

**PERSBERICHT
GEREGLEMENTEERDE INFORMATIE
VOORWETENSCHAP**

Takeda en TiGenix kondigen aan dat Cx601 (darvadstrocel) een positief CHMP-advies ontvangen heeft voor de behandeling van complexe perianale fistels bij de ziekte van Crohn

- **De eerste allogene stamceltherapie die in Europa een positief CHMP-advies krijgt**
- **Cx601 biedt een potentiële nieuwe behandelingsoptie voor patiënten die niet reageren op de huidige beschikbare therapieën en tal van invasieve operatieve ingrepen moeten ondergaan.¹**

Osaka, Japan, 15 december 2017, en Leuven, België, 15 december 2017, 13:10 uur CET – Takeda Pharmaceutical Company Limited (TSE: 4502) ("Takeda") en TiGenix NV (Euronext Brussels en NASDAQ: TIG) ("TiGenix") hebben vandaag aangekondigd dat het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Europees geneesmiddelenbureau (EMA), samen met het Comité voor geavanceerde therapieën (CAT), een positief advies heeft gegeven, met een aanbeveling voor een vergunning voor het in de handel brengen (VHB) van het kandidaatgeneesmiddel Cx601 (darvadstrocel). Cx601 wordt verwacht geschikt te zijn voor de behandeling van complexe perianale fistels bij volwassen patiënten met een niet- of licht actieve luminale ziekte van Crohn, wanneer fistels ontoereikend reageren op ten minste één conventionele of biologische therapie.² De aanbeveling betreft de eerste allogene stamceltherapie die in Europa een positief CHMP-advies krijgt.

"Na het nieuws van vandaag kunnen artsen en chirurgen in Europa uitzien naar de mogelijkheid om in de toekomst patiënten met de ziekte van Crohn een nieuwe en minimaal invasieve, alternatieve behandelingsoptie aan te bieden, die in klinische studies hogere gecombineerde resultaten van remissie en lagere terugvalpercentages bereiken* dan de huidige behandelingsstandaard", aldus professor Julian Panés, hoofd van de afdeling gastro-enterologie van het Hospital Clínic in Barcelona (Spanje) en voorzitter van de Europese organisatie voor Crohn en Colitis (ECCO). "Perianale fistels treffen naar schatting tot 28% van de patiënten in de eerste twee decennia na de diagnose van de ziekte van Crohn, en voor mensen die lijden aan deze ernstige en invaliderende aandoening biedt Cx601 nieuwe hoop."

Cx601 werd beoordeeld door het CAT, het gespecialiseerde wetenschappelijke comité van het EMA voor geneesmiddelen uit geavanceerde therapieën zoals gen- of celtherapie (ATMP). Het positieve CHMP-advies was gebaseerd op de resultaten van de doorslaggevende TiGenix's Fase III ADMIRE-CD-studie. De ADMIRE-CD-studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde Fase III-studie, bedoeld om de werkzaamheid en veiligheid van het kandidaatgeneesmiddel Cx601 te onderzoeken.³ De resultaten na 24 weken werden gepubliceerd in *The Lancet*. Deze toonden aan dat Cx601 in vergelijking met de controlegroep een statistisch significante superioriteit vertoonde van het primaire werkzaamheidseindpunt van gecombineerde remissie[†]. Bovendien waren de percentages en soorten behandelingsgerelateerde (niet-ernstige en ernstige) bijwerkingen en het aantal stopzettingen als gevolg van bijwerkingen, waarvan anale abcessen en proctalgië de meest

* Terugval gedefinieerd als opnieuw opengaan van een van de behandelde externe openingen met actieve drainage volgens klinische beoordeling, of ontwikkeling van perianale collecties ≥ 2 cm van de behandelde perianale fistels, bevestigd door een centraal geblindeerde MRI-beoordeling, bij patiënten met klinische remissie bij een voorgaand bezoek

† Gecombineerde remissie gedefinieerd als klinische beoordeling van de sluiting van alle behandelde externe openingen die lekten bij de aanvang van de studie, ook onder lichte vingerdruk, en afwezigheid van collecties > 2 cm, bevestigd door MRI

voorkomende waren¹, bij Cx601 en controlegroepen vergelijkbaar. Verdere follow-upgegevens wezen erop dat Cx601 gedurende een periode van 52 weken een langetermijnremissie behield bij voor behandeling ongevoelige, complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn.⁴

Dr. María Pascual, VP Regulatory Affairs and Corporate Quality bij TiGenix, verklaarde: "Wij geloven dat de eerste goedkeuringsaanbeveling voor een allogene stamceltherapie in Europa een blijk is van de maturiteit van onze technologie en het potentieel daarvan om nieuwe benaderingen te bieden voor moeilijk behandelbare aandoeningen. We hebben nauw samengewerkt met het EMA en we hebben een robuust gegevenspakket verstrekt van een goed ontworpen klinisch onderzoek met uitdagende eindpunten. Tegelijkertijd zullen we hard blijven werken om goedkeuring te verkrijgen van de regelgevende instanties in de VS, en om Cx601 verder te ontwikkelen voor bijkomende indicaties, met het doel om patiënten baat te laten hebben van het volledige potentieel van Cx601 in meerdere geografische gebieden en voor meerdere ziekten."

Het advies zal nu worden doorgestuurd naar de Europese Commissie en een beslissing wordt verwacht in de komende maanden. Een VHB zou het mogelijk maken om Cx601 in alle 28 lidstaten van de EU, plus Noorwegen, IJsland en Liechtenstein, op de markt te brengen.

Cx601 is exclusief in licentie gegeven aan Takeda voor de ontwikkeling en commercialisering buiten de VS. De ontvangst van de VHB zal leiden tot een mijlpaalbetaling door Takeda aan TiGenix van € 15 miljoen. De bedrijven hebben nauw samengewerkt bij de voorbereidingen om het product op de markt te kunnen brengen, en de potentiële start van de commerciële lancering door Takeda wordt verwacht zodra de VHB van TiGenix is overgedragen aan Takeda.

"Het positieve CHMP-advies van vandaag is een cruciale stap naar een nieuwe behandeloptie voor patiënten met complexe perianale fistels bij de ziekte van Crohn," zei Dr. Asit Parikh, hoofd van de afdeling gastro-enterologische therapieën van Takeda. "We willen graag de wetenschappelijke gemeenschap en de patiënten die betrokken zijn geweest bij de ADMIRE-CD-studie bedanken voor hun steun bij het bereiken van deze belangrijke mijlpaal. We zullen ons blijven inzetten voor het leveren van innovatieve, therapeutische opties voor patiënten die lijden aan gastro-intestinale stoornissen."

Complexe perianale fistels worden beschouwd als een van de belangrijkste, invaliderende complicaties van de ziekte van Crohn⁵, en oorzaak van hevige pijn⁶, zwellingen, infecties en incontinentie¹. Ondanks de beschikbare therapieën en chirurgische vooruitgang zijn deze fistels nog altijd een uitdaging voor de behandelende artsen⁷ en hebben ze een significante, negatieve invloed op de kwaliteit van het leven van de patiënten⁶.

Conference call en webcast

TiGenix zal een conference call organiseren op **18 december 2017**, om **15:00 CET / 09:00 ET**, die ook beschikbaar zal zijn als webcast. Voor deelname aan de conference call, gelieve contact op te nemen op de hiernavolgende nummers:

Bevestigingscode: 9171070

Londen, Verenigd Koninkrijk:	+44(0)20 3427 1900
New York, Verenigde Staten van Amerika:	+1 212 444 0481
Parijs, Frankrijk:	+33(0)1 76 77 22 30
Brussel, België:	+32(0)2 404 0660
Madrid, Spanje:	+34 91 114 6582
Amsterdam, Nederland:	+31(0)20 716 8295

De webcast kan live online worden gevolgd via de link: <https://edge.media-server.com/m6/p/o3msgui7>

CONTACT

Voor TiGenix:

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

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

Voor Takeda:

Tsuyoshi Tada
Media in Japan
T: +81 33 278 2095
kazumi.kobayashi@takeda.com

Luke Willats
Media buiten Japan
T: +41 44 555 1145
luke.willats@takeda.com

Takeda's betrokkenheid bij de gastro-enterologie

Gastro-intestinale (GI) aandoeningen kunnen complex, slopend en levensveranderend zijn. Takeda zet zich al meer dan 25 jaar in voor de verbetering van het leven van patiënten met een GI-aandoening door middel van innovatieve geneesmiddelen, een toegewijde ondersteuning van het management van patiënt en ziekte, en ontwikkeling van de zorgomgeving. Takeda is toonaangevend op het gebied van de gastro-enterologie door het brengen van innovatieve geneesmiddelen op terreinen met grote, onbeantwoorde behoeften als inflammatoire darmaandoeningen, maagzuur-gerelateerde GI-aandoeningen en GI-motiliteitsstoornissen. Ons GI-onderzoeks- en ontwikkelingsteam onderzoekt ook oplossingen voor coeliakie en leverziekten, en mogelijke wetenschappelijke vooruitgang door microbiomtherapieën.

Over Takeda Pharmaceutical Company

Takeda Pharmaceutical Company Limited is een internationaal, op onderzoek en ontwikkeling gericht farmaceutisch bedrijf dat ernaar streeft om patiënten een betere gezondheid en een mooiere toekomst te bieden door wetenschap te vertalen in levensveranderende geneesmiddelen. Takeda richt haar R&D-inspanningen op de therapeutische gebieden oncologie, gastro-enterologie en het centraal zenuwstelsel en heeft specifieke ontwikkelingsprogramma's voor hart- en vaatziekten die specialistische zorg vereisen en vaccins in een vergevorderd stadium van ontwikkeling. Takeda voert zowel intern als met partners R&D uit om toonaangevend te blijven op het vlak van innovatie. Nieuwe innovatieve producten, vooral met betrekking tot oncologie en gastro-enterologie, evenals haar aanwezigheid op groeimarkten, voeden de groei van Takeda. Meer dan 30.000 werknemers van Takeda zetten zich in om de levenskwaliteit van patiënten te verbeteren en zijn actief met onze partners in de gezondheidszorg in meer dan 70 landen. Ga voor meer informatie naar <http://www.takeda.com>.

Over TiGenix

TiGenix NV (Euronext Brussels en NASDAQ: TIG) is een geavanceerd biofarmaceutisch bedrijf dat nieuwe behandelingen ontwikkelt voor ernstige medische aandoeningen door de ontstekingsremmende eigenschappen van allogene, d.w.z. van een donor afkomstige, stamcellen te gebruiken.

Het hoofdproduct van TiGenix, Cx601, heeft met succes een klinisch fase III-onderzoek in Europa afgerond voor de behandeling van complexe perianale fistels, een ernstige en verzwakkende complicatie van de ziekte van Crohn. Cx601 is ingediend voor goedkeuring in Europa en in 2017 is er een wereldwijd fase III-onderzoek van start gegaan, bedoeld om een toekomstige aanvraag voor een licentie voor een biologisch middel (Biologics License Application, BLA) in de VS te ondersteunen. TiGenix heeft een licentieovereenkomst gesloten met Takeda, een internationaal farmaceutisch bedrijf dat actief is op het gebied van de gastro-enterologie, waardoor Takeda de exclusieve rechten heeft verworven om Cx601 buiten de VS te ontwikkelen en op de markt te brengen voor complexe perianale fistels. Het tweede uit vetweefsel afkomstig product van TiGenix, Cx611, doorloopt een fase I/II-onderzoek bij ernstige sepsis, een belangrijke oorzaak van sterfte in de ontwikkelde wereld. Ten slotte heeft AlloCSC-01, gericht op acute ischemische hartziekte, positieve resultaten laten zien in een fase I/II-onderzoek bij acuut myocardinfarct (AMI). TiGenix heeft haar hoofdzetel in Leuven en heeft vestigingen in Madrid (Spanje) en Cambridge, Massachusetts (VS). Voor meer informatie, zie <http://www.tigenix.com>.

Over Cx601

Cx601 is een suspensie van allogene (van een donor afkomstige) geëxpandeerde, uit vetweefsel verkregen stamcellen (expanded adipose stem cells, eASCs) die lokaal wordt geïnjecteerd voor de behandeling van complexe perianale fistels bij volwassen patiënten met de ziekte van Crohn bij wie conventionele behandeling of is mislukt. De ziekte van Crohn is een chronische ontstekingsziekte van de darmen en complexe perianale fistels zijn een ernstige en verzwakkende complicatie waarvoor momenteel geen doeltreffende behandeling bestaat. In 2009 wees de Europese Commissie Cx601 aan als weesgeneesmiddel en in 2017 volgde de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) haar voorbeeld. TiGenix voltooide in augustus 2015 een Europees klinisch fase III-onderzoek (ADMIRE-CD). Uit dit onderzoek bleek dat patiënten die Cx601 hadden gekregen, 44% meer kans hadden op het bereiken van gecombineerde remissie dan patiënten die een placebo hadden gekregen (controlegroep).¹ De week 24-gegevens werden gepubliceerd in *The Lancet* en toonden aan dat zowel het primaire eindpunt als het veiligheids- en werkzaamheidsprofiel behaald werden. 52 weken en 104 weken na de behandeling werd een opvolgingsanalyse uitgevoerd, die het aanhoudende veiligheids- en werkzaamheidsprofiel van het product bevestigde.⁴ De resultaten na 24 weken van het fase III-ADMIRE-CD onderzoek werden in juli 2016 gepubliceerd in *The Lancet*.¹ Op basis van de positieve resultaten van het fase III-onderzoek na 24 weken heeft TiGenix een aanvraag tot vergunning voor het in de handel brengen (Marketing Authorisation Application) bij het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA) ingediend. Een wereldwijd klinisch fase III-onderzoek (ADMIRE-CD_II), bedoeld als ondersteuning van een toekomstige Amerikaanse aanvraag voor een licentie voor een biologisch middel (Biologics License Application, BLA) is in 2017 van start gegaan, op basis van een onderzoeksprotocol dat is overeengekomen met de Food and Drug Administration (FDA) via een speciale protocolbeoordelingsprocedure (Special Protocol Assessment, SPA) (clinicaltrials.gov; NCT03279081). ADMIRE-CD II is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek dat opgezet is om de werkzaamheid en veiligheid te bevestigen van een enkele toediening van Cx601 voor de behandeling van complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn. In juli 2016 sloot TiGenix een licentieovereenkomst met Takeda, een internationaal farmaceutisch bedrijf dat actief is op het gebied van de gastro-enterologie, waardoor Takeda de exclusieve rechten verwierf om Cx601 buiten de VS te ontwikkelen en op de markt te brengen voor complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn.

Toekomstgerichte informatie

Dit persbericht kan toekomstgerichte informatie en schattingen bevatten over verwachte toekomstige prestaties van TiGenix en de markt waarin het bedrijf actief is. Bepaalde van deze beweringen, voorspellingen en schattingen kunnen herkend worden door het gebruik van woorden als bijvoorbeeld “denkt”, “plant”, “verwacht”, “is van plan”, “probeert”, “schat”, “kan”, “zal” en “voortzetten” en gelijkaardige uitdrukkingen. Ze vertegenwoordigen zaken die geen historische feiten zijn. Dergelijke beweringen, voorspellingen en schattingen zijn gebaseerd op verschillende veronderstellingen en beoordelingen van bekende en niet-bekende risico’s, onzekerheden en andere

factoren, die werden beschouwd als redelijk toen ze werden gedaan/gemaakt, maar die al dan niet juist kunnen zijn. Werkelijke gebeurtenissen zijn moeilijk te voorspellen en kunnen afhankelijk zijn van factoren die buiten de controle van het bedrijf liggen. Daarom kunnen de werkelijke resultaten, de financiële situatie, de prestatie of successen van TiGenix, of de resultaten van de sector, aanzienlijk afwijken van toekomstige resultaten, prestaties of successen die tot uitdrukking worden gebracht door of die kunnen worden afgeleid van dergelijke beweringen, voorspellingen en schattingen. Gezien deze onzekerheden, kan men geen verhaal halen over de juistheid of redelijkheid van dergelijke toekomstgerichte beweringen, voorspellingen en schattingen. Bovendien spreken toekomstgerichte beweringen, voorspellingen en schattingen slechts vanaf de datum van publicatie van dit persbericht. TiGenix verwerpt elke verplichting om dergelijke toekomstgerichte beweringen, voorspellingen of schattingen aan te passen aan eventuele veranderingen in de verwachtingen van het bedrijf hieromtrent, of aan eventuele wijzigingen in de gebeurtenissen, voorwaarden of omstandigheden waarop dergelijke beweringen, voorspellingen of schattingen zijn gebaseerd, behalve voor zover bij Belgische wetgeving verplicht.

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.