

**COMMUNIQUE DE PRESSE
INFORMATION REGLEMENTEE
INFORMATION PRIVILEGIEE**

Takeda et TiGenix annoncent que le Cx601 (darvadstrocel) a reçu la décision favorable du CHMP dans le traitement des fistules périanales complexes de la maladie de Crohn

- **Première thérapie fondée sur des cellules souches allogéniques à recevoir la décision favorable du CHMP en Europe.**
- **Le Cx601 offre une nouvelle option thérapeutique potentielle aux patients n'ayant pas répondu aux thérapies actuelles et soumis à de nombreuses interventions chirurgicales invasives¹.**

Osaka (Japon), 15 décembre 2017, et Louvain (Belgique), 15 décembre 2017, 13:10h CET - Takeda Pharmaceutical Company Limited (TSE: 4502) ("Takeda") et TiGenix NV (Euronext Brussels et NASDAQ : TIG) (« TiGenix ») ont annoncé aujourd'hui que le Comité des Médicaments à Usage Humain (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) de l'Agence Européenne des Médicaments (*European Medicines Agency*, EMA), ainsi que le Comité des Thérapies Avancées (*Committee for Advanced Therapies*, CAT), ont pris une décision favorable recommandant la mise sur le marché (*Marketing Authorization*, MA) du produit expérimental Cx601 (darvadstrocel). Le Cx601 est attendu être indiqué dans le traitement des fistules périanales complexes chez les patients adultes présentant la maladie de Crohn inactive / modérée lorsque les fistules ont répondu de manière insuffisante à au moins une thérapie conventionnelle ou biologique². Cette recommandation marque la première thérapie à base de cellules souches allogéniques à recevoir une décision favorable du CHMP en Europe.

« Cette bonne nouvelle signifie que, dans l'avenir, les médecins et chirurgiens européens seront en mesure de proposer à ces patients souffrant de la maladie de Crohn une option alternative de traitement, innovante et mini-invasive dont les résultats obtenus dans des essais cliniques montrent une augmentation des taux de rémission combinée et une réduction des taux de récurrence* par rapport au traitement standard actuel », a déclaré le professeur Julián Panés, chef du Service Gastro-entérologie à l'Hôpital Clínic de Barcelone (Espagne) et président de l'Organisation Européenne de la Maladie de Crohn et de la Colite (ECCO). « On estime que les fistules périanales peuvent toucher 28 % des patients dans les deux décennies suivant le diagnostic de la maladie de Crohn. Le Cx601 représente un nouvel espoir pour les patients atteints de cette complication grave et invalidante. »

Le Cx601 a été évalué par le CAT (le comité scientifique de l'EMA spécialisé dans les médicaments pour les thérapies avancées (*Advanced Therapy Medicinal Products*, ATMP), comme thérapies géniques ou cellulaires. La décision favorable du CHMP est fondée sur les résultats de l'essai pivot de phase III ADMIRE-CD de TiGenix, une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée, conçue pour confirmer les niveaux d'efficacité et de sécurité du Cx601 en phase de recherche³. Les résultats obtenus à la semaine 24 ont été publiés dans *The Lancet*, et ont montré que le Cx601 présentait une supériorité statistiquement significative par rapport au groupe témoin de son critère d'efficacité

* La récurrence est définie par la réouverture de l'un ou l'autre des orifices externes traités avec drainage actif évalué cliniquement ou la présence d'une collection périanales de ≥ 2 cm sur la fistule périanales traitée, confirmée par lecture centralisée des images de résonance magnétique pelvienne chez les patients ayant présenté une rémission combinée lors d'une consultation préalable.

principal, la rémission combinée[†]. De plus, les proportions et types d'événements indésirables (non graves et graves) liés au traitement, ainsi que le nombre de patients ayant interrompu le traitement suite à des événements indésirables, étaient comparables dans les groupes témoins et traités avec le Cx601. Les événements indésirables les plus fréquents étaient des abcès anaux et des cas de proctalgie¹. Les données de suivi ont permis de constater que le Cx601 maintenait une rémission à long terme des fistules périanales complexes résistantes au traitement chez les patients souffrant de la maladie de Crohn pendant 52 semaines⁴.

Dr. María Pascual, VP of Regulatory Affairs and Corporate QA de TiGenix a déclaré: « Nous considérons que cette première recommandation d'autorisation pour une thérapie à base de cellules souches allogéniques en Europe prouve la maturité de notre technologie et son potentiel pour apporter de nouvelles solutions dans les cas difficiles à traiter. Nous avons maintenu une étroite collaboration avec l'EMA, moyennant l'apport de données fiables dans le cadre d'un essai clinique bien conçu et présentant des objectifs très exigeants. Parallèlement, nous allons continuer à travailler pour obtenir l'approbation aux États-Unis et développer le Cx601 pour d'autres indications. Ceci nous permettra de réaliser notre objectif qui n'est autre que fournir tout le potentiel du Cx601 aux patients souffrant de diverses maladies dans des aires géographiques différentes. »

La recommandation sera portée à la Commission Européenne dont on prévoit de recevoir la décision dans les prochains mois. La MA permettra de commercialiser le Cx601 dans les 28 États membres de l'UE, mais également en Norvège, en Islande et au Liechtenstein.

Takeda a acquis les droits exclusifs de développement et de commercialisation du Cx601 à l'extérieur des États-Unis. L'autorisation de commercialisation se traduira par le versement, de la part de Takeda, de 15 millions d'euros à TiGenix. Les deux sociétés ont travaillé étroitement à la préparation de la commercialisation et il est prévu que Takeda puisse réaliser le lancement commercial dès que TiGenix lui aura transféré la MA.

« La décision favorable du CHMP, rendue publique aujourd'hui, représente un pas essentiel qui permet de proposer une nouvelle option de traitement aux patients atteints de la maladie de Crohn et souffrant de fistules périanales complexes », a expliqué le Dr. Asit Parikh, directeur de l'Unité thérapeutique de gastro-entérologie au sein de Takeda. « Nous tenons à remercier la communauté scientifique et les patients ayant participé à l'essai ADMIRE-CD pour leur collaboration, qui nous a permis de franchir cette étape si importante. Nous préservons notre engagement pour le développement d'options thérapeutiques innovantes pour les patients souffrant de désordres gastro-intestinaux. »

Les fistules périanales complexes sont considérées comme l'une des complications les plus invalidantes de la maladie de Crohn⁵ et sont susceptibles d'entraîner de fortes douleurs⁶, un œdème, des infections et une incontinence¹. Malgré les thérapies existantes et les progrès en chirurgie, elles sont encore très difficiles à traiter⁷ par les cliniciens et ont un important impact négatif sur la qualité de vie des patients⁶.

Téléconférence et webcast

TiGenix tiendra une téléconférence le **18 décembre 2017 à 15h CET / 09h ET**, qui sera également émise en webcast. Veuillez composer les numéros suivants si vous souhaitez participer à la téléconférence :

Code de participation : 9171070

Londres (Royaume-Uni) :

+44(0)20 3427 1900

[†] La rémission combinée est définie cliniquement par la fermeture de tous les orifices externes traités ayant suppurés lors de l'examen de base (sous l'effet d'une légère pression avec les doigts) et l'absence de collections de > 2 cm confirmée par résonance magnétique pelvienne.

New York (États-Unis) : +1 212 444 0481
Paris (France) : +33(0)1 76 77 22 30
Bruxelles (Belgique) : +32(0)2 404 0660
Madrid (Espagne) : +34 91 114 6582
Amsterdam (Pays-Bas) : +31(0)20 716 8295

Le webcast sera disponible en ligne à l'adresse suivante : <https://edge.media-server.com/m6/p/o3msgui7>

CONTACTS

Pour TiGenix:

Claudia Jiménez
Senior Directeur,
Investor Relations & Communicatie
T: +34 91 804 9264
claudia.jimenez@tigenix.com

Gunther De Backer
Comfi
T: +32 475 90 39 09
tigenix@comfi.be

Pour Takeda:

Kazumi Kobayashi
Media au Japon
T: +81 33 278 2095
kazumi.kobayashi@takeda.com

Luke Willats
Media en dehors du Japon
T: +41 44 555 1145
luke.willats@takeda.com

L'engagement de Takeda envers la gastro-entérologie

Les maladies gastro-intestinales peuvent être complexes et invalidantes, et avoir des effets considérables sur la vie des patients. Conscients de la nécessité de répondre à ce besoin, Takeda et ses collaborateurs se sont fixés l'objectif d'améliorer la qualité de vie des patients en leur proposant des médicaments innovants et des programmes spécialisés de soutien au patient pour une durée de plus de 25 ans. Takeda souhaite aider les patients à affronter leur maladie. En outre, Takeda est à la tête des champs de la gastro-entérologie associés à de nombreux besoins médicaux non couverts, comme c'est le cas des maladies inflammatoires de l'intestin, des maladies liées à l'acidité et aux troubles de la motilité. Notre groupe de R&D en gastro-entérologie travaille également dans la recherche de solutions à la maladie cœliaque, aux maladies hépatiques avancées et les traitements microbiens.

À propos de Takeda Pharmaceutical Company

Takeda Pharmaceutical Company Limited est une entreprise pharmaceutique internationale centrée sur la Recherche et le Développement, déterminée à améliorer la santé des patients et à leur offrir un avenir meilleur en traduisant la science en des médicaments qui changeront leur vie. Takeda concentre ses efforts de R&D en oncologie, gastro-entérologie et sur les maladies du système nerveux central. Takeda travaille également sur des programmes de développement spécifiques sur maladies cardiovasculaires ainsi que sur les produits candidats de stade avancé pour les vaccins. Takeda mène ses activités de R&D en interne et à travers des partenariats pour être à la pointe de l'innovation. Les nouveaux médicaments innovants, en particulier en oncologie et en gastro-entérologie, ainsi que notre présence sur les marchés émergents, contribuent à la croissance de Takeda. Plus de 30 000 collaborateurs Takeda sont engagés à améliorer la qualité de vie des patients, en collaboration avec nos partenaires de santé dans plus de 70 pays. Pour plus d'informations, consultez le site <http://www.takeda.com>.

À propos de TiGenix

TiGenix NV (Euronext Brussels et NASDAQ : TIG) est une société biopharmaceutique qui développe de nouvelles thérapies pour le traitement de conditions médicales graves, centrées sur l'exploitation des propriétés anti-inflammatoires de cellules souches allogéniques expansées ou issues de donneurs.

L'essai clinique de phase III européen du produit phare de TiGenix, le Cx601, dans le traitement des fistules périanales complexes - une complication grave et invalidante de la maladie de Crohn - a été achevé avec succès. En Europe, TiGenix a présenté à l'Agence Européenne du Médicament une demande d'approbation pour la commercialisation centralisée. Parallèlement, la compagnie a lancé en 2017 un essai de phase III global visant à soutenir une demande de licence de produits biologiques (BLA) aux États-Unis. TiGenix a conclu un accord de licence avec Takeda, une société pharmaceutique mondiale spécialisée en gastro-entérologie, selon lequel Takeda a acquis le droit exclusif de développer et commercialiser le Cx601 pour le traitement des fistules périanales complexes en dehors des États-Unis. Le deuxième produit de TiGenix dérivé du tissu adipeux, le Cx611, est en cours d'essai de phase I/II dans le sepsis sévère - une cause majeure de mortalité dans les pays développés. Enfin, l'AlloCSC-01, qui cible les cardiopathies ischémiques aiguës, a montré des résultats positifs dans un essai de phase I/II dans l'infarctus aigu du myocarde (IAM). Le siège social de TiGenix est basé à Louvain (Belgique) et la société a également des activités à Madrid (Espagne) et à Cambridge (Massachusetts, États-Unis). Pour plus d'informations, veuillez consulter le site <http://www.tigenix.com>.

À propos de Cx601

Le Cx601 est une suspension de cellules souches allogéniques (ou issues de donneurs) expansées dérivées de tissus adipeux (expanded adipose-derived stem cells, eASC) injectée localement pour le traitement des fistules périanales complexes chez des patients atteints d'une maladie de Crohn qui ont précédemment répondu de manière insuffisante à une thérapie biologique ou conventionnelle. La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin et les fistules périanales complexes représentent une complication grave et invalidante pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement efficace. Le Cx601 a reçu la désignation de médicament orphelin par la Commission européenne en 2009 et par l'Agence américaine des Aliments et des Médicaments (Food and Drug Administration, FDA) en 2017. TiGenix a complété un essai clinique européen de phase III (ADMIRE-CD) en août 2015 lors duquel le critère principal et le profil d'innocuité et d'efficacité ont été atteints, les patients recevant Cx601 présentant une probabilité 44% supérieure de rémission combinée par rapport au groupe témoin (placebo).¹ Une analyse de suivi a été effectuée à 52 semaines et à 104 semaines après le traitement, confirmant l'efficacité durable et le profil d'innocuité du produit. Les données de la semaine 24 ont été publiées dans *The Lancet* et ont prouvé que l'objectif d'évaluation primaire et le profil de sécurité et d'efficacité ont bien été remplis. Une analyse de suivi a été réalisée à 52 et à 104 semaines après le traitement, confirmant le profil de sécurité et d'efficacité durable du produit.⁴ Les résultats favorables à la semaine 24 de l'essai de phase III ADMIRE-CD ont été publiés dans la revue *The Lancet* en juillet 2016.¹ Sur la base de ces résultats, TiGenix a présenté une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency, EMA). Un essai clinique mondial de phase III (ADMIRE_CD_III) conçu pour supporter une future demande d'homologation de produit biologique (Biologics License Application, BLA) aux États-Unis a débuté en 2017, sur la base d'un protocole d'essai qui a été approuvé par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration, FDA) grâce à une procédure d'évaluation spéciale de protocole (special protocol assessment procedure, SPA) (clinicaltrials.gov; NT03279081). ADMIRE-CD II est une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, conçue pour confirmer les niveaux d'efficacité et de sécurité d'une dose unique de Cx601 dans le cadre du traitement des fistules périanales complexes chez les patients souffrant de la maladie de Crohn. En juillet 2016, TiGenix a conclu un accord de licence avec Takeda, une société pharmaceutique mondiale spécialisée en gastro-entérologie, selon lequel Takeda a acquis les droits exclusifs de développer et commercialiser le Cx601 pour le traitement des fistules périanales complexes chez les patients atteints d'une maladie de Crohn en dehors des États-Unis.

Information prospective

Ce communiqué de presse 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 évaluations des risques, incertitudes et autres facteurs connus et inconnus, qui ont été jugés raisonnables quand ils ont été formulés, mais qui pourraient s'avérer ou ne pas s'avérer corrects. 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 communiqué de presse. 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.

References

- ¹ 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.
- ² European Medicines Agency. Available at: <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Accessed December 15, 2017.
- ³ 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.
- ⁴ 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*.
- ⁵ 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.
- ⁶ 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.
- ⁷ 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.