in de VS aan te stellen met wie het dan de technologieoverdracht wil starten om Cx601 in de VS te kunnen produceren.

## Over Cx611

Cx611 is een intraveneus toegediend product van allogene geëxpandeerde uit vetweefsel verkregen stamcellen (eASC's). TiGenix werkt momenteel aan de ontwikkeling van Cx611 voor patiënten met vroege reumatoïde artritis en 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 maandelijkse 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. De onderneming werkt momenteel 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, in welk geval TiGenix de definitieve resultaten dan tegen de eerste helft van 2017 zou verwachten. In het kader van ernstige sepsis is TiGenix, naast bijkomende diermodeltests, een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie gestart om het werkingsmechanisme van Cx611 te testen bij gezonde vrijwilligers die worden gechallenged met een bacterieel endotoxine (lipopolysacharide), 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> ACR20 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, uit vetweefsel verkregen stamcellen (eASCs) 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); 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 'geloof', 'verwacht', 'neemt zich voor', 'plant', 'streeft na', 'raamt', 'kan misschieten', '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.*