



Communiqué de presse

Takeda reçoit un avis positif du CHMP pour une autorisation de mise sur le marché conditionnelle de NINLARO™ (ixazomib), premier inhibiteur oral du protéasome, pour les patients atteints de myélome multiple

Si autorisé, NINLARO sera une nouvelle option thérapeutique du myélome multiple pour les patients européens ayant reçu au moins un traitement antérieur

Cette opinion est basée sur l'étude Clinique TOURMALINE-MM1, dans laquelle Ninlaro en association avec le lenalidomide et la dexaméthasone a démontré une amélioration de 6 mois de la survie sans progression comparée au placebo

Cambridge, Mass. et Osaka, Japon, 16 septembre 2016 – Takeda Pharmaceutical Company Limited ([TSE: 4502](#)) a annoncé aujourd'hui que le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'agence européenne du médicament (EMA) a adopté une opinion positive pour une AMM conditionnelle pour NINLARO™ (ixazomib) gélules en association avec le légalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Si la Commission européenne ratifie l'opinion du CHMP et que l'AMM est autorisée, NINLARO sera le premier et seul inhibiteur du protéasome oral autorisé en Europe, dans les 28 pays membres de l'union européenne, la Norvège, Liechtenstein et Islande.

« C'est une excellente nouvelle et un développement très positif pour les patients atteints de myélome multiple en Europe » a dit Eric Low, Président de l'association Myeloma UK, et membre du bureau de Myeloma Patients Europe. « L'amélioration de la survie sans progression dans cette étape difficile à traiter du myélome est significatif. En plus de l'efficacité de ixazomib pour les patients en rechute et / ou réfractaire, son profil de sécurité gérable et l'administration orale fait de ixazomib une nouvelle option de traitement attendue pour ce cancer grave et complexe. Il est important maintenant de porter toute l'attention vers les organismes d'évaluation des produits de santé pour assurer l'approbation d'ixazomib. »

Les données de l'étude clinique de phase 3, TOURMALINE-MM1 démontrent que l'addition de NINLARO au légalidomide et à la dexaméthasone apporte une amélioration significative de la survie sans progression par rapport au placebo en association avec le légalidomide et la dexaméthasone dans cette population de patients. Les patients continuent d'être traités dans l'essai, avec des évaluations supplémentaires prévues pour les résultats à long terme, tels que la survie globale.

« L'hétérogénéité du myélome multiple montre qu'il est très important pour les patients et les médecins

d'avoir accès à une variété d'options thérapeutiques, et de nombreux médecins attendent maintenant avec impatience la possibilité de pouvoir ajouter NINLARO dans notre arsenal thérapeutique », a déclaré le Professeur Philippe Moreau, Chef de service d'hématologie à l'hôpital universitaire de Nantes, France. « Les données cliniques appuient fortement l'utilisation de NINLARO chez les patients en rechute et / ou réfractaire, tout en offrant les avantages d'un schéma thérapeutique tout-oral. Dans l'essai TOURMALINE-MM1, le bras NINLARO a montré une amélioration significative de la survie sans progression de 35% par rapport au bras placebo ».

« L'opinion positive du CHMP d'aujourd'hui pour l'AMM conditionnelle de NINLARO est une première étape importante pour mettre à disposition ce traitement à une population de patients en rechute et / ou réfractaire où il y a un important besoin médical non couvert », a déclaré le Docteur Christophe Bianchi, président, Takeda Oncology. « Actuellement les inhibiteurs du protéasome autorisés ne sont disponibles que par le biais d'injections et de perfusions deux fois par semaine, ce qui peut ajouter des contraintes logistiques supplémentaires pour les patients et le personnel soignant, qui sont déjà confrontés à une maladie difficile. Nous espérons que l'efficacité, le schéma posologique et le profil de sécurité gérable de ce traitement innovant peut permettre une durée prolongée de traitement, ce qui a le potentiel d'améliorer les résultats des patients. Nous remercions les patients et les chercheurs qui ont participé à l'essai TOURMALINE-MM1 permettant ainsi d'approfondir notre compréhension des bénéfices de NINLARO. »

Pour une AMM conditionnelle, Takeda est tenu de fournir des mises à jour post-autorisation sur les analyses de tolérance et d'efficacité de TOURMALINE-MM1 et quelques autres études déjà en cours pour démontrer les effets à long terme du traitement.

NINLARO a reçu sa première autorisation de mise sur le marché par la Food and Drug Administration, aux Etats-Unis, en novembre 2015, après un examen prioritaire. Aux Etats-Unis, NINLARO est indiqué en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple qui ont reçu au moins une ligne de traitement. Actuellement, NINLARO est commercialisé sous licence aux Etats-Unis, au Canada, en Israël et au Venezuela, NINLARO est également en cours d'évaluation par plusieurs autorités réglementaires à travers le monde. L'avis du CHMP pour une AMM conditionnelle de NINLARO doit être maintenant approuvé par la Commission européenne.

À propos du myélome multiple

Le myélome multiple est un cancer affectant les plasmocytes présents dans la moelle osseuse. Dans cette maladie, un groupe de plasmocytes, ou cellules myélomateuses, devient cancéreux et se multiplie en entraînant une augmentation du nombre des plasmocytes supérieur à la normale. Comme les plasmocytes circulent pratiquement partout dans le corps, ils peuvent affecter de nombreux os et éventuellement entraîner des fractures par tassement, des lésions ostéolytiques et par conséquent une douleur. Le myélome multiple peut être responsable d'un certain nombre de graves problèmes de santé touchant les os, le système immunitaire, les reins et la numération des globules rouges du sujet atteint et parmi les symptômes les plus courants on compte une douleur osseuse et une fatigue révélant une anémie. Le myélome multiple est une forme rare de cancer qui représente, chaque année, 26 000 nouveaux cas aux États-Unis et 114 000 nouveaux cas à l'échelle mondiale.

À propos de NINLARO gélules (ixazomib)

NINLARO (ixazomib) est le premier et le seul inhibiteur oral du protéasome autorisé aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (FDA), administré en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple qui ont reçu au moins une ligne de traitement. NINLARO est administré par voie orale, une fois par semaine les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de traitement de 28 jours. NINLARO est en cours d'évaluation par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et s'est vu accorder une procédure d'évaluation accélérée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP). En 2014, NINLARO a également obtenu le statut de « thérapie révolutionnaire » accordé par la FDA américaine pour les patients atteints d'amylose systémique à chaîne légère, en rechute ou réfractaire, une maladie ultra-orpheline.

Le programme de développement clinique TOURMALINE réaffirme l'engagement constant de Takeda à mettre au point des thérapies innovantes pour les patients atteints de myélome multiple dans le monde et les professionnels de santé qui les traitent. Cinq essais de phase 3 réalisés à l'échelle mondiale sont en cours :

- TOURMALINE-MM1, qui compare ixazomib par rapport à un placebo en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le myélome multiple en rechute et/ou réfractaire
- TOURMALINE-MM2, qui compare ixazomib par rapport à un placebo en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué
- TOURMALINE-MM3, qui compare ixazomib par rapport à un placebo comme traitement d'entretien chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, après un traitement d'induction et une greffe autologue de cellules souches (GACS)
- TOURMALINE-MM4, qui compare ixazomib par rapport à un placebo comme traitement d'entretien chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui n'ont pas bénéficié d'une GACS
- TOURMALINE-AL1, qui compare ixazomib en association avec la dexaméthasone par rapport à une sélection de schémas thérapeutiques choisis par le médecin pour des patients atteints d'une amylose AL en rechute ou réfractaire

En plus du programme TOURMALINE, un grand nombre d'études réalisées à l'initiative des chercheurs évaluent ixazomib dans le monde entier.

Informations importantes relatives à la sécurité

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Une **thrombocytopénie** a été rapportée avec NINLARO (28% contre 14% dans les groupes de traitement par NINLARO et placebo respectivement) avec des nadirs plaquettaires survenant généralement entre le Jour 14 et le Jour 21 de chaque cycle de 28 jours et un retour à l'état basal au début du cycle suivant. Cela n'implique pas d'augmentation des événements hémorragiques ou des transfusions de plaquettes.

Durant le traitement par NINLARO, surveillance des numérations plaquettaires au moins une fois par mois et une surveillance plus fréquente durant les trois premiers cycles. Prise en charge par des modifications posologiques et des transfusions de plaquettes, conformément aux recommandations thérapeutiques standards.

Des **toxicités gastro-intestinales** ont été rapportées dans les groupes de traitement par NINLARO et placebo, telle que des diarrhées (42% contre 36%), une constipation (34% contre 25%), des nausées (26% contre 21%) et des vomissements (22% contre 11%) ayant occasionnellement nécessité l'administration de médicaments anti-émétiques et antidiarrhéiques ainsi que des soins de support.

Une **neuropathie périphérique** a été observée avec NINLARO (28 % contre 21 % dans le groupe de traitement par NINLARO et placebo, respectivement). L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était une neuropathie sensorielle périphérique (19 % contre 14 % dans le groupe de traitement par NINLARO et placebo, respectivement). Une neuropathie motrice périphérique n'a pas été fréquemment rapportée dans les deux groupes de traitement (< 1 %). Surveillance des patients pour les symptômes de neuropathie périphérique et ajustement posologiques si nécessaire.

Des **oedèmes périphériques** ont été rapportés avec NINLARO (25% contre 18% dans le groupe de traitement par NINLARO et placebo, respectivement). Evaluation des patients pour les causes sous-jacentes et soins de support si nécessaire. Ajustement de la dose de dexaméthasone conformément au RCP ou la posologie de NINLARO pour les symptômes sévères.

Une **éruption cutanée** a été observée chez 19 % des patients du groupe de traitement par NINLARO, contre 11 % des patients dans le groupe traité par placebo. Le type d'éruption cutanée le plus fréquemment rapporté dans les deux groupes de traitement était l'éruption cutanée maculopapuleuse ou maculeuse. Prise en charge des éruptions cutanées par des soins de support, une adaptation posologique ou un arrêt de traitement.

Une toxicité hépatique avec atteinte hépatique, atteinte hépatocellulaire, stéatose hépatique et hépatite cholestatique ont été rapportées exceptionnellement avec NINLARO. La surveillance régulière des enzymes hépatiques et ajustement posologique pour les symptômes de grades 3 et 4.

Grossesse NINLARO peut exercer des effets nocifs sur le fœtus. Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception pendant le traitement et jusqu'à 90 jours après l'arrêt de traitement par NINLARO. Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse durant

leur traitement par NINLARO à cause du risque potentiel pour le fœtus. Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent également utiliser une méthode de contraception dite de barrière.

Allaitement - On ne sait pas si NINLARO ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu, c'est pourquoi l'allaitement doit être interrompu.

POPULATIONS PARTICULIERES

Insuffisance hépatique : La dose de 3 mg est recommandée chez les patients en insuffisance hépatique modérée ou grave.

Insuffisance rénale : La dose de 3 mg est recommandée chez les patients en insuffisance rénale grave ou en insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une dialyse. NINLARO n'étant pas dialysable, ainsi, il peut être administré indépendamment du calendrier de dialyse.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A avec NINLARO n'est pas recommandée.

EFFETS INDESIRABLES

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 20\%$) dans le groupe traité par NINLARO et plus importants que dans le groupe traité par placebo étaient diarrhées (42 % contre 36 %), constipation (34 % contre 25 %), thrombocytopénie (28 % contre 14 %), neuropathie périphérique (28 % contre 21 %), nausées (26 % contre 21 %), œdème périphérique (25 % contre 18 %), vomissements (22 % contre 11 %), et douleurs dorsales (21 % contre 16 %).

Pour chaque effet indésirable, la prise d'au moins un des trois médicaments a été interrompue chez $\leq 1\%$ des patients dans le groupe traité par NINLARO.

A propos de Takeda Pharmaceuticals Company

Takeda Pharmaceutical Company Limited est une entreprise pharmaceutique globale centrée sur la Recherche et développement de médicaments innovants pour améliorer la santé des patients. Takeda concentre ses efforts de Recherche en oncologie, gastroentérologie et les maladies du système nerveux central. Il existe également des programmes spécifiques de développement dans les maladies cardio-vasculaires spécialisés ainsi que pour les candidats vaccins à des stades avancés. Takeda mène ses activités de R&D en interne et à travers des partenariats pour être à la pointe de l'innovation. Les nouveaux médicaments de Takeda, en particulier en oncologie et en gastro-entérologie, ainsi que sa présence sur les marchés émergents, contribuent à la croissance de Takeda. Plus de 30.000 collaborateurs Takeda sont engagés à améliorer la qualité de vie des patients, en collaboration avec nos partenaires de santé dans plus de 70 pays. Pour plus d'informations, consultez le site <http://www.takeda.com/news>.

Des informations supplémentaires sont disponibles sur le site corporate de Takeda www.takeda.com, et des informations complémentaires sur Takeda Oncology en consultant le site www.takedaoncology.com.

Contacts

France

Laurence Simon

laurence.simon@fleishmaneuropa.com

+33 (0)1 47 42 91 16

Caroline Boucheteil

caroline.boucheteil@takeda.com

+33 (0)1 46 25 12 82

Médias japonais

Tsuyoshi Tada

tsuyoshi.tada@takeda.com

+81 (0) 3-3278-2417

European Media

Kate Burd

kate.burd@takeda.com

+41 79 514 9533

Media outside Japan/EU

Amy Atwood

amy.atwood@takeda.com

+1 617 444 2147