

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Takeda et TiGenix annoncent la publication dans le journal *The Lancet* des résultats à 24 semaines de l'essai de phase 3 ADMIRE-CD évaluant le Cx601 dans le traitement des fistules périanales complexes chez des patients atteints de la maladie de Crohn

Osaka, Japon, et Louvain, Belgique, 2 août, 2016, 8h00 CEST – Takeda Pharmaceutical Company Limited ([TSE : 4502](#)) (« Takeda ») et TiGenix NV (Euronext Brussels : TIG) (« TiGenix ») ont annoncé aujourd'hui que les résultats à 24 semaines de l'essai de phase 3 ADMIRE-CD évaluant le Cx601 ont été publiés dans *The Lancet*.¹ Cx601 est une suspension de cellules expansées dérivées de tissus adipeux (eASC) administrée par injection intralésionnelle pour le traitement des fistules périanales complexes chez les patients atteints de la maladie de Crohn présentant une réponse inadéquate à au moins un traitement conventionnel ou biologique.

L'essai ADMIRE-CD est une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un traitement unique de Cx601, pour le traitement des fistules périanales complexes des patients atteints de la maladie de Crohn. Un pourcentage significativement plus important de patients du groupe Cx601 par rapport au groupe placebo a atteint le critère d'évaluation principal de rémission combinée (définie par la fermeture de tous les orifices externes traités qui présentaient un écoulement à l'origine, malgré une pression digitale douce, associée à l'absence d'abcès > 2 cm confirmée à l'IRM) à la semaine 24, dans la population ITT, 53 sur 107 (50 %) vs 36 sur 105 (34 %), respectivement (IC à 97,5 %, 0,2 – 30,3 ; p = 0,024) et dans la population ITTm, 53 sur 103 (51 %) vs 36 sur 101 (36 %) (0,5 - 31,2 ; p = 0,021). Ces résultats ont été confirmés dans la population per protocole et dans des analyses complémentaires de confirmation et de sensibilité. Cette définition de la rémission est beaucoup plus rigoureuse que celle généralement utilisée dans des essais cliniques sur les fistules périanales, car elle inclut à la fois une évaluation clinique et une évaluation radiologique par IRM^{2,3}. Les événements indésirables (graves et non graves) survenus au cours du traitement et les arrêts en raison d'événements indésirables étaient comparables dans les groupes Cx601 et placebo.

En outre, la gravité de la maladie de Crohn périanale a été évaluée à l'entrée dans l'étude et au cours de toutes les visites de l'étude avec l'indice d'activité de la maladie périanale (Perianal Disease Activity Index, PDAI). Dans la population ITTm, le score PDAI était identique dans les groupes Cx601 et placebo à l'entrée dans l'étude. L'amélioration du score PDAI était significativement plus importante avec le Cx601 qu'avec le placebo aux semaines 6, 12 et 18. En outre, le score PDAI total moyen à la semaine 24 avec le Cx601 (4,4) était proche du seuil correspondant à une maladie périanale inactive (PDAI < 4), seuil auquel les patients ne nécessitent pas de traitement médical ou chirurgical.

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique du tractus gastro-intestinal dont cinq millions de patients dans le monde sont atteints.⁴ Les personnes atteintes de la maladie de Crohn ont souvent des fistules périanales complexes pour lesquelles il n'existe que peu d'options thérapeutiques. En 2009, la Commission européenne a accordé au Cx601 la désignation de médicament orphelin pour le traitement des fistules périanales complexes dans la maladie de Crohn, reconnaissant le caractère invalidant de cette pathologie et le manque d'options thérapeutiques. En mars 2016, TiGenix a annoncé qu'il avait soumis la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) à l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency, EMA) pour le Cx601. TiGenix a également annoncé récemment les données à 52 semaines⁵ indiquant que le profil d'efficacité et de sécurité d'emploi d'un traitement unique par le Cx601 s'est maintenu au cours d'une année de suivi.

« Nous sommes très fiers des résultats de cette étude », a déclaré le Pr. Julián Panés, le coordinateur global de l'étude ADMIRE-CD, chef de l'unité des maladies inflammatoires de l'intestin à l'hôpital de Barcelone. «

The Lancet est une des revues médicales les plus prisées et renommées dans le monde ; nous sommes très heureux que les données sur le Cx601 aient été sélectionnées par cette prestigieuse publication, » a-t-il poursuivi.

Le Dr Marie Paule Richard, Chief Medical Officer chez TiGenix a affirmé « notre étude est, à notre connaissance, le premier essai clinique à grande échelle, randomisé, contrôlé par placebo à utiliser une évaluation clinique de la fermeture d'une fistule et une évaluation par IRM de l'absence d'abcès comme cela est recommandé dans les directives de l'Organisation européenne de la maladie de Crohn et de la rectocolite⁶. »

Le mois dernier, TiGenix a conclu un accord de licence avec Takeda, un leader mondial en gastro-entérologie, selon lequel Takeda a acquis le droit exclusif de commercialiser le Cx601 pour le traitement des fistules périanales complexes en dehors des États-Unis. Sur la base des données issues de cet essai pivot de phase 3 en Europe, TiGenix a soumis une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'EMA au cours du premier trimestre 2016, et s'attend à recevoir une conclusion de l'EMA en 2017. En cas d'accord, après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne, Takeda deviendra le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et sera responsable de toutes les activités réglementaires et commerciales.

Un essai pivot de phase 3 pour le traitement par le Cx601 des fistules périanales complexes devrait commencer aux États-Unis en 2017. Aux États-Unis, TiGenix a l'intention de demander une désignation de voie accélérée auprès de l'Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments (FDA), qui faciliterait et accélérerait le développement et le procédé d'examen aux États-Unis.

À propos de Takeda

Takeda Pharmaceutical Company Limited (TSE : 4502) est un groupe pharmaceutique international orienté sur la R&D et déterminé 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 axe ses efforts de recherche sur l'oncologie, la gastro-entérologie et le système nerveux central. Takeda dispose aussi de programmes de développement spécifiques dans le domaine des maladies cardiovasculaires ainsi que des vaccins-candidats à un stade avancé. Takeda gère la R&D en interne et par le biais de partenaires afin de rester à la pointe en matière d'innovation. De nouveaux produits innovants, en particulier dans les domaines de l'oncologie, du système nerveux central et de la gastro-entérologie, ainsi que sa présence sur les marchés émergents contribuent à la croissance de Takeda. Plus de 30 000 employés sont déterminés à améliorer la qualité de vie des patients, en travaillant avec nos partenaires du secteur de la santé dans plus de 70 pays. Pour en savoir plus, consultez <http://www.takeda.com/news>.

L'engagement de Takeda envers la gastro-entérologie

Takeda est un leader mondial dans le domaine de la gastro-entérologie. Fort d'une expertise de plus de 25 ans, l'implication de la société en faveur de l'innovation est en constante évolution et son impact est durable. ENTYVIO® (vedolizumab) démontre la capacité globale de Takeda et son expansion sur le marché des soins de santé dans le domaine de la gastro-entérologie et de la biologie. Conçu et développé pour cibler précisément le tractus gastro-intestinal (GI), ENTYVIO a été lancé en 2014 pour traiter les adultes atteints de colite ulcéreuse modérée à sévère et de la maladie de Crohn. TAKECAB® (vonoprazan fumarate) est l'inhibiteur potassique compétitif contre les troubles de la sécrétion gastrique de Takeda. Il a été lancé au Japon en 2015. Takeda commercialise également l'agent de motilité AMITIZA® (lubiprostone), qui avait d'abord été lancé en 2006 pour traiter la constipation idiopathique chronique, et a ensuite reçu l'approbation pour traiter le syndrome du côlon irritable avec constipation et la constipation due aux opioïdes. Avant ces changements notables, Takeda a eu un rôle de pionnier dans les avancées gastro-entérologiques associées aux inhibiteurs de la pompe à protons au début des années 1990 avec lansoprazole. Grâce à un développement spécialisé et stratégique en interne, à ses partenariats externes, contrats de licences et acquisitions, Takeda dispose actuellement de nombreux actifs de développement prometteurs pour le domaine gastro-intestinal en stade précoce et reste résolu à fournir des options thérapeutiques innovantes aux patients atteints de maladies de l'appareil digestif et du foie.

À propos de TiGenix

TiGenix NV (Euronext Brussels : TIG) est une société biopharmaceutique de pointe centrée sur le développement et la commercialisation de nouvelles thérapies issues de ses plateformes exclusives d'expansion de cellules souches allogéniques, ou provenant de donneurs. Deux produits issus de la plateforme technologique de cellules souches dérivées de tissus adipeux sont en cours de développement clinique. Une étude de phase III est actuellement en cours pour le Cx601 dans le traitement des fistules périanales complexes chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Un essai de septicémie expérimentale de phase I et un essai de phase I/II dans l'arthrite rhumatoïde ont été réalisés avec le Cx611. Depuis le 31 juillet 2015, TiGenix a fait l'acquisition de Coretherapix, dont le produit cellulaire phare, AlloCSC-01, fait actuellement l'objet d'un essai clinique de phase II pour le traitement de l'infarctus aigu du myocarde (IAM). En outre, le second produit candidat issu de la plateforme de cellules souches cardiaques acquise de Coretherapix, AlloCSC-02, est actuellement en cours de développement dans une indication chronique. Le 4 juillet 2016, nous avons conclu une convention de licence avec Takeda, une société leader en gastro-entérologie, selon laquelle Takeda a acquis le droit exclusif de commercialiser le Cx601 pour le traitement des fistules périanales complexes en dehors des États-Unis. Le siège social de TiGenix est basé à Louvain (Belgique) et la société a également des activités à Madrid (Espagne). Pour plus d'informations, veuillez consulter le site <http://www.tigenix.com/>.

À propos de Cx601

Cx601 est une suspension de cellules souches allogéniques expansées dérivées de tissus adipeux (eASC) administrée par injection locale. Cx601 est un médicament expérimental actuellement en cours de développement pour le traitement des fistules périanales complexes chez les patients atteints de la maladie de Crohn chez lesquels un traitement conventionnel incluant des antibiotiques, un immunosuppresseur, ou un anti-TNF, a été un échec. La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin et les patients peuvent présenter des fistules périanales complexes pour lesquelles il n'existe actuellement aucun traitement efficace. En 2009, la Commission européenne a accordé au Cx601 la désignation de médicament orphelin pour le traitement des fistules périanales complexes, reconnaissant le caractère invalidant de cette pathologie et le manque d'options thérapeutiques. Compte tenu des résultats positifs de l'étude de phase 2, TiGenix a sollicité l'avis scientifique de l'Agence européenne des médicaments (EMA) au sujet de l'orientation du développement futur du Cx601. TiGenix a ensuite initié un essai de phase 3, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo en Europe et en Israël conçu pour satisfaire les exigences imposées par l'EMA. « Madrid Network », une organisation de la Région autonome de Madrid aidant les entreprises à se développer à travers l'innovation dans les technologies de pointe, a accordé un prêt à taux préférentiel pour contribuer au financement de cette étude de phase 3. Le programme est financé par le secrétaire d'État à la Recherche, au Développement et à l'Innovation (ministère de l'Économie et de la Compétitivité) dans le cadre du plan INNTEGRA. Le critère principal d'évaluation de l'étude était la rémission combinée, définie par l'évaluation clinique à la semaine 24 de la fermeture de tous les orifices externes traités qui présentaient un écoulement à l'origine, malgré une pression digitale douce, associée à l'absence d'abcès > 2 cm confirmée sur l'IRM. Dans les résultats à 24 semaines de l'étude de phase 3 rapportés en août 2015, le Cx601 a atteint une supériorité significative sur le plan clinique ($p < 0,025$) sur le critère d'évaluation principal avec une rémission combinée de 49,5 % à la semaine 24 contre 34,3 % dans le bras placebo dans la population en ITT. Ces résultats se traduisent par un risque relatif de 1,44, ce qui signifie que les patients traités par le Cx601 présentaient une probabilité d'atteindre une rémission combinée 44 % supérieure à celle des patients du groupe placebo. Les résultats d'efficacité étaient solides et constants dans toutes les populations de l'analyse statistique. Les événements indésirables (graves et non graves) liés au traitement et les arrêts de traitement suite à des événements indésirables étaient comparables dans les groupes Cx601 et placebo. Dans cette étude de phase 3, une analyse de suivi de 52 semaines après traitement a été réalisée. Sur la base des résultats positifs de l'étude de phase III après 24 semaines, TiGenix a soumis une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'EMA, début 2016. TiGenix se prépare à développer le Cx601 aux États-Unis après avoir obtenu un accord avec la FDA par le biais d'une procédure d'évaluation spéciale de protocole (Protocol assessment procedure, SPA) en 2015. Le 4 juillet 2016, TiGenix a conclu une convention de licence avec Takeda, une société leader en gastro-entérologie, selon laquelle Takeda a acquis le droit exclusif de commercialiser le Cx601 pour le traitement des fistules périanales complexes chez les patients atteints de la maladie de Crohn en dehors des États-Unis.

###

CONTACTS :

Pour TiGenix :

Claudia D'Augusta

Responsable financier

claudia.daugusta@tigenix.com

+34 91 804 92 64

Pour Takeda :

Tsuyoshi Tada

Médias au Japon

tsuyoshi.tada@takeda.com

+81 33 278 2417

Elissa Johnsen

Médias hors Japon

elissa.johnsen@takeda.com

+1 224 554 3185

Références

- ^{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 online 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.
- ^{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. Last accessed 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.