

TiGenix présente au congrès ECCO 2016 les résultats après 24 semaines de son essai de phase III consacré au Cx601

Louvain (BELGIQUE) – le 17 mars 2016, 19 h CET – TiGenix NV/SA (Euronext Brussels : TIG), une société biopharmaceutique avancée spécialisée dans le développement et la commercialisation de nouveaux produits thérapeutiques issus de ses plateformes propriétaires de cellules souches allogéniques expansées, a annoncé aujourd'hui la présentation, lors d'une séance plénière du 11^e congrès annuel ECCO (*Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation*) organisé à Amsterdam aux Pays-Bas, des résultats après 24 semaines, de l'essai pivot de phase III ADMIRE-CD du Cx601 pour le traitement des fistules périanales complexes chez les patients atteints de la maladie de Crohn.

ADMIRE-CD est une étude de phase III randomisée, réalisée en double aveugle et contrôlée contre placebo, conçue pour confirmer l'efficacité et l'innocuité d'une injection unique de Cx601 pour le traitement des fistules périanales complexes chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Le Cx601 est une suspension de cellules souches allogéniques expansées dérivées de tissus adipeux (eASC), administrée par injection intralésionnelle.

Comme indiqué précédemment, une injection unique de Cx601 s'est avérée statistiquement supérieure au placebo pour le critère d'efficacité principal consistant en une rémission combinée à la 24^e semaine (définie cliniquement par la fermeture de toutes les ouvertures externes traitées qui présentaient au départ un écoulement actif, malgré une légère pression du doigt, et l'absence d'abcès de plus de 2 cm confirmée par IRM ; $p=0,024$). Cette définition de rémission est plus stricte que les définitions généralement adoptées dans les essais cliniques consacrés à la maladie fistulisante périanales, car elle comprend à la fois une observation clinique et une évaluation radiologique par IRM¹.

Avec plus de 6000 délégués inscrits cette année, le congrès ECCO représente le principal congrès européen réservé aux spécialistes de la colite et de la maladie de Crohn. L'article décrivant les résultats du Cx601 après 24 semaines faisait partie des trente meilleurs articles sélectionnés en vue d'une présentation orale lors de la séance plénière du congrès. La présentation a été effectuée le jeudi 17 mars par le professeur Julián Panés, docteur en médecine, coordinateur global de l'étude et chef de l'unité des maladies inflammatoires de l'intestin à l'Hospital Clínic de Barcelone.

Au cours de son exposé, le professeur Panés a insisté sur la difficulté de cette étude, premier essai clinique randomisé à grande échelle consacré spécifiquement au traitement des fistules périanales complexes chez les patients atteints de la maladie de Crohn, en soulignant que 38,5 % des patients traités durant l'étude souffraient de fistules présentant plusieurs canaux. Le professeur Panés a également fait remarquer que la population étudiée avait été sélectionnée parmi des patients dont les fistules étaient réfractaires aux traitements conventionnels ou par anti-TNF, ce qui représente un besoin clinique significatif.

Le professeur Panés a décrit la cohérence des critères secondaires sur 24 semaines qui ont révélé, au sein de la population traitée, des améliorations tant de la réponse (fermeture clinique d'au moins 50 % de toutes les ouvertures externes traitées présentant au départ un écoulement actif; $p=0,039$) que de la rémission clinique (fermeture clinique de toutes les ouvertures externes traitées présentant au départ un écoulement actif, malgré une légère pression du doigt ; $p=0,052$). De plus, le score

¹ Imagerie par Résonance Magnétique

PDAI², indice mesurant la gravité de la maladie périanale, a chuté de plus de 30 % dans le groupe Cx601 et a maintenu une différence statistiquement significative après 6, 12 et 18 semaines par rapport au groupe placebo. Enfin, le professeur Panés a souligné le profil d'innocuité et de tolérabilité favorable du traitement local avec le Cx601, contrairement à l'immunosuppression systémique du traitement par anti-TNF et des thiopurines actuellement utilisés pour traiter la maladie de Crohn fistulisante.

La présentation d'aujourd'hui sera suivie demain d'un symposium organisé par TiGenix et présidé par le professeur Gert Van Assche, docteur en médecine, chef du service de gastroentérologie et d'hépatologie à l'hôpital universitaire de Louvain. Durant ce symposium qui permettra d'examiner plus en profondeur la pertinence des résultats de l'essai, le docteur Krisztina B. Gecse, gastroentérologue au premier département de médecine de l'université de Semmelweis à Budapest, passera en revue les données mettant en évidence l'efficacité limitée et le taux élevé de rechutes des approches thérapeutiques existantes, ainsi que la difficulté du développement de nouveaux traitements en raison de la rareté des essais cliniques randomisés ayant comme critère principal la guérison des fistules.

En ce qui concerne ce défi, le professeur Van Assche a anticipé: « Les résultats obtenus avec le Cx601 durant l'étude ADMIRE-CD ouvrent de nouvelles possibilités de traitement dans notre recherche d'un traitement efficace des fistules périanales complexes. C'est pourquoi il est particulièrement intéressant de noter que le Cx601 s'est caractérisé par une durée brève – de 6,7 semaines – jusqu'à la rémission clinique, soit deux fois moins que la durée observée dans le groupe placebo (14,6 semaines) ».

« Nous pensons que les données présentées lors du congrès ECCO renforcent la promesse représentée par le Cx601 de donner de l'espoir à une population de patients difficiles à traiter et dont les besoins demeurent insatisfaits », a déclaré le Docteur Marie Paule Richard, Chief Medical Officer de TiGenix. « Ces résultats, qui s'ajoutent aux données après 52 semaines récemment annoncées, renforcent la confiance de TiGenix dans les avantages que le Cx601 ne manquera pas d'apporter aux patients atteints de la maladie de Crohn souffrant de fistules périanales complexes, ainsi qu'aux cliniciens qui les soignent ».

Pour plus d'informations, veuillez contacter :

TiGenix
Claudia D'Augusta
Chief Financial Officer
Tél. : +34 91 804 92 64
claudia.daugusta@tigenix.com

À propos de TiGenix

TiGenix NV (Euronext Brussels : TIG) est une société biopharmaceutique avancée spécialisée dans le développement et la commercialisation de nouveaux produits thérapeutiques à partir de ses plateformes propriétaires de cellules souches allogéniques, ou provenant de donneurs, expansées. Deux produits de la plateforme technologique de cellules souches dérivées de tissus adipeux sont en cours de développement clinique. Le Cx601 est en phase III pour le traitement de fistules périanales complexes chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Le Cx611 a réalisé un essai de phase I de provocation du sepsis et un essai de phase I/II portant sur l'arthrite rhumatoïde. 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 deuxième produit candidat de la plateforme de cellules souches cardiaques acquis de Coretherapix, AlloCSC-02, est en développement dans une indication chronique. TiGenix a également développé le ChondroCelect, un produit cellulaire autologue pour la réparation du cartilage du genou, qui fut le premier médicament de thérapie innovante (Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP) à être approuvé par l'Agence européenne des médicaments (EMA). Depuis juin 2014, les droits de commercialisation et de distribution du ChondroCelect font l'objet d'une licence exclusive

² PDAI : *Perianal Disease Activity Index* (indice d'activité de la maladie périanale)

accordée à Sobi pour l'Union européenne (à l'exception de la Finlande, où il est distribué par Finnish Red Cross Blood Service), la Norvège, la Russie, la Suisse et la Turquie, ainsi que les pays du Moyen-Orient et d'Afrique du Nord. Basée à Louvain (Belgique), TiGenix a également des activités à Madrid (Espagne). Pour plus d'informations, surfez vers www.tigenix.com.

À propos du Cx601

Le Cx601 est une suspension de cellules souches allogéniques expansées dérivées de tissus adipeux (eASC) administrée par injection intralésionnelle. Le Cx601 est développé pour le traitement des fistules périanales complexes des patients atteints de la maladie de Crohn. 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 attribué la désignation orpheline au Cx601 pour le traitement des fistules anales, reconnaissant la nature invalidante de la maladie et l'absence d'options de traitement. Compte tenu de résultats positifs de l'essai de phase II, TiGenix a sollicité un avis scientifique auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA) concernant le futur modèle de développement du Cx601. TiGenix a ensuite lancé un essai de Phase III randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo en Europe et en Israël conçu conformément aux exigences formulées par l'EMA (l'essai ADMIRE-CD). « Madrid Network », une organisation de la région autonome de Madrid qui aide les entreprises à se développer à travers l'innovation dans les technologies de pointe, a accordé un prêt à taux préférentiel (« soft loan ») pour contribuer au financement de cette étude de Phase III. 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 des fistules traitées qui présentaient un écoulement de base, malgré une pression douce, associée à l'absence d'abcès > 2 cm confirmée sur l'IRM. Dans l'essai ADMIRE-CD, dont les résultats ont été rapportés en août 2015, le Cx601 affichait une supériorité statistiquement significative ($p < 0,025$) concernant le critère de recherche principal, avec 49,5 % de rémissions combinées à la semaine 24, contre 34,3 % dans groupe placebo en ITT³. Ces résultats correspondent à un risque relatif de 1,44, ce qui signifie que les patients recevant le Cx601 présentaient une probabilité de parvenir à une rémission combinée 44 % supérieure à celle des patients du groupe placebo. Les résultats d'efficacité étaient solides et constants dans toutes les populations statistiques. Les événements indésirés liés au traitement (graves et non graves) et les arrêts de traitement liés à des événements indésirés étaient comparables entre les groupes Cx601 et les groupes placebo. L'essai ADMIRE-CD donnera lieu à une analyse de suivi à l'horizon 52 semaines post-traitement. Au vu des résultats positifs produits par la phase III, TiGenix a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès de l'Agence européenne des Médicaments (EMA) au début de l'année 2016. TiGenix se prépare à développer le Cx601 pour le marché américain après avoir obtenu un accord avec la FDA par voie d'une évaluation spéciale du protocole (SPA) en date du 7 août 2015.

Informations prospectives

Le présent communiqué de presse peut contenir des énoncés et estimations de nature prospective liés, entre autres, à l'anticipation des performances futures de TiGenix et du marché sur lequel la société est active. Certaines de ces déclarations, prévisions et estimations peuvent être reconnues par l'utilisation de mots tels que « croit », « anticipe », « s'attend à », « projette », « planifie », « cherche », « estime », « peut », « veut » et « continue » (liste non exhaustive) et d'autres expressions similaires. Elles comprennent toutes les questions qui ne sont pas des faits historiques. De telles déclarations, prévisions et estimations sont fondées sur diverses hypothèses et des évaluations des risques, incertitudes et autres facteurs connus et inconnus, qui ont été jugés raisonnables quand ils ont été formulés, mais qui peuvent se révéler incorrects. Les événements réels sont difficiles à prédire et peuvent dépendre de facteurs indépendants de la volonté de TiGenix. Par conséquent, les résultats réels, conditions financières, performances ou réalisations de TiGenix, ou

³ ITT : Population en intention de traiter (*Intention to treat*), à savoir les patients randomisés.

les résultats de l'industrie, peuvent s'avérer sensiblement différents des résultats, performances ou réalisations futurs tels qu'ils sont exprimés ou sous-entendus par ces déclarations, prévisions et estimations. Compte tenu de ces incertitudes, aucune déclaration n'est faite quant à l'exactitude ou l'équité de ces déclarations prospectives, prévisions et estimations. En outre, les énoncés, prévisions et estimations prospectifs ne valent qu'à la date de publication du présent communiqué de presse. TiGenix n'a pas l'obligation de mettre à jour ces déclarations prévisionnelles, prévisions ou estimations pour refléter tout changement des attentes de la Société concernant des événements, conditions ou circonstances utilisés pour fonder ces déclarations, prévisions ou estimations, sauf dans la mesure exigée par le droit belge.