

**NOTA DE PRENSA**  
**INFORMACIÓN REGULADA**  
**INFORMACIÓN PRIVILEGIADA**

**Takeda y TiGenix anuncian que Cx601 (darvadstrocel) ha obtenido la opinión positiva del CHMP sobre su uso para tratar fístulas perianales complejas en la enfermedad de Crohn**

- **Se trata de la primera opinión positiva del CHMP para una terapia basada en células madre alogénicas en Europa.**
- **Cx601 presenta potencial como nueva opción de tratamiento para pacientes que no responden a las terapias actuales y han sido sometidos a numerosas intervenciones quirúrgicas invasivas<sup>1</sup>.**

**Osaka (Japón), 15 de diciembre de 2017, y Lovaina (Bélgica), 15 de diciembre de 2017, 13:10h CET** - Takeda Pharmaceutical Company Limited (TSE: 4502) (“Takeda”) y TiGenix NV (Euronext Brussels y NASDAQ: TIG) (“TiGenix”) han anunciado hoy que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), junto con el Comité de Terapias Avanzadas (CAT), ha recomendado la aprobación de la autorización de comercialización (MA) del producto en fase de investigación Cx601 (darvadstrocel). Se espera que Cx601 se pueda utilizar en el tratamiento de fístulas perianales complejas en pacientes adultos con enfermedad de Crohn luminal inactiva o de intensidad media que no han respondido como se esperaba al menos a un tratamiento biológico o convencional<sup>2</sup>. Es la primera vez que una terapia basada en células madre alogénicas recibe una opinión positiva del CHMP en Europa.

“Esta noticia significa que, en el futuro, los médicos y cirujanos europeos podrán ofrecer a estos pacientes con la enfermedad de Crohn una opción de tratamiento alternativa, innovadora y mínimamente invasiva que, según los resultados obtenidos en ensayos clínicos, aumenta las tasas de remisión combinada y reduce las tasas de recidiva\* con respecto al tratamiento estándar en la actualidad”, comentó el profesor Julián Panés, jefe del Departamento de Gastroenterología en el Hospital Clínic de Barcelona (España) y presidente de la Organización Europea de Enfermedad de Crohn y Colitis (ECCO). “Se estima que las fístulas perianales pueden llegar a afectar al 28% de los pacientes durante las dos décadas posteriores al diagnóstico de la enfermedad de Crohn. Cx601 ofrece una nueva esperanza a quienes sufren esta complicación grave y debilitante.”

Cx601 fue evaluado por el CAT, que es el comité científico de la EMA especializado en medicamentos para terapias avanzadas, como terapias genéticas o celulares. La opinión positiva del CHMP se basa en los resultados del ensayo pivotal fase III ADMIRE-CD de TiGenix, un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo que ha sido diseñado para investigar la eficacia y seguridad del producto en fase de investigación Cx601<sup>3</sup>. Los resultados obtenidos en la semana 24 se publicaron en la revista *The Lancet* y demostraron que Cx601 presentaba una superioridad estadísticamente significativa con respecto al grupo de control en el objetivo de valoración primario de remisión combinada<sup>†</sup>. Por otra parte, las tasas y los tipos de acontecimientos adversos (no graves y graves) relacionados con el tratamiento, así como el número de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a acontecimientos adversos, fueron similares en los dos grupos

\* La recidiva se define como la reapertura clínicamente probada de cualquiera de los orificios externos tratados con drenaje activo, o bien como una colección perianal de  $\geq 2$  cm en la fístula perianal tratada, confirmada mediante resonancia magnética pélvica con contraste central en pacientes con remisión clínica en alguna consulta anterior.

† La remisión combinada se define como la confirmación clínica del cierre de todos los orificios externos tratados que supuraban en la revisión basal (sometidos a una ligera presión con los dedos) y la ausencia de colecciones de  $> 2$  cm confirmada mediante resonancia magnética pélvica.

(control y Cx601). Los acontecimientos adversos más frecuentes consistieron en abscesos anales y proctalgia<sup>1</sup>. Los datos obtenidos durante el seguimiento indicaron que Cx601 mantenía la remisión a largo plazo de fístulas perianales complejas resistentes al tratamiento en pacientes con enfermedad de Crohn durante 52 semanas<sup>4</sup>.

La Dra. María Pascual, vicepresidenta de Asuntos Regulatorios y Calidad Corporativa de TiGenix, declaró: “En nuestra opinión, esta primera recomendación de autorización para una terapia basada en células madre alogénicas en Europa refleja la madurez de nuestra tecnología y su potencial de ofrecer nuevas soluciones a condiciones de difícil tratamiento. Hemos mantenido una estrecha colaboración con la EMA, aportando datos sólidos de un ensayo clínico bien diseñado y con objetivos muy exigentes. En paralelo, seguiremos trabajando para conseguir la aprobación en EE. UU. y desarrollar Cx601 para otras indicaciones. De este modo haríamos realidad nuestro objetivo, que no es otro que ofrecer todo el potencial de Cx601 a pacientes con distintas enfermedades en múltiples zonas geográficas.”

La recomendación se remitirá ahora a la Comisión Europea, cuya decisión se espera en los próximos meses. La autorización de comercialización permitiría comercializar Cx601 en los 28 estados miembro de la Unión Europea, así como en Noruega, Islandia y Liechtenstein.

Takeda ha adquirido los derechos exclusivos de desarrollo y comercialización de Cx601 fuera de EE. UU. La autorización de comercialización supondrá el pago de 15 millones de euros a TiGenix por parte de Takeda. Ambas empresas han estado preparando conjuntamente la comercialización y está previsto que Takeda pueda realizar el lanzamiento comercial una vez TiGenix le transfiera la MA.

“La decisión positiva del CHMP, que se hace pública hoy, representa un paso fundamental para ofrecer una nueva opción de tratamiento a pacientes que sufren la enfermedad de Crohn con fístulas perianales complejas”, explicó el Dr. Asit Parikh, director del área terapéutica de gastroenterología en Takeda. “Queremos dar las gracias a la comunidad científica y a los pacientes que han participado en el ensayo ADMIRE-CD por su colaboración, que nos ha permitido alcanzar este hito tan importante. Mantenemos nuestro compromiso de desarrollar opciones terapéuticas innovadoras para pacientes que padecen desórdenes gastrointestinales.”

Las fístulas perianales complejas están consideradas como una de las complicaciones más debilitantes de la enfermedad de Crohn<sup>5</sup> y pueden provocar dolor intenso<sup>6</sup>, hinchazón, infección e incontinencia<sup>1</sup>. A pesar de las terapias existentes y los avances quirúrgicos, continúan siendo muy difíciles de tratar<sup>7</sup> y pueden reducir considerablemente la calidad de vida de los pacientes<sup>6</sup>.

## Conferencia telefónica y webcast

TiGenix mantendrá una conferencia telefónica el **18 de diciembre de 2017** a las **15.00 h. CET / 09.00 h. ET**, que también se emitirá como webcast. Llame a los siguientes números si desea participar en la conferencia telefónica:

Código de participación: 9171070

Londres (Reino Unido):	+44(0)20 3427 1900
Nueva York (Estados Unidos de América):	+1 212 444 0481
París (Francia):	+33(0)1 76 77 22 30
Bruselas (Bélgica):	+32(0)2 404 0660
Madrid (España):	+34 91 114 6582
Ámsterdam (Países Bajos):	+31(0)20 716 8295

El webcast se podrá seguir online en la dirección: <https://edge.media-server.com/m6/p/o3msgui7>

## **CONTACTOS**

### Para TiGenix:

Claudia Jiménez  
Senior Director Investor Relations and  
Communications  
T: +34 91 804 9264  
[claudia.jimenez@tigenix.com](mailto:claudia.jimenez@tigenix.com)

### **Comco:**

Abigail Diaz-Agero/Carlota Vicén  
T: +34 914361800  
[tigenix@comco.es](mailto:tigenix@comco.es)

### Para Takeda:

Kazumi Kobayashi  
Media in Japan  
T: +81 33 278 2095  
[Kazumi.kobayashi@takeda.com](mailto:Kazumi.kobayashi@takeda.com)

Luke Willats  
Media outside of Japan  
T: +41 44 555 1145  
[luke.willats@takeda.com](mailto:luke.willats@takeda.com)

## **Compromiso de Takeda con la gastroenterología**

Las enfermedades gastrointestinales pueden ser complejas y debilitantes, además de tener un efecto considerable sobre la vida de los pacientes. Conscientes de la importancia de cubrir esta necesidad, Takeda y sus socios colaboradores se han marcado el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes ofreciéndoles durante más de 25 años medicamentos innovadores y programas especializados de apoyo al paciente. Takeda quiere ayudar a los pacientes a hacer frente a su enfermedad. Por otra parte, Takeda es líder en áreas de la gastroenterología asociadas con muchas necesidades médicas no cubiertas, como enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedades relacionadas con la acidez y trastornos de la motilidad. Nuestro grupo de I+D en gastroenterología también trabaja en la búsqueda de soluciones a la enfermedad celíaca y a enfermedades hepáticas, así como de avances científicos con tratamientos microbióticos.

## **Sobre Takeda Pharmaceutical Company**

Takeda Pharmaceutical Company Limited es una compañía farmacéutica internacional que apuesta por la I+D en su compromiso por mejorar la salud del enfermo y garantizarle un futuro más optimista, trasladando el conocimiento científico a medicamentos que puedan cambiarle la vida. La actividad en I+D de Takeda se centra en las áreas de tratamiento oncológico, gastroenterológico y del sistema nervioso central, además de vacunas. También implementa programas de desarrollo específicos que se especializan en enfermedades cardiovasculares y en candidatos de etapa final para vacunas. Para mantenerse a la vanguardia de la innovación, Takeda lleva a cabo tareas de I + D tanto de manera interna como con sus socios. Los nuevos productos innovadores, especialmente en las áreas de tratamiento oncológico y gastroenterológico, así como su presencia en los mercados emergentes, impulsan el crecimiento de Takeda. Takeda cuenta con más de 30.000 empleados que trabajan en mejorar la calidad de vida de los enfermos mano a mano con nuestros socios del sector sanitario en más de 70 países. Si desea obtener más información, visite <http://www.takeda.com/news>.

## **Sobre TiGenix**

TiGenix NV (Euronext Brussels y NASDAQ: TIG) es una empresa biofarmacéutica que desarrolla nuevos tratamientos para condiciones médicas graves explotando las propiedades antiinflamatorias de células madre expandidas alogénicas, o procedentes de donantes.

El producto más avanzado de TiGenix, Cx601, ha completado con éxito un ensayo clínico europeo fase III para el tratamiento de fístulas perianales complejas, una complicación grave y debilitante de la enfermedad de Crohn. TiGenix ha remitido la solicitud de comercialización centralizada a la

Agencia Europea del Medicamento. En paralelo, la compañía inició en 2017 un ensayo global fase III para respaldar una solicitud de autorización de productos biológicos (BLA) en EE. UU. TiGenix firmó un contrato de licencia con Takeda, una empresa farmacéutica global especializada en el ámbito de la gastroenterología, por el cual Takeda adquirió el derecho exclusivo para el desarrollo y la comercialización de Cx601 para el tratamiento de fístulas perianales complejas fuera del mercado de EE. UU. El segundo producto de TiGenix derivado del tejido adiposo, Cx611, se está evaluando en un ensayo fase I/II para la septicemia severa, una de las principales causas de mortalidad en el mundo desarrollado. Finalmente, AlloCSC-01, dirigido a la cardiopatía isquémica aguda, ha demostrado resultados positivos en un ensayo fase I/II en infarto agudo de miocardio (IAM). TiGenix tiene su sede central en Lovaina (Bélgica) y cuenta con operaciones en Madrid (España) y Cambridge (Massachusetts, EE. UU.). Para obtener más información, por favor visite <http://www.tigenix.com>.

### **Sobre Cx601**

Cx601 es una suspensión de células madre alogénicas (o procedentes de donantes) expandidas derivadas de tejido adiposo (expanded adipose-derived stem cells, eASC) que se administra de forma local para el tratamiento de las fístulas perianales complejas en pacientes con la enfermedad de Crohn que no han respondido como se esperaba al menos a un tratamiento biológico o convencional. La enfermedad de Crohn es una inflamación crónica del intestino y las fístulas perianales complejas constituyen una complicación grave y debilitante para las que actualmente no existen tratamientos efectivos. Cx601 recibió la denominación de medicamento huérfano de la Comisión Europea en 2009 y de la Agencia de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de EE. UU. en 2017. TiGenix completó un ensayo clínico europeo fase III (ADMIRE-CD) en agosto de 2015 en el que se pudo confirmar tanto el criterio de valoración principal como el perfil de seguridad y eficacia. Los pacientes que recibían Cx601 mostraban una probabilidad un 44% mayor de remisión combinada en comparación con el control (placebo)<sup>1</sup>. En los análisis de seguimiento a las 52 y a las 104 semanas post-tratamiento se confirmó el perfil continuado de eficacia y seguridad del producto.<sup>4</sup> Los resultados positivos en la semana 24 del ensayo fase III ADMIRE-CD se publicaron en *The Lancet* en julio de 2016.<sup>1</sup> A partir de estos resultados, TiGenix presentó una solicitud de autorización de comercialización de este medicamento ante la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA). En paralelo, en 2017 se inició un ensayo clínico global fase III (ADMIRE-CD-II) con la intención de apoyar una futura solicitud de autorización de productos biológicos en EE. UU. (Biologics License Application, BLA). El protocolo de este ensayo ha sido acordado con la Agencia de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) a través de un procedimiento de evaluación especial de protocolo (Special Protocol Assessment, SPA) ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov); NT03279081). ADMIRE-CD II es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo que ha sido diseñado para confirmar los niveles de eficacia y seguridad de una dosis única de Cx601 para el tratamiento de fístulas perianales complejas en pacientes con la enfermedad de Crohn. En julio de 2016, TiGenix suscribió un contrato de licencia con Takeda, una empresa farmacéutica global especializada en el ámbito de la gastroenterología, mediante el cual Takeda adquirió el derecho exclusivo de desarrollar y comercializar Cx601 fuera de EE. UU. para el tratamiento de las fístulas perianales complejas en pacientes con enfermedad de Crohn.

### **Información sobre previsiones futuras**

Esta nota de prensa podría contener información sobre perspectivas de futuro y estimaciones en relación con los resultados futuros anticipados de TiGenix y el mercado en el que opera. Algunas de estas afirmaciones, previsiones y estimaciones pueden reconocerse por el uso de palabras como, sin limitación, “cree”, “anticipa”, “espera”, “pretende”, “planea”, “intenta”, “estima”, “puede”, “podría” y “continúa” y expresiones similares. Todos los términos hacen referencia a asuntos que no se consideran hechos históricos. Dichas declaraciones, expectativas y estimaciones se basan en distintas suposiciones y evaluaciones de los riesgos conocidos y desconocidos, incertidumbres y otros factores, que se consideraban razonables en el momento de su realización, pero que pueden ser correctos o no en un futuro. Los acontecimientos reales son difíciles de predecir y pueden depender de factores que están más allá del control de la empresa. Por este motivo, los resultados

reales, el estado financiero, el rendimiento o los logros de TiGenix, o los resultados del sector, pueden diferir materialmente de cualquier futuro resultado, rendimiento o logro explícito o implícito en dichas declaraciones, expectativas y estimaciones. Dadas estas incertidumbres, no se otorga ninguna garantía sobre la precisión o equidad de tales declaraciones de expectativas de futuro, previsiones o estimaciones. Además, las declaraciones de expectativas de futuro, previsiones y estimaciones solo hacen referencia a la fecha de la publicación de esta nota de prensa. TiGenix renuncia a cualquier obligación de actualizar ninguna de tales declaraciones de expectativas de futuro, previsiones o estimaciones para reflejar cualquier cambio en las expectativas de la empresa con respecto al contenido anterior, o cualquier cambio en los acontecimientos, condiciones o circunstancias sobre las que se basen dichas declaraciones, previsiones o estimaciones, excepto en la medida exigida por la ley belga.

## Referencias

- <sup>1</sup> Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, *et al.*, Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomized, double-blind controlled trial. *The Lancet*. 2016; 388(10051): 1281-1290.
- <sup>2</sup> European Medicines Agency. Available at: <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Accessed December 15, 2017.
- <sup>3</sup> Clinicaltrials.gov. Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells for Induction of Remission in Perianal Fistulizing Crohn's Disease (ADMIRE-CD). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01541579?term=cx601 &rank=2>. Published February 2012. Accessed December 15, 2017.
- <sup>4</sup> 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*
- <sup>5</sup> Marzo M, Felice C, Pugliese D, *et al.*, Management of perianal fistulas in Crohn's disease: An up-to-date review. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(5): 1394-1395.
- <sup>6</sup> Mahadev S, Young JM, Selby W, *et al.*, Quality of life in perianal Crohn's disease: what do patients consider important? *Dis Colon Rectum*. 2011; 54(5): 579-585.
- <sup>7</sup> Geltzeiler C, Wieghard N and Tsikitis V. Recent developments in the surgical management of perianal fistula for Crohn's disease. *Ann Gastroenterol*. 2014; 27(4): 320-330.