

## TiGenix kondigt de klinische ontwikkeling aan van Cx611 bij vroege reumatoïde artritis en ernstige sepsis

**Leuven, België – 30 juni 2014** –TiGenix NV (Euronext Brussel: TIG), de Europese leider in celtherapie, kondigde vandaag aan dat het zijn intraveneus toegediende allogene stamcelproduct, Cx611, zal ontwikkelen voor patiënten die lijden aan vroege reumatoïde artritis en voor patiënten die lijden aan ernstige sepsis, een potentieel levensbedreigende complicatie van een infectie.

"Gezien de aangetoonde therapeutische effecten van allogene stamcellen, de tot nu toe verzamelde gegevens uit dier- en klinische studies met Cx611, de potentiële toepassingen in domeinen waarin een grote, niet-ingevulde medische behoefte bestaat, en het advies van klinische experts in Europa en de Verenigde Staten, zijn wij ervan overtuigd dat we onze inspanningen voor Cx611 moeten concentreren op vroege reumatoïde artritis en ernstige sepsis", aldus Eduardo Bravo, CEO van TiGenix. "Bij vroege reumatoïde artritis zou Cx611 patiënten een therapie kunnen bieden met een alternatief werkingsmechanisme, dat de nood aan overschakeling op biologische geneesmiddelen uitstelt. Bij ernstige sepsis zou Cx611 een therapie kunnen zijn met een werkingsmechanisme die significante voordelen biedt wanneer ze wordt gecombineerd met de normale standaardbehandeling, en die een sneller herstel en een betere overleving mogelijk maakt. Succes bij één van deze indicaties zou een grote medische en commerciële opportuniteit voor Cx611 zijn."

### Vroege reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis is een chronische, polyarticulaire ontstekingsziekte van de gewrichten, die meestal de kleine gewrichten van de handen en de voeten aantast en die 0,5 tot 1% van de volwassenen in de ontwikkelde wereld treft. Jaarlijks ontwikkelen 5 tot 50 op 100.000 mensen de aandoening. Na een eerste behandeling met methotrexaat en niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) en/of een corticosteroïde, is de ziekteactiviteit bij een aantal patiënten onvoldoende onder controle, waardoor ze vaak moeten overschakelen op een behandeling met een groep geneesmiddelen die bekend staan als 'biologics' (biologische geneesmiddelen), zoals TNF-alfa-inhibitoren. Toch wijzen het uitblijven van een adequate respons bij een aanzienlijk gedeelte van de behandelde patiënten, veiligheidsproblemen en een met de tijd afnemend effect – waardoor een aanzienlijk aantal patiënten geregeld moet overschakelen op een ander geneesmiddel – op de behoefte aan bijkomende therapeutische benaderingen.

"Er is nood aan een behandeling met een alternatief werkingsmechanisme, die het aantal patiënten dat in remissie gebracht wordt kan verhogen en die de noodzakelijke overschakeling op chronische, sequentiële en dure biologische therapieën vermindert", aldus Frank Luyten, Professor en Hoofd Reumatologie, Universitair Ziekenhuis van Leuven, België.

In diermodellen is aangetoond dat geëxpandeerde, van vetweefsel afgeleide stamcellen (*expanded adipose tissue-derived stem cells*, eASC's) pro-inflammatoire cytokines downreguleren en regulerende T-cellen, die het immuunsysteem moduleren, upreguleren. In een fase IIa studie met Cx611 bij refractaire reumatoïde artritis, die werd voltooid en voorgesteld in 2013, werd de veiligheid van het product bevestigd en waren de tekens van werkzaamheid bemoedigend. Sommige patiënten die met Cx611 werden behandeld, gingen in remissie na jaren behandeling met conventionele en biologische geneesmiddelen.

Geassisteerd door een stuurcommissie bestaande uit Professor Mark Genovese (Professor Immunologie en Reumatologie, Stanford University, VS), Professor Paul Emery (Professor Reumatologie, University of Leeds, VK) en Professor José María Alvaro-Gracia (Hoofd van de afdeling Biologische Therapieën aan het Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spanje), de hoofdonderzoeker in de eerdere fase IIa studie met Cx611 bij refractaire reumatoïde artritis, werkt TiGenix samen met een groep gerenommeerde klinische experts. Daarbij zit ook Professor Luyten (België). Ze willen het protocol voltooien van een gerandomiseerde, dubbelblinde, vergelijkende fase II studie om de werkzaamheid te testen van Cx611 bij patiënten die substantiële ziekteactiviteit van reumatoïde artritis vertonen ondanks behandeling met methotrexaat en corticosteroiden, maar die nog niet zijn blootgesteld aan een biologisch geneesmiddel. De rekrutering voor de voorgestelde studie zou kunnen starten in het derde kwartaal van 2015 en TiGenix verwacht dat de definitieve resultaten in de eerste helft van 2017 beschikbaar zullen zijn.

## **Ernstige sepsis**

Sepsis is een potentieel levensbedreigende complicatie van een infectie. Sepsis treedt op wanneer ontstekingsmoleculen die in de bloedsomloop worden vrijgezet om de infectie te bestrijden, een systemische ontsteking uitlokken. Deze ontsteking kan een aaneenschakeling van schadelijke veranderingen uitlokken, die verschillende orgaansystemen beschadigen en tot orgaanfalen leiden. Als sepsis evolueert naar septische shock, zakt de bloeddruk heel sterk, wat dodelijk kan zijn. Mensen met ernstige sepsis moeten nauwlettend opgevolgd worden en behandeld worden op de afdeling intensieve zorgen van een ziekenhuis. Een geneesmiddelenbehandeling berust meestal op breed spectrumantibiotica, corticosteroiden, vasopressoren om de bloeddruk te verhogen, plus zuurstof en grote hoeveelheden intraveneuze vloeistoffen. Soms zijn ondersteunende maatregelen nodig om de ademhaling en de hartfunctie te stabiliseren en om de nierfunctie over te nemen.

"Ook vandaag nog hebben patiënten met ernstige sepsis een lage overlevingskans. Het is dus dringend nodig om de doeltreffendheid van de huidige therapie te verbeteren", zei Professor Pierre-François Laterre, Professor Geneeskunde en Hoofd Intensieve Zorgen, Universitair Ziekenhuis Saint Luc, Brussel, België. "Bovendien is er momenteel slechts een klein aantal nieuwe geneesmiddelen in ontwikkeling voor ernstige sepsis. Op basis van de beschikbare gegevens denk ik dat we een sterk uitgangspunt hebben om Cx611 te evalueren bij deze patiëntenpopulatie."

In diermodellen bleken eASC's zowel de concentratie pro-inflammatoire mediators te verlagen als de anti-inflammatoire mediators te verhogen, bovendien hadden ze antimicrobiële effecten. Als gevolg van dit werkingsmechanisme bleek Cx611 de mortaliteit in twee diermodellen van sepsis significant te verlagen. TiGenix gelooft dan ook dat er een mogelijk belangrijke rol is weggelegd voor Cx611, als het wordt gecombineerd met de huidige standaardverzorging bij patiënten met ernstige sepsis.

Het bedrijf werkt aan het ontwikkelingsplan van Cx611 in deze indicatie met een Adviesraad bestaande uit Professor Pierre-François Laterre, Dr. Bruno François (Service de Réanimation Polyvalente, Centre Hospitalier Universitaire, Limoges, Frankrijk), Professor Sébastien Gibot (Service de Réanimation Médicale, Centre Hospitalier Universitaire, Nancy, Frankrijk) en Professor Tom van der Poll (Departement Inwendige Geneeskunde, Academische Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, Nederland). Naast bijkomende proeven op diermodel, zal TiGenix een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie starten om het werkingsmechanisme van Cx611 te testen bij gezonde vrijwilligers die worden gechallenged met een bacterieel endotoxine (lipopolysaccharide), een krachtig pro-inflammatoir bestanddeel van het buitenmembraan van Gram-negatieve bacteriën, dat een sterke ontstekingsreactie uitlokt, die sepsisachtige klinische symptomen induceert. TiGenix verwacht dat deze studie voltooid zal zijn in het derde kwartaal van 2015, en gevolgd zal worden door een fase II studie met Cx611 als aanvullende therapie bij de standaardbehandeling van patiënten met ernstige sepsis.

## Conference call webcast

Op maandag 30 juni om 15.00 uur CEST/9.00 am EDT, zal TiGenix een conference call webcast organiseren. De volgende sprekers zullen meer informatie verstrekken over het ontwikkelingsplan voor Cx611 en vragen beantwoorden.

- Eduardo Bravo, Chief Executive Officer, TiGenix
- Wilfried Dalemans, Chief Technical Officer, TiGenix
- Dr. Frank Luyten, Professor en Hoofd Reumatologie, Universitair Ziekenhuis van Leuven, België
- Dr. Pierre-Francois Laterre, Professor Geneeskunde en Hoofd Intensieve Zorgen, Universitair Ziekenhuis Saint Luc, Brussel, België

Vorm één van de volgende nummers om deel te nemen:

+32 2 620 0138	België
+1 416 216 4141	Canada
+33 1 76 77 22 26	Frankrijk
+31 20 716 8256	Nederland
+34 91 114 6582	Spanje
+46 8 5033 6538	Zweden
+44 20 3427 0503	VK
+1 212 444 0481	VS

Bevestigingscode: 2890120

De online-live-webcast kunt u volgen via de link:

<http://www.media-server.com/m/p/zid4ym8b>

Het persbericht en de presentatie zullen in de nieuwsrubriek op onze website worden geplaatst. Kort na de conference call kunt u op de website een opname van de webcast beluisteren.

## Voor meer informatie

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

## Over Cx611

*Cx611 is een intraveneus toegediend product van allogene, geëxpandeerde, van vetweefsel afgeleide stamcellen.*

*In 2013 rapporteerde TiGenix gunstige veiligheidsgegevens op 6 maanden van zijn studie van fase Ila naar Cx611 bij refractaire reumatoïde artritis, evenals een eerste indicatie van therapeutische activiteit op basis van standaard resultaatmetingen en biologische markers voor ontsteking gedurende minstens drie maanden na toediening.*

*In de multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van fase Ila werden 53 patiënten opgenomen met refractaire reumatoïde artritis (gemiddelde tijd verstreken sinds de diagnose 15 jaar), die onder behandeling waren met ten minste één non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD), en die niet reageerden op ten minste twee biologische geneesmiddelen (gemiddelde eerdere 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 maandelijks check-up van alle patiënten, waarbij alle vooraf vastgelegde parameters werden gemeten. De bedoeling was om de veiligheid, tolerabiliteit en optimale dosering over de volledige 6 maanden van de studie te evalueren, en om de therapeutische activiteit te onderzoeken.

Slechts één patiënt vertoonde ernstige bijwerkingen, die aanleiding gaven tot stopzetting van de behandeling. Alle andere bijwerkingen waren licht en van voorbijgaande aard, wat er op wijst dat eASC's goed verdragen worden en geassocieerd zijn met een globaal aanvaardbaar veiligheidsprofiel.

De gemeten klinische activiteitsscores waren ACR20<sup>2</sup>, ACR50<sup>2</sup>, ACR70<sup>2</sup>, EULAR<sup>3</sup>-responspercentages en de ziekteactiviteitsscore, DAS28<sup>4</sup>. Om een eerste beeld van de therapeutische activiteit te krijgen, werden deze parameters gedurende zes maanden maandelijks geëvalueerd. En inderdaad: patiënten die Cx611 kregen, hadden hogere ACR-scores, een betere EULAR-respons en hogere DAS28-scores dan patiënten die een placebo kregen over drie maanden, en een behouden gezondheidswinst over zes maanden.

<sup>2</sup> ACR 20 betekent een verbetering van 20 % in gevoelige of gezwollen gewrichten en een verbetering van 20 % in ten minste drie van de volgende vijf criteria: beoordeling door de patiënt, beoordeling door de arts, erythrocytensedimentatiesnelheid, pijnschaal en functionele vragenlijsten. De categorieën ACR50 en ACR70 vallen onder dezelfde criteria, maar voor respectievelijk 50 % en 70 % verbetering.

<sup>3</sup> EULAR, European League Against Rheumatism

<sup>4</sup> DAS28, Disease Activity Score 28 gewrichtstelling

## Over TiGenix

TiGenix NV (Euronext Brussel: TIG) is een toonaangevend Europees bedrijf dat zich bezighoudt met celtherapie. Het beschikt over een pijnpijn van allogene volwassen stamcelprogramma's in de klinische fase voor de behandeling van auto-immun- en ontstekingsziekten, en een gecommmercialiseerd product voor kraakbeenherstel, ChondroCelect. De hoofdzetel van TiGenix is gevestigd in Leuven (België). Het bedrijf heeft ook activiteiten in Madrid (Spanje). Surf voor meer informatie naar [www.tigenix.com](http://www.tigenix.com).

## Toekomstgerichte informatie

Dit document kan vooruitziende verklaringen en prognoses 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 kunt u herkennen aan bepaalde bewoordingen zoals 'gelooft', 'verwacht', 'neemt zich voor', 'plant', 'streeft na', 'raamt', 'kan misschien', 'zal', 'blijft' en andere vergelijkbare uitdrukkingen. Deze gaan over zaken die geen historische feiten zijn. Zulke verklaringen, voorspellingen en inschattingen steunen op verschillende veronderstellingen en beoordelingen van bekende en onbekende risico's, onzekerheden en andere factoren die redelijk werden geacht 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. Daarom kunnen de werkelijke resultaten, de financiële toestand, de prestaties of de verwezenlijkingen van TiGenix of van de sector aanzienlijk verschillen van de toekomstige resultaten, prestaties of verwezenlijkingen waarvan in deze verklaringen en inschattingen expliciet of impliciet gewag wordt gemaakt. Wegens deze onzekerheden kan er geen garantie worden gegeven met betrekking tot de nauwkeurigheid of redelijkheid van die vooruitziende verklaringen, voorspellingen en inschattingen. Bovendien zijn toekomstgerichte verklaringen, voorspellingen en inschattingen pas geldig vanaf de publicatiedatum van dit document. TiGenix wijst elke verplichting af om alle vooruitziende verklaringen, voorspellingen of inschattingen te actualiseren zodat ze eventuele wijzigingen weerspiegelen in de verwachtingen van TiGenix of de veranderde gebeurtenissen of omstandigheden waarop zulke verklaringen, voorspellingen of inschattingen steunen, behalve als de Belgische wetgeving dat voorschrijft.