



## **Cytheris annonce des données intermédiaires de l'essai INSPIRE qui montrent que l'Interleukine-7 (CYT107) engendre une augmentation durable et proportionnelle à la dose des lymphocytes CD4 chez des patients infectés par le VIH**

**Les données de l'étude de Phase I/IIa obtenues à la 12<sup>e</sup> semaine montrent que les patients traités avec une dose de 20 mcg/kg ont été plus nombreux à atteindre et dépasser les 500 CD4/mm<sup>3</sup>**

*Paris – le 15 septembre 2009 – Cytheris SA, société biopharmaceutique spécialisée dans l'immuno-modulation, annonce aujourd'hui la présentation de données issues d'une analyse intermédiaire de l'étude de Phase I/IIa CLI-107-06 (INSPIRE), qui porte sur des patients infectés par le VIH ayant un taux faible de lymphocytes CD4. Les patients ont été traités par un cycle de 3 injections d'Interleukine-7 humaine recombinante (CYT107), l'immuno-modulateur étudié par la société. L'analyse montre que CYT107 induit une augmentation durable et proportionnelle à la dose des lymphocytes CD4 avec beaucoup de patients qui dépassent le seuil des 500 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup> dans le groupe traité à 20mcg/Kg. Les données de l'étude INSPIRE ont été présentées pendant une session orale « late breaker » - une présentation avec des données trop récentes pour faire partie du programme original d'une conférence scientifique et qui présentent suffisamment d'intérêt pour être incluses dans la conférence - lors de la 49<sup>e</sup> conférence ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy) qui s'est tenue du 12 au 15 septembre à San Francisco, aux Etats-Unis (Abstract H-1230a).*

« Les traitements anti-rétroviraux actuels (HAART, Highly Active Anti-Retroviral Therapy) ont permis une réelle avancée dans la prise en charge des patients, mais il est admis que de faibles taux de lymphocytes CD4 engendrent une augmentation importante du taux de complications graves chez les personnes infectées par le VIH. Cet essai montre qu'un traitement par IL-7 peut augmenter le taux de lymphocytes CD4 chez beaucoup de ces patients et leur faire atteindre des niveaux presque « normaux ». Maintenant, nous devons savoir si cette augmentation du taux de lymphocytes CD4 apporte une protection contre ces graves complications, » indique le Dr. Michael M. Lederman, Professeur de médecine Scott R. Inkley de l'Université Case Western Reserve (Cleveland, Ohio), et Directeur associé du CWRU/UHC Center for AIDS Research, qui dirige l'essai INSPIRE.

« Les résultats intermédiaires obtenus avec CYT107 sont similaires et même supérieurs à ceux qui ont été présentés dans un essai récemment publié(1), portant sur des patients infectés par le VIH et traités avec une version plus ancienne, non-glycosylée, de l'IL-7 de Cytheris (CYT 99 007), » souligne le Pr. Yves Lévy, PhD, Directeur Scientifique du Service de Recherche Vaccinale à l'ANRS, Service d'Immunologie Clinique de l'Hôpital Henri Mondor de Créteil (unité INSERM), présentateur, Investigateur Principal et Co-Directeur de l'essai INSPIRE. « Ces résultats montrent que 3 injections d'IL-7 sont suffisantes pour augmenter à long terme les taux de lymphocytes T naïfs et mémoire. Il est nécessaire de continuer les recherches pour démontrer si ces effets biologiques se traduisent en effets cliniques bénéfiques. »

### **A propos de l'essai (CLI-107-06)**

INSPIRE est un essai de Phase I/IIa multicentrique randomisé en simple aveugle versus placebo. Mené en Europe, aux Etats-Unis et au Canada, cet essai en escalade de dose du CYT107, l'Interleukine-7 glycosylée, consiste en des injections sous-cutanées intermittentes chez des patients infectés par le VIH ayant un taux de lymphocytes CD4 compris entre 101 et 400 cellules/mm<sup>3</sup> et une concentration d'ARN du VIH dans le plasma inférieure à 50 copies/ml après au moins 12 mois de traitement anti-rétroviral (HAART). Les patients sélectionnés pour cet essai sont définis comme faibles répondeurs ou non répondeurs immunologiques (INR), c'est-à-dire des patients qui n'ont pas reconstitué de façon optimale leur immunité malgré 12 mois de traitement HAART et un contrôle total de la réplication du VIH.

Les patients non répondeurs immunologiques représentent de 5 à 30% de la population traitée pour une infection au VIH. Leur prévalence dépend du critère de définition utilisé pour les caractériser. Il a été démontré dans de grandes cohortes que le risque de progression de la maladie ou de décès était plus grand dans la sous-population des patients INR que chez les patients qui ont une meilleure récupération du taux de lymphocytes.

Méthode : Des patients infectés par le VIH avec 101 à 400 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup>, une concentration plasmatique d'ARN du VIH inférieure à 50 copies/ml et sous traitement antiviral (ART) ont reçu 3 injections sous-cutanées de CYT107. Trois doses ont été testées : 10, 20 ou 30 mcg/kg/semaine (8 patients CYT107 contre 2 placebos par dose). Les analyses phénotypiques des sous-types de lymphocytes T et des marqueurs de substitution de la thymopoïese (RTE et quantification du ratio sj/beta TREC) ont été réalisées.

Résultats : Aucun effet secondaire clinique ou biologique supérieur à un grade 2 n'a été enregistré. Dans le groupe 20 mcg/kg, 4 patients ont montré une augmentation transitoire des valeurs d'ARN du VIH (<500 copies/ml chez 3 et 4, et 1 023 copies/ml chez 1). L'activité biologique du CYT107 est présentée ci-dessous :

<b>10 mcg/Kg</b>	<b>Taux de départ</b> (médiane lymphocytes T/mm <sup>3</sup> )	<b>Jour 28</b> (médiane lymphocytes T/mm <sup>3</sup> ; pourcentage d'augmentation)	<b>Semaine 12</b> (médiane lymphocytes T/mm <sup>3</sup> ; pourcentage d'augmentation)	<b>Valeur P</b> <b>Taux de départ par rapport à S12</b> (Test Wilcoxon)
CD4	268	643 (152%)	419 (87%)	<b>0.006</b>
CD8	761	1 434 (91%)	1 081 (42%)	<b>0.006</b>
CD4 naïfs	41	82	93	<b>0.016</b>
CD4 RTE	3	6	4	NS
Ratio Sj/βTREC	12	18	25	NS
<b>20 mcg/Kg</b>				
CD4	240	709 (205%)	563 (135%)	<b>0.004</b>
CD8	659	1 695 (131%)	1 210 (65%)	<b>0.004</b>
CD4 naïfs	66	218	136	<b>0.016</b>
CD4 RTE	5	21	5	NS
Ratio Sj/βTREC	17	36	26	<b>0.062</b>

(Les augmentations des CD4 et des CD8 (totaux et naïfs) sont statistiquement significatives par rapport au groupe placebo (P<0,005). 1 patient sur 7 dans le groupe 10 mcg/kg et 5 sur 8 dans le groupe 20 mcg/kg ont vu leur taux de CD4 dépasser les 500 cellules/mm<sup>3</sup> en semaine 12 (P<0,005)).

Conclusions : Un cycle de 3 injections de CYT107 induit une augmentation durable et proportionnelle à la dose des lymphocytes T CD4. A la dose 20 mcg/kg, une plus grande proportion de patients a vu son taux de lymphocytes T CD4 dépasser 500 cellules/mm<sup>3</sup> et la production thymique a eu tendance à augmenter.

La conception de l'essai clinique permet de déterminer les bénéfices potentiels pour les patients dont le taux de lymphocytes CD4 n'est pas optimal au départ, malgré un contrôle total de la réplication du VIH sous traitement HAART. Ces bénéfices peuvent être une augmentation durable de lymphocytes T CD4 et, potentiellement, une baisse de la morbidité et de la mortalité, qui est plus fréquente dans cette sous-population de patients, par rapport à ceux qui récupèrent un meilleur taux de lymphocytes CD4 après plusieurs mois de traitement HAART.

« L'analyse intermédiaire des données de l'essai INSPIRE présentées ici renforce à nouveau le potentiel du CYT107 en tant que modulateur immunitaire puissant et capable d'augmenter fortement les taux de lymphocytes T CD4 et CD8 chez les patients infectés par le VIH, » ajoute le Dr. Thérèse Croughs, Directeur Médical chez Cytheris. « A la dose de 20 mcg/kg, les augmentations médianes des lymphocytes T CD4 et CD8 par mm<sup>3</sup> par rapport au taux de départ, de 240 à 563 (soit 135%) et de 659 à 1 210 (soit 65%) respectivement, indiquent clairement le potentiel de cette cytokine à jouer un rôle important dans la thérapie du VIH et justifient la continuation du développement clinique. »

### **A propos de l'Interleukine-7 (CYT107)**

L'interleukine-7 recombinante humaine (r-hIL-7) est un facteur de croissance vital pour la récupération 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 sur le développement des lymphocytes T, sur la thymopoïèse et, en aval du thymus, sur l'homéostasie des cellules T périphériques.

Des essais pré-cliniques et des Phases I en oncologie et chez des patients infectés par le VIH utilisant la première génération de rhIL-7 ont montré qu'elle était bien tolérée à doses répétées, et qu'elle engendrait une augmentation durable des lymphocytes T CD4 et CD8. CYT107 est une IL-7 humaine recombinante de seconde génération, produite par Cytheris via un système de culture de cellules animales.

Des essais cliniques conduits sur plus de 110 patients en Europe, en Amérique du Nord et à Taiwan ont permis de démontrer le fort potentiel de l'IL-7, pour augmenter et protéger les lymphocytes T CD4 et CD8. Cytheris mène actuellement plusieurs essais cliniques internationaux avec l'IL-7 dans le VIH, le VHC et le cancer, et prévoit de débiter des essais cliniques dans d'autres indications au second semestre 2009.

### **A propos de Cytheris – [www.cytheris.com](http://www.cytheris.com)**

Cytheris est une société biopharmaceutique française centrée sur la recherche et le développement de molécules innovantes, pivots de l'immuno-modulation. Ces médicaments visent à reconstituer et renforcer l'activité du système immunitaire de patients atteints de cancer, d'infections virales ou bactériennes chroniques (comme le VIH ou l'hépatite C) ou ayant subi des traitements lymphopéniants (ex. greffe de moelle ou de cellules hématopoïétiques, ou après une chimiothérapie.)

Fondée en 1999, la société est basée à Issy-les-Moulineaux (Paris, France) et possède une filiale à Rockville (MD, Etats-Unis).

(1) Lévy, Y et al, "Enhanced T cell recovery in HIV-1-infected adults through IL-7 treatment" *The Journal of Clinical Investigation*, 2009, Vol. 119, No. 4: 997-1007.

### **Pour plus d'information, contactez:**

#### **Relations media et analystes -- Andrew Lloyd & Associates:**

Andrew Lloyd ([allo@ala.com](mailto:allo@ala.com)), Juliette dos Santos ([juliette@ala.com](mailto:juliette@ala.com))

Tel: +33 1 5654 0700