



Cytheris annonce les résultats intermédiaires d'ECLIPSE 2, son étude multicentrique de l'IL-7 dans l'hépatite C chez les patients porteurs des génotypes 1 ou 4 et ne répondant pas au traitement de référence

Les données de l'étude ECLIPSE 2 dans le VHC indiquent que quatre semaines d'IL-7 ajoutées au PEG-interféron et à la ribavirine (traitement de référence) induisent une réponse immunitaire large et diversifiée associée à une élimination du VHC chez les patients porteurs du génotype 1 ou 4 et qui ne répondent pas au traitement de référence

Paris – le 8 novembre 2011 – Cytheris SA, société biopharmaceutique spécialisée dans l'immuno-modulation, annonce aujourd'hui que les données issues d'une analyse intermédiaire de son essai de Phase I/IIa ECLIPSE 2 indiquent que quatre semaines de traitement à base d'IL-7, l'immuno-modulateur développé par la société, en association avec le PEG-interféron et la ribavirine (traitement de référence) chez des patients porteurs du génotype 1 ou 4 et ne répondant pas au traitement de référence, induisent une réponse immunitaire large et diversifiée associée à une élimination de l'infection au VHC chez ces patients.

« Dans notre quête actuelle pour des traitements plus courts et plus performants, nous essayons de combiner plusieurs antiviraux à action directe. Nous pensons que la restauration du contrôle des lymphocytes T par l'IL-7 représente une alternative prometteuse sans interféron pour obtenir l'élimination virale. Cet effet a déjà été observé dans la chorioméningite lymphocytaire (LCMV) chez la souris et chez 3 patients souffrant d'une leucoencéphalopathie à virus JC », indique le Dr. François Habersetzer, investigateur principal au sein des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Inserm 748, Université de Strasbourg, et co-directeur de l'étude. « Cette étude de tolérance et d'activité porte sur le traitement par le CYT107 de patients portant le génotype 1 ou 4 et résistants à un ou plusieurs traitements de référence. Elle cible l'un des segments les plus difficiles à traiter au sein de la population des patients infectés par le VHC. Cette étude nous encourage fortement à planifier d'autres essais avec cette cytokine. »

Les données ont été présentées lors d'une session de dernière minute (Abstract #LB-9: *Quatre semaines d'IL-7 (CYT107) avec le PEG-interféron et la ribavirine (traitement de référence) induisent une réponse immunitaire large et diversifiée associée à une élimination de l'infection au VHC chez les patients porteurs du génotype 1 ou 4, et définis comme non-répondeurs au traitement de référence.* Habersetzer F, Payen JL, Rouzier R, Alric L, Andreone P, Grando V, Attali P, Hézode C, Serfaty L, Tambussi G, Thabut D, Beq S, Demol P, Croughs T, Morre M, Marcellin P) au Liver Meeting, la 62^e conférence annuelle de l'association américaine pour l'étude des maladies hépatiques (American Association for the Study of Liver Diseases - AASLD) qui s'est tenue à San Francisco, du 4 au 8 novembre 2011.

Résultats intermédiaires de l'essai de Phase I/IIa I (ECLIPSE 2)

ECLIPSE 2 est un essai ouvert, en escalade de doses (3, 10 et 20 microgrammes/kg/semaine). Le CYT107 a été administré en injection sous-cutanée, une par semaine pendant 4 semaines (J0 à J21), en complément d'un traitement de référence de 24 à 48 semaines de PEG-interféron et de ribavirine. Le traitement de référence a débuté 9 semaines (médiane) avant l'introduction du CYT107. Six patients ont été inclus à chaque niveau de dose. Six patients additionnels ont été inclus si au moins 2 patients montraient une baisse de l'ARN du VHC supérieure à 2 logs. Les critères d'exclusion concernaient les patients mineurs, ceux atteints d'une cirrhose, ceux avec une bilirubine ou des phosphatases alcalines anormales, et ceux avec une co-infection par le VIH ou le VHB. Les résultats intermédiaires présentés à l'AASLD sont centrés sur les 16 patients traités aux doses de 3 et 10 microgrammes/kg/semaine.

Durant l'étude, un seul événement indésirable grave (EIG) a eu lieu, événement qui n'a pas entraîné l'arrêt de l'essai. Il n'y a pas eu d'autres événements indésirables graves, de toxicité limitant la dose ou d'anomalies cliniques pertinentes dans les paramètres biologiques liés au traitement par IL-7. 78,6% des événements indésirables étaient de grade inférieur ou égal à 1, principalement des réactions au point d'injection et aucun anticorps anti-IL-7 n'a été détecté.

A J56, en accord avec les résultats obtenus dans le VIH, le CYT107 (10 microgrammes/kg/semaine) a induit (valeurs médianes) :

- Une augmentation des lymphocytes T CD4 +341/microlitre (+168 %) et CD8 +209/microlitre (+179 %), ce qui a plus que corrigé la lymphopénie induite par le traitement de référence avant la prise de CYT107 (-147 CD4/microlitre)
- Une extension de la diversité du répertoire des récepteurs de lymphocytes T (+25 %) chez les quatre patients avec une faible diversité à J0 (45 %)
- Une augmentation des CD3 exprimant les récepteurs $\alpha 4\beta 7$ (+73 %), molécules exprimées à la surface des cellules (intégrines) facilitant la migration des lymphocytes (« homing »)

Ces augmentations du nombre, de la diversité et de la fonctionnalité des lymphocytes T ont été associées à une élimination du VHC à la semaine 12 chez 1 patient sur les 6 traités à 3 microgrammes/kg et chez 5 patients sur les 12 traités à 10 microgrammes/kg. Avec le traitement par CYT107, ces six patients, qui avaient une charge virale modérée (<4,5 log/mL), ont bénéficié d'une augmentation du taux de clairance virale (+25%) et sont restés à un taux indétectable par la suite (suivi médian : 11 mois).

Résumé des résultats présentés

Chez les patients porteurs du VHC définis comme non-répondeurs au traitement de référence, le traitement par CYT107 a été bien toléré et a augmenté à la fois les CD4 et les CD8, un effet qui procure une réponse immunitaire stable et efficace. Le CYT107 a également induit une normalisation de la diversité du répertoire des lymphocytes. A la dose de 10 microgramme/kg/semaine, ces effets ont été associés à une action antivirale et à la disparition du sérum de l'ARN du VHC chez les patients non-répondeurs au traitement de référence.

Ces résultats prometteurs soulignent la nécessité de réaliser de nouvelles études combinant des antiviraux à action directe (DAAs) et le CYT107, qui agit par le biais de la restauration immunitaire, pour engendrer un effet immunitaire et un effet antiviral complémentaires afin d'obtenir l'élimination rapide de l'ARN du VHC avec un traitement court. En fait, comme indiqué ci-dessus, 5 de ces patients résistants sur les 12 patients traités sont rapidement devenus négatifs pour l'ARN du VHC après l'ajout de CYT107 au traitement de référence.

« Avec ces premiers résultats à l'esprit, la vraie avancée du traitement par IL-7 réside dans l'administration de CYT107 peu de temps après la forte chute des antigènes engendrée par le traitement avec les deux antiviraux au VHC, une chute qui a généralement lieu moins de deux semaines après le début du traitement antiviral », souligne le Dr. Thérèse Croughs, Directeur Médical chez Cytheris. « Pour la plupart des patients infectés par le VHC, nous pensons que cette combinaison de deux antiviraux avec l'IL-7 pourrait entraîner une guérison en moins de 6 semaines sans avoir recours au PEG-interféron ; 2 semaines pour permettre une chute suffisante de la charge virale (contribuant au sauvetage des lymphocytes T n'ayant plus de PD-1) et 4 semaines pour induire un large répertoire de lymphocytes T à mémoire centrale protecteurs et bloquer une éventuelle mutation virale. Avec une forte augmentation des lymphocytes T, y compris dans les ganglions lymphatiques, on peut raisonnablement espérer une attaque vaste et massive des cellules TC sur le VHC induisant une élimination définitive du virus et donc la guérison. »

En l'absence de PEG-interféron, les petites molécules qui inhibent la polymérase ou la protéase du VHC vont augmenter le taux d'éradication du VHC, mais seulement si elles sont assez puissantes pour obtenir l'inhibition totale de la réplication du VHC et rester actives suffisamment longtemps, sans induire de résistance virale ou d'interaction médicamenteuse. L'expérience accumulée avec le traitement du VIH montre que l'émergence de résistances aux molécules anti-rétrovirales qui partagent le même mécanisme d'action est fréquente. En conséquence, ces molécules devraient être combinées avec un agent immuno-modulateur bien toléré, comme le CYT107, qui facilite leur action tout en améliorant le contrôle de l'infection au VHC par le système immunitaire.

A propos de l'Interleukine 7 recombinante humaine (CYT107)

L'Interleukine-7 recombinante humaine (r-hIL-7) est un immuno-modulateur crucial pour la reconstitution et l'amélioration des taux de lymphocytes T. En tant que facteur de croissance et cytokine sécrétée par la moelle ou les cellules stromales thymiques et autres cellules épithéliales, l'IL-7 a un effet stimulant important et parfois non-redondant à certaines étapes sur le développement des lymphocytes T, sur la thymopoïèse et, en aval du thymus, sur l'homéostasie des cellules T périphériques.

Des essais cliniques conduits sur plus de 220 patients en Europe, en Amérique du Nord, en Afrique du Sud et à Taiwan ont permis de démontrer le potentiel de l'IL-7 d'augmenter et de protéger les lymphocytes T CD4+ et CD8+. Cytheris mène actuellement plusieurs essais cliniques internationaux de l'IL-7 dans le VIH, le VHC, le VHB, le cancer et après une greffe de moelle osseuse. D'autres essais portent sur la lymphocytopenie CD4 idiopathique (essai financé par le NIAID/NIH), sur la vaccination tumorale chez des enfants présentant des tumeurs de la famille du sarcome d'Ewing ou des tumeurs génétiques similaires (essai parrainé par le NCI/NIH), et sur le cancer du sein métastatique (essai sponsorisé par le Centre Léon Bérard de Lyon). Enfin, une étude clinique impliquant plusieurs institutions publiques et privées, l'essai EraMune 01, sponsorisé par ORVACS (une organisation internationale qui vise le VIH, financée par la fondation Bettencourt Schueller), a pour objectif d'attaquer le réservoir viral du VIH.

A propos de Cytheris - www.cytheris.com

Cytheris S.A. est une société biopharmaceutique française privée centrée sur la recherche et le développement de molécules innovantes dans le domaine de l'immuno-modulation. Ces médicaments visent à reconstituer et renforcer l'activité du système immunitaire de patients atteints de cancer, d'infections chroniques virales (comme le VIH ou l'hépatite C) ou ayant subi des traitements lymphopéniants, des chimiothérapies, des radiothérapies ou des greffes de moelle ou de cellules hématopoïétiques. Fondée en 1999, la société est basée dans la région parisienne à Issy-les-Moulineaux et possède une filiale à Rockville (MD, Etats-Unis).

Pour plus d'information, contactez:

Relations media et analystes - Andrew Lloyd & Associates :

Andrew Lloyd (allo@ala.com), Juliette dos Santos (juliette@ala.com)

Tel: +33 1 5654 0700

#