

Takeda y TiGenix anuncian la publicación en *The Lancet* de los resultados positivos de Cx601 tras 24 semanas en el ensayo de fase III ADMIRE-CD, que investiga el tratamiento de fístulas perianales en pacientes con enfermedad de Crohn

Osaka (Japón), y Lovaina (Bélgica), 2 de agosto de 2016, 08:00h CET – Takeda Pharmaceutical Company Limited (TSE:4502) (“Takeda”) y TiGenix NV (Euronext Bruselas TIG) (“TiGenix”) han anunciado hoy que *The Lancet*¹ ha publicado los resultados a las 24 semanas del ensayo de fase III ADMIRE-CD, con el que está estudiando Cx601. El Cx601 es una suspensión de células madre alogénicas expandidas derivadas de tejido adiposo (eASC, por sus siglas en inglés) que se administra mediante lesión intralesional para el tratamiento de fístulas perianales complejas en pacientes que padecen de la enfermedad de Crohn y presentan una respuesta inadecuada a al menos una terapia biológica o convencional.

ADMIRE-CD es un ensayo de fase III, randomizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para investigar la eficacia y la seguridad de una única inyección de Cx601 en el tratamiento de fístulas perianales complejas en pacientes con enfermedad de Crohn. Una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo de Cx601 en comparación con el grupo de placebo, lograron el objetivo primario de remisión combinada (entendida como una evaluación clínica del cierre de todos los tractos externos exudativos tratados al inicio del ensayo a pesar de la compresión suave con los dedos, y la ausencia de abscesos de >2 cm confirmada mediante resonancia magnética [RM]) en la semana 24 en la población por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) 53 (50 %) de 107 frente a 36 de 105 (34 %), respectivamente (IC del 97,5 % 0,2–30,3; p=0,024) y en la población por intención de tratar modificada (mITT, por sus siglas en inglés) 53 (51 %) de 103 frente a 36 (36 %) de 101 (0,5–31,2; p=0,021). Estos resultados se confirmaron en la población por protocolo y en análisis adicionales de apoyo y sensibilidad. Esta definición de remisión resulta más estricta que la que se suele emplear en los ensayos clínicos sobre la enfermedad fistulizante perianal, dado que incluye tanto la evaluación clínica como la evaluación radiológica efectuada mediante RM^{2,3}. Los efectos adversos emergentes del tratamiento (no graves y graves) y el índice de interrupción del tratamiento debido a la aparición de efectos adversos fueron comparables entre los grupos tratados con el Cx601 y con el placebo.

Además, la gravedad de la enfermedad de Crohn perianal se evaluó tanto al inicio como en todas las visitas del estudio utilizando el índice de actividad de la enfermedad perianal (PDAI, por sus siglas en inglés). En la población mITT, la puntuación en la PDAI fue similar en los grupos del Cx601 y del placebo al inicio. La mejora en el PDAI con el Cx601 fue significativamente superior a la que se obtuvo con el placebo en las semanas 6, 12 y 18. Además, la puntuación total en el PDAI en la semana 24 con el Cx601 (4,4) se situó cerca del umbral para enfermedad perianal inactiva (PDAI<4) en el que los pacientes no precisan tratamiento médico o quirúrgico.

La enfermedad de Crohn es una patología inflamatoria crónica del intestino que afecta a aproximadamente cinco millones de pacientes en todo el mundo, y que a menudo causa fístulas perianales complejas para las cuales existen escasas opciones de tratamiento⁴. En 2009, la Comisión Europea otorgó a Cx601 la calificación de medicamento huérfano para el tratamiento de las fístulas perianales complejas en pacientes con enfermedad de Crohn, lo que suponía reconocer la naturaleza debilitante de esta enfermedad y la ausencia de opciones terapéuticas, y en marzo de 2016 TiGenix anunció que había presentado la solicitud de comercialización centralizada (Marketing Authorization Application – MAA según sus siglas en inglés) para Cx601 ante la Agencia Europea de Medicamentos (EMA según sus siglas en inglés), TiGenix también anunció recientemente los datos a las 52 semanas⁵, que indican que el potencial de eficacia y seguridad de un único tratamiento de Cx601 se mantienen durante un año de seguimiento.

“Nos sentimos muy orgullosos de los resultados que hemos cosechado con este estudio”, señaló el Profesor Dr. Julián Panés, coordinador internacional del ensayo ADMIRE-CD y jefe de la Unidad de Enfermedades Inflamatorias del Intestino en el Hospital Clínic de Barcelona. “*The Lancet* es una de las revistas médicas más respetadas y conocidas del mundo; por ello, nos sentimos muy privilegiados de haber sido seleccionados por los datos Cx601 por esta prestigiosa publicación”, continuó diciendo.

La Dra. Marie Paule Richard, directora médica (Chief Medical Officer) de TiGenix afirmó que, “hasta donde sabemos, nuestro estudio constituye el primer ensayo clínico a gran escala, randomizado y controlado con placebo que utiliza la evaluación clínica del cierre de una fístula y la evaluación mediante RM de la ausencia de abscesos, tal como recomiendan las directrices de la Organización Europea de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa⁶.”

El mes pasado, TiGenix suscribió un acuerdo de licencia con Takeda, una empresa farmacéutica líder en el ámbito de la gastroenterología, mediante el cual Takeda adquiriría el derecho exclusivo de desarrollar y comercializar Cx601 para el tratamiento de las fístulas perianales complejas en pacientes con enfermedad de Crohn fuera de los Estados Unidos. A partir de los datos obtenidos en este ensayo fundamental de fase III en Europa, TiGenix presentó una solicitud de autorización de comercialización ante la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) durante el primer trimestre de 2016, cuya decisión por parte de la EMA se podría esperar para mediados de 2017. En caso de que le sea concedida, tras la autorización de comercialización en el Espacio Económico Europeo, Takeda pasará a ser titular de la autorización de comercialización y se encargará de todas las actividades normativas y de comercialización,

Por otra parte, se prevé que en 2017 dé comienzo en los EE. UU. un ensayo fundamental de fase III con Cx601 para el tratamiento de las fístulas perianales complejas. TiGenix tiene intención de solicitar la designación “Fast Track” (proceso rápido) a la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), lo que facilitaría y aceleraría el desarrollo y el proceso de revisión en EE. UU.

Sobre Takeda

Takeda Pharmaceutical Company Limited (cotiza en la Bolsa de Tokio con el número 4502) es una farmacéutica internacional que apuesta por la I+D en su compromiso por mejorar la salud del enfermo y garantizarle un futuro más optimista, “traduciendo” el conocimiento científico a medicamentos que puedan cambiarle la vida. La actividad investigadora de la empresa se centra en las áreas de tratamiento oncológico, gastroenterológico y del sistema nervioso central, sin olvidar la existencia de programas concretos de elaboración de fármacos aplicables a especialidades patológicas cardiovasculares y moléculas con potencial terapéutico como vacunas que se encuentran en el último estadio de su elaboración. Para seguir siempre a la vanguardia de la innovación, Takeda realiza investigación y desarrollo tanto de manera interna como en asociación con una serie de colaboradores, y son los productos que se derivan de ese espíritu innovador, sobre todo en las áreas de tratamiento citadas, así como su presencia en los mercados emergentes, los que impulsan el crecimiento de la empresa. Cuenta con más de 30 000 empleados que ponen todo su empeño en aumentar la calidad de vida de los enfermos trabajando mano a mano con nuestros socios del sector sanitario en más de setenta países. Si desea consultar más información, visite <http://www.takeda.com/news>.

Takeda y su dedicación a la gastroenterología

Con más de veinticinco años de experiencia a nuestras espaldas, en Takeda no solo nos hemos convertido en una empresa puntera en el área de la gastroenterología, sino que mantenemos más vivo que nunca nuestro empeño innovador y nuestras ansias por obtener resultados perdurables. Por citar algunos ejemplos, con ENTYVIO® (vedolizumab) se ponen de manifiesto nuestra competencia internacional y la expansión mundial de la empresa en el mercado sanitario de las especialidades gastrointestinales y los fármacos biológicos; este producto, pensado y elaborado específicamente para surtir efecto en el tubo digestivo, se presentó en el año 2014 como tratamiento de personas adultas afectadas de colitis ulcerosa de moderada a grave y enfermedad de Crohn. Por su parte, TAKECAB® (fumarato de vonoprazán) es el inhibidor de la acidez por competición con el potasio que Takeda presentó en Japón en el año 2015. Nuestra empresa también comercializa AMITIZA® (lubiproston), fármaco que facilita los movimientos intestinales que se sacó al mercado en el 2006 para el tratamiento del estreñimiento idiopático crónico; posteriormente fue autorizado como medicamento indicado en el tratamiento del síndrome del intestino irritable que cursa con estreñimiento, así como en el estreñimiento causado por los opiáceos. Con anterioridad a estas notables presentaciones, Takeda fue

pionera en la introducción de novedades fundamentales en el campo de los inhibidores de la bomba de protones, que comenzaron en la década de 1990 con el lan-soprazol. Gracias a las actividades de desarrollo especializado y estratégico que se llevan a cabo en el seno de la empresa, así como al establecimiento de asociaciones con terceros, a la obtención de licencias varias y a la realización de diversas adquisiciones, Takeda dispone en la actualidad de diferentes productos que se encuentran en las primeras etapas de su desarrollo y muestran signos prometedores de su utilidad en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, y mantiene su afán por aportarles opciones terapéuticas innovadoras a los afectados de trastornos gastrointestinales y hepáticos.

Sobre TiGenix

TiGenix NV (Euronext Brussels: TIG) es una empresa biofarmacéutica avanzada que se centra en el desarrollo y la comercialización de tratamientos novedosos obtenidos a partir de sus propias plataformas de células madre expandidas, alogénicas o derivadas de donantes. En la actualidad, existen dos medicamentos de la plataforma tecnológica de células madre derivadas de tejido adiposo en fase de desarrollo clínico. Cx601 se encuentra en la fase III de investigación para el tratamiento de fístulas perianales complejas en pacientes que padecen de la enfermedad de Crohn. Con Cx611 se ha finalizado un ensayo de fase I sobre la septicemia y un ensayo de fase I/II sobre la artritis reumatoide. El 31 de julio de 2015, TiGenix adquirió Coretherapix, cuyo medicamento celular de partida, el AlloCSC-01, se está investigando actualmente en un ensayo clínico de fase II para el tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM). Además, el segundo producto con potencial terapéutico procedente de la plataforma de células madre cardíacas adquirida de Coretherapix, el AlloCSC-02, se está desarrollando para el tratamiento de una patología crónica. El 4 de julio de 2016, suscribimos un acuerdo de licencia con Takeda, una gran empresa farmacéutica implicada en el ámbito de la gastroenterología, mediante el cual Takeda adquiriría el derecho exclusivo de comercializar el Cx601 para el tratamiento de las fístulas perianales complejas fuera de los Estados Unidos. TiGenix tiene su sede central en Lovaina (Bélgica) y opera en Madrid (España). Si desea más información al respecto, visite <http://www.tigenix.com/>.

Sobre Cx601

El Cx601 es una suspensión de células madre alogénicas expandidas derivadas de tejido adiposo (eASC, por sus siglas en inglés) que se inyecta localmente. El Cx601 es un agente en investigación que se está desarrollando para el tratamiento de fístulas perianales complejas en pacientes que padecen de la enfermedad de Crohn, para quienes fracasa la terapia convencional, incluidos antibióticos, inmunosupresores o terapia anti-TNF (factor de necrosis tumoral). La enfermedad de Crohn es una patología inflamatoria crónica del intestino y los pacientes que la padecen pueden presentar fístulas perianales complejas para las cuales, en la actualidad, no existe ningún tratamiento eficaz. En 2009, la Comisión Europea otorgó a Cx601 la calificación de medicamento huérfano para el tratamiento de las fístulas anales, reconociendo la naturaleza debilitante de esta enfermedad y la ausencia de opciones terapéuticas. A partir de los resultados positivos cosechados en los ensayos clínicos de fase II, TiGenix solicitó asesoramiento científico a la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) para el futuro desarrollo del Cx601. Desde ese momento, TiGenix puso en marcha en Europa e Israel un ensayo clínico de fase III, randomizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado conforme a los requisitos que establece la EMA. "Madrid Network", una organización de la Comunidad Autónoma de Madrid que ayuda al crecimiento de las empresas a través de la innovación mediante la alta tecnología, concedió un crédito blando para ayudar a financiar este estudio de fase III. El programa está financiado por la Secretaría de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación (Ministerio de Economía y Competitividad) en el marco del plan INNTEGRA. El criterio de valoración principal del ensayo consistía en la remisión combinada, entendida como una evaluación clínica en la semana 24 del cierre de todos los tractos externos exudativos tratados al inicio del ensayo a pesar de la compresión suave con los dedos, y la ausencia de abscesos de >2 cm confirmada mediante resonancia magnética (RM). Según los resultados del ensayo de fase III de 24 semanas de duración, que se dieron a conocer en agosto de 2015, Cx601 logró una superioridad estadísticamente significativa ($p < 0,025$) con respecto al criterio de valoración principal, dado que se observaba un 49,5 % de remisión combinada en la semana 24, en comparación con el 34,3 % en el grupo tratado con placebo en la población por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés). Estos resultados se traducen en un riesgo relativo de 1,44, lo que significa que los pacientes a los que se les administró el Cx601 tenían un 44 % más de probabilidades de lograr una remisión combinada que los pacientes tratados con el placebo. Los resultados de eficacia resultaron ser sólidos y coherentes en todas las poblaciones estadísticas. Los efectos adversos emergentes del tratamiento (no graves y graves) y el índice de interrupción del tratamiento debido a la aparición de efectos adversos fueron comparables entre los grupos tratados con Cx601 y con placebo. En el ensayo de fase III, se llevó a cabo un análisis de seguimiento que

se efectuó a las 52 semanas tras la administración del tratamiento. A partir de los resultados positivos del ensayo clínico de fase III de 24 semanas de duración, TiGenix presentó ante la EMA, a principios de 2016, una solicitud de autorización para la comercialización de este medicamento. Además, TiGenix está preparando el desarrollo de Cx601 en EE. UU. tras haber alcanzado en 2015 un acuerdo con la Administración de Medicamentos y Alimentos estadounidense (Food and Drug Administration o FDA por sus siglas en inglés) mediante un procedimiento de evaluación especial del protocolo (SPA, por sus siglas en inglés). El 4 de julio de 2016, TiGenix suscribió un acuerdo de licencia con Takeda, una empresa farmacéutica líder en el ámbito de la gastroenterología, mediante el cual Takeda adquiriría el derecho exclusivo de comercializar el Cx601 para el tratamiento de las fístulas perianales complejas en pacientes con enfermedad de Crohn fuera de EE. UU.

###

CONTACTOS:

Para TiGenix:
Claudia D'Augusta
Directora Financiera
claudia.daugusta@tigenix.com
+34 91 804 92 64

Para Takeda:
Tsuyoshi Tada
Medios en Japón
tsuyoshi.tada@takeda.com
+81 33 278 2417

Elissa Johnsen
Medios fuera de Japón
elissa.johnsen@takeda.com
+1 224 554 3185

Referencias

1. Panés P, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *The Lancet* [online]. Published July 29, 2016, available at [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31203-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31203-X).
2. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876–85. MRI stands for Magnetic Resonance Imaging.
3. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398–405.
4. World IBD Day. Home. Published online July 29, 2016, available at <http://www.worldibdday.org/index.html>.
5. TiGenix Press Release. TiGenix announces positive 52-week Phase III results of Cx601 in complex perianal fistulas in Crohn's disease patients. Published online July 29, 2016, available at <http://bit.ly/2aA7DJr>.
6. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 63–101.