

TiGenix annonce le développement clinique du Cx611 dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde précoce et du sepsis sévère

Louvain, Belgique – Le 30 juin 2014 – TiGenix NV (Euronext Brussels : TIG), le leader européen en thérapie cellulaire, a annoncé aujourd'hui le développement du Cx611, son produit à base de cellules souches allogéniques administré par voie intraveineuse, pour les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde précoce et pour ceux atteints d'un sepsis sévère, une complication d'infection menaçant le pronostic vital.

« Après avoir pris en considération les effets thérapeutiques prouvés des cellules souches allogéniques, les données cliniques et animales du Cx611 recueillies jusqu'à présent, les applications potentielles dans des domaines affichant un important besoin médical à combler, ainsi que l'avis d'experts cliniques en Europe et aux États-Unis, nous sommes convaincus que c'est dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde précoce et du sepsis sévère que nous devons concentrer nos ressources pour le Cx611 », a déclaré Eduardo Bravo, PDG de TiGenix. « Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde précoce, le Cx611 pourrait offrir aux patients un traitement proposant un mode d'action alternatif, différant la nécessité de recourir aux médicaments biologiques. Dans le cadre du sepsis sévère, le Cx611 pourrait constituer un traitement dont le mode d'action offrirait des avantages considérables en combinaison avec les soins standard, permettant un rétablissement plus rapide et un taux de survie supérieur. Tout succès dans l'une de ces indications entraînerait des opportunités médicales et commerciales majeures pour le Cx611. »

Polyarthrite rhumatoïde précoce

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire polyarticulaire chronique qui affecte généralement les petites articulations des mains et des pieds et qui touche entre 0,5 et 1 % de la population adulte dans les pays développés. Entre 5 et 50 personnes sur 100 000 la développent chaque année. Après un traitement initial à base de méthotrexate et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et/ou de corticoïdes, chez un certain nombre de patients, l'évolution de la maladie n'est pas suffisamment contrôlée et donne généralement lieu à un traitement reposant sur un groupe de médicaments connus sous le nom de « biologiques », comme les inhibiteurs du TNF-alpha. Néanmoins, le manque de réponse adéquate chez une proportion importante de patients traités, des problèmes en termes de sécurité, ainsi qu'une efficacité diminuant au fil du temps et obligeant un nombre important de patients à changer régulièrement de traitement, prouvent la nécessité d'approches thérapeutiques additionnelles.

« Le besoin d'un traitement offrant un mode d'action alternatif, capable d'accroître la proportion de patients en rémission et de réduire le besoin de passer aux traitements biologiques chroniques, séquentiels et coûteux, se fait clairement sentir », a déclaré Frank Luyten, Professeur et Président de Rhumatologie à l'hôpital universitaire de Louvain, en Belgique.

Dans les modèles animaux, les cellules souches adipeuses expansées (eASC) ont montré leur capacité à réguler en baisse les cytokines pro-inflammatoires et d'accroître les cellules T régulatrices qui modulent le système immunitaire. Dans une étude de phase IIa portant sur le Cx611 dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde réfractaire, terminée et présentée en 2013,

la sécurité d'utilisation du produit a été confirmée, tandis que les signes d'efficacité étaient encourageants. Certains patients traités avec le Cx611 ont bénéficié d'une rémission après des années de traitement avec des médicaments traditionnels et biologiques.

Assisté d'un comité de pilotage se composant du Professeur Mark Genovese (Professeur d'Immunologie et de Rhumatologie, Stanford University, États-Unis), du Professeur Paul Emery (Professeur de Rhumatologie, Université de Leeds, Royaume-Uni) et du Professeur José María Alvaro-Gracia (Responsable de l'Unité des traitements biologiques à l'Hospital Universitario de La Princesa, à Madrid, en Espagne), le principal investigateur lors de l'étude de phase IIa portant sur le Cx611 dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde réfractaire, TiGenix travaille avec un groupe d'experts cliniques de premier plan, dont le Professeur Luyten (Belgique), pour mettre au point le protocole d'une étude de phase IIb comparative, randomisée et en double-aveugle visant à étudier l'efficacité du Cx611 auprès de patients chez lesquels la polyarthrite rhumatoïde présente une activité non négligeable malgré un traitement à base de méthotrexate et de corticostéroïdes, mais n'ayant pas encore été exposés à un médicament biologique. Le recrutement pour l'étude proposée pourrait débuter durant le troisième trimestre 2015 et TiGenix s'attendrait à ce que des résultats finaux soient disponibles pour le premier semestre 2017.

Sepsis sévère

Un sepsis est une complication d'une infection susceptible de menacer le pronostic vital. Il survient lorsque des molécules inflammatoires libérées dans le sang pour combattre l'infection déclenchent une inflammation systémique. Cette inflammation peut à son tour engendrer des modifications néfastes en cascade risquant d'affecter plusieurs organes et de provoquer leur dysfonctionnement. Si le sepsis évolue en choc septique, la pression sanguine chute considérablement, ce qui peut entraîner la mort. Les personnes atteintes d'un sepsis sévère requièrent un traitement et un contrôle étroit dans le service des soins intensifs d'un hôpital. Un traitement médicamenteux inclura probablement des antibiotiques à large spectre, des corticostéroïdes, des vasopresseurs pour accroître la tension artérielle, ainsi que de l'oxygène et un volume important de fluides intraveineux. Un traitement adjuvant peut être nécessaire pour stabiliser la respiration et la fonction cardiaque, ainsi que pour assurer la fonction rénale.

« Aujourd'hui encore, la probabilité de survie chez les patients atteints d'un sepsis sévère est faible. Il est dès lors crucial d'améliorer l'efficacité du traitement actuel », affirme Pierre-François Laterre, Professeur en Médecine et Responsable des Soins intensifs à l'hôpital universitaire Saint Luc de Bruxelles, en Belgique. « Seul un petit nombre de nouvelles médecines est actuellement en développement dans le cadre du sepsis sévère. Au vu des données disponibles, je pense qu'il est extrêmement judicieux d'étudier le Cx611 parmi cette population de patients. »

Dans les modèles animaux, les eASC ont prouvé leur capacité à réduire les médiateurs pro-inflammatoires et à augmenter les médiateurs anti-inflammatoires, ainsi que leurs propriétés antimicrobiennes. Grâce à ce mode d'action, le Cx611 a prouvé son efficacité à réduire considérablement la mortalité dans deux modèles animaux du sepsis. TiGenix est dès lors convaincu que le Cx611 a la possibilité de jouer un rôle important s'il est associé aux soins standard actuels chez des patients atteints d'un sepsis sévère.

L'entreprise travaille sur le plan de développement du Cx611 dans cette indication avec l'aide d'un Comité consultatif se composant du Professeur Pierre-François Laterre, du Dr Bruno François (Service de Réanimation Polyvalente, Centre Hospitalier Universitaire, Limoges, France), du Professeur Sébastien Gibot (Service de Réanimation Médicale, Centre Hospitalier Universitaire, Nancy, France) et du Professeur Tom van der Poll (Département de Médecine interne, Centre médical académique, Université d'Amsterdam, Pays-Bas). Outre de nouveaux essais sur animaux, TiGenix organisera un essai randomisé contre placebo pour tester le mode d'action du Cx611 auprès de volontaires sains confrontés à une endotoxine bactérienne (lipopolysaccharide), un puissant composant pro-inflammatoire dérivé de la membrane externe des bactéries Gram négatif, qui suscite une forte réaction inflammatoire induisant des symptômes cliniques analogues à ceux d'un sepsis. TiGenix s'attend à ce que cette étude soit

clôturée pour le troisième trimestre 2015 et suivie d'un essai de phase II portant sur le Cx611 comme traitement d'appoint aux soins dont bénéficient les patients atteints d'un sepsis sévère.

Conférence téléphonique retransmise en direct sur Internet

Le lundi 30 juin à 15h CEST/9h EDT, TiGenix mènera une conférence téléphonique qui sera retransmise en direct sur Internet. Les orateurs suivants détailleront davantage le plan de développement du Cx611 et répondront aux questions.

- Eduardo Bravo, Président-directeur général, TiGenix
- Wilfried Dalemans, Directeur de la technologie, TiGenix
- Dr Frank Luyten, Professeur et Président de rhumatologie, Hôpital universitaire de Leuven, Belgique
- Dr Pierre-François Laterre, Professeur en médecine et Responsable des Soins intensifs, Hôpital universitaire Saint Luc à Bruxelles, Belgique

Veillez composer l'un des numéros suivants pour participer :

+32 2 620 0138	Belgique
+1 416 216 4141	Canada
+33 1 76 77 22 26	France
+31 20 716 8256	Pays-Bas
+34 91 114 6582	Espagne
+46 8 5033 6538	Suède
+44 20 3427 0503	Royaume-Uni
+1 212 444 0481	États-Unis

Code de confirmation : 2890120

La diffusion sur internet peut être suivie en direct en ligne via le lien :

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

Le communiqué de presse et la présentation avec diapositives seront disponibles dans la section Newsroom/Events section du site Internet de TiGenix. Une nouvelle diffusion sera disponible sur le site Internet peut après la conférence téléphonique.

Pour plus d'informations

Richard Simpson
Senior Consultant, Comfi sprl
T : +32 494 578 278
richard@comfi.be

À propos du Cx611

Le Cx611 est un produit à base de cellules souches adipeuses expansées et administré par voie intraveineuse.

En 2013, TiGenix a communiqué des données de sécurité positives à 6 mois recueillies lors de son étude de phase IIa portant sur le Cx611 dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde réfractaire, ainsi qu'une première indication d'activité thérapeutique reposant sur des mesures de résultat standard et de marqueurs biologiques d'inflammation pendant au moins trois mois après administration.

L'essai multicentrique de phase IIa, randomisé, en double-aveugle et contre placebo portait sur

53 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde réfractaire active (temps moyen depuis le diagnostic : 15 ans), bénéficiant d'un traitement comptant au moins un antirhumatismal modifiant l'évolution de la maladie et n'ayant pas répondu à au moins deux médicaments biologiques (moyenne du traitement précédent : 3 ARMM modifiant l'évolution de la maladie ou plus et 3 médicaments biologiques ou plus). La conception de l'étude reposait sur un protocole à trois cohortes avec escalade de dose. Pour les régimes à faible et moyenne dose, 20 patients ont reçu un traitement actif et 3 patients ont reçu un placebo ; pour le régime à dose élevée, 6 patients ont reçu un traitement actif et 1 patient a reçu un placebo. Les patients se sont vu administrer le traitement aux Jours 1, 8 et 15 et ont été suivis sur une base mensuelle pendant six mois. Le suivi consistait en une évaluation mensuelle détaillée de tous les patients, mesurant tous les paramètres prédéfinis. L'objectif était d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolérabilité et le dosage optimal tout au long des 6 mois de l'essai, ainsi que d'évaluer l'activité thérapeutique.

Un seul patient a souffert d'effets indésirables graves qui ont mené à l'interruption du traitement. Tous les autres effets indésirables étaient modérés et passagers, indiquant que les eASC étaient bien tolérés et associés à un profil d'innocuité globalement acceptable.

Les scores de l'activité clinique mesurée étaient ACR20², ACR50², ACR70², les taux de réponse EULAR³ et le score d'activité de la maladie DAS28⁴. Pour obtenir un premier aperçu de l'activité thérapeutique, ces paramètres ont été évalués mensuellement pendant six mois. En effet, les patients bénéficiant du Cx611 présentaient des scores ACR supérieurs, bénéficiaient d'une meilleure réponse EULAR et présentaient des scores DAS28 supérieurs par rapport aux patients recevant un placebo pendant trois mois, ainsi que des bénéfices durables pendant six mois.

² ACR 20 signifie une amélioration de 20 % dans le nombre d'articulations sensibles ou enflées, ainsi qu'une amélioration de 20 % dans au moins trois des cinq critères suivants : évaluation du patient, évaluation du médecin, vitesse de sédimentation, échelle de la douleur et questionnaire fonctionnel. Les catégories ACR50 et ACR70 reposent sur les mêmes critères, mais pour une amélioration de 50 et 70 % respectivement.

³ EULAR, European League Against Rheumatism

⁴ DAS28, Disease Activity Score 28 joint count

À propos de TiGenix

TiGenix NV (Euronext Bruxelles : TIG) est une entreprise européenne de premier plan en matière de thérapie cellulaire. Elle propose un pipeline de produits à base de cellules souches adultes allogéniques en phase clinique destiné au traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires, ainsi qu'un produit destiné à la réparation du cartilage, ChondroCelect. Le siège de TiGenix se trouve à Leuven (Belgique) et l'entreprise mène des activités à Madrid (Espagne). Pour plus d'informations, veuillez visiter www.tigenix.com.

Informations prospectives

Ce document peut contenir des déclarations et estimations prospectives à propos des performances futures et anticipées de TiGenix et du marché sur lequel l'entreprise opère. Certaines de ces déclarations, prévisions et estimations peuvent être reconnues par l'utilisation de termes tels que, et sans limitation, « pense », « anticipe », « s'attend », « a l'intention », « prévoit », « recherche », « estime », « peut », « veut », « continue » et d'autres expressions similaires. Elles incluent tous les sujets qui ne sont pas des faits historiques. De telles déclarations, prévisions et estimations reposent sur diverses hypothèses et évaluations de risques connus et inconnus, d'incertitudes et d'autres facteurs, jugées raisonnables lorsqu'elles ont été faites, mais qui peuvent s'être avérées correctes ou non. Les événements réels peuvent être difficiles à prédire et dépendre de facteurs sur lesquels la société n'a aucun pouvoir. Dès lors, les résultats réels, les situations, performances ou réalisations financières de TiGenix, ou encore les résultats industriels, peuvent s'avérer différents sur le plan matériel des résultats, performances ou réalisations futurs exprimés de façon explicite ou implicite par de telles déclarations, prévisions et estimations. Étant donné ces incertitudes, aucune représentation n'est faite quant à la précision ou l'équité de telles déclarations, prévisions et estimations prospectives. En outre, les déclarations, prévisions et estimations prospectives ne sont valables qu'à la date de publication du présent document. TiGenix renonce à toute obligation de mise à jour de telles déclarations, prévisions ou estimations prospectives visant à refléter toute modification des attentes de l'Entreprise y afférant, ou toute modification des événements, conditions

ou circonstances sur lesquels reposent de telles déclarations, prévisions ou estimations, sauf dans la mesure requise par la Loi belge.