



Cytheris lance INSPIRE 2, un essai clinique de Phase II de l'Interleukine-7 (CYT107) chez des patients infectés par le VIH qui n'ont pas reconstitué une immunité optimale sous traitement anti-rétroviral

L'essai doit permettre de confirmer le profil de tolérance, la pharmacocinétique et les effets immunologiques relevés lors du premier essai INSPIRE et d'étudier l'impact du CYT107 sur les réponses des lymphocytes T spécifiques du VIH

Paris (France) – le 12 janvier 2010 – Cytheris SA, société biopharmaceutique spécialisée dans l'immuno-modulation, annonce aujourd'hui avoir débuté le recrutement de patients pour INSPIRE 2, un programme clinique de Phase IIa. Ce programme va permettre d'évaluer l'Interleukine-7 humaine recombinante (CYT107), l'immuno-modulateur étudié par la société, pour le traitement de patients infectés par le VIH, classés comme non répondeurs immunologiques (INR) après au moins 12 mois de traitement anti-rétroviral (highly active anti-retroviral therapy ou HAART). Cet essai de Phase IIa doit permettre d'évaluer l'activité biologique et le profil pharmacocinétique du CYT107 à une dose de 20 mcg/kg/semaine chez des patients ayant un taux de CD4 compris entre 101 et 400 cellules/microlitre. Cet essai sera mené dans 4 centres aux Etats-Unis et au Canada.

« Chez la plupart des patients infectés par le VIH, la première année de traitement anti-rétroviral permet de supprimer efficacement la réplication virale, mais ne permet pas de restaurer et de maintenir le taux de lymphocytes CD4 au-dessus de 500 cellules/mm³. En dessous de ce seuil, on considère que la reconstitution immunitaire est insuffisante dans cette population de patients, » indique Michel Morre, le PDG de Cytheris. « En fait, près de 30% de ces patients n'atteignent jamais le seuil des 500 cellules/mm³, même après des années de traitement anti-rétroviral. »

Il a été démontré dans de grandes cohortes que le risque de progression de la maladie ou de décès était plus grand chez les patients restant sous le seuil des 500 cellules/mm³ que chez les patients qui parviennent à récupérer de façon optimale un taux de lymphocytes T avec des CD4 supérieures à 500 cellules/mm³. INSPIRE 2 vise à confirmer la capacité unique du CYT107 à engendrer et à maintenir la reconstitution immunitaire chez ces patients, comme cela a déjà été montré dans l'étude INSPIRE.

« Nous nous attendons à observer des augmentations significatives du nombre de lymphocytes CD4 circulants chez les patients dont les CD4 n'ont pas retrouvé un niveau normal malgré un contrôle parfait de la réplication du VIH sous traitement anti-rétroviral, » souligne 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 en tant qu'Investigateur Principal et Coordinateur.

« Cet essai de confirmation de Phase IIa permettra de montrer à nouveau l'activité biologique du CYT107 et fournira des données qui nous aideront à préparer les essais de Phase IIb/III, » ajoute le Dr. Thérèse Croughs, Directeur Médical chez Cytheris. « Parmi les objectifs de l'essai, on peut citer la caractérisation de la pharmacodynamique et de la pharmacocinétique du CYT107 chez des patients présentant une lymphopénie modérée à sévère, la relation entre la dose de CYT107 administrée et l'activité biologique, ainsi que la confirmation du schéma thérapeutique déjà évalué lors du premier essai INSPIRE. Les données de cet essai ont été présentées lors de la dernière conférence ICAAC. »

Les données du premier essai INSPIRE ont été présentées par 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), Investigateur Principal et Co-Directeur de l'essai INSPIRE, lors d'une présentation orale de dernière minute (Abstract H-1230a) à la 49^e conférence ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy). Cette conférence s'est déroulée du 12 au 15 septembre 2009 à San Francisco (Etats-Unis). Les données présentées montrent que le 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/mm³. Avec une dose de 20 mcg/kg, les augmentations médianes des lymphocytes T CD4 et CD8 par mm³ 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 du CYT107 à jouer un rôle important dans la thérapie du VIH. C'est aussi l'une des raisons de la mise en place de l'essai INSPIRE 2 qui poursuivra l'étude des propriétés immunologiques du CYT107.

A propos de l'essai (CLI-107-13)

INSPIRE 2 est un essai multicentrique de l'Interleukine-7 recombinante (CYT107), administrée par injections sous-cutanées intermittentes chez des patients infectés par le VIH ayant un taux de lymphocytes CD4 compris entre 101 et 400 cellules/mm³ 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).

L'objectif principal de l'étude est de déterminer avec précision l'activité biologique et le profil pharmacocinétique du CYT107 (20 mcg/kg/semaine), sur une période de 12 semaines, avec un suivi pouvant aller jusqu'à 1 an, chez des patients infectés par le VIH avec un taux de lymphocytes CD4 compris entre 101 et 400 cellules/mm³. La dose de 20 mcg/kg/semaine qui sera évaluée dans cet essai a déjà montré un bon profil de tolérance et d'activité biologique lors du premier essai INSPIRE (CLI-107-06) mené sur une population similaire.

Objectifs secondaires :

- Caractériser la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du CYT107 dans la population sélectionnée.
- Evaluer plus avant le profil de tolérance établi pour le CYT107 à la dose de 20mcg/kg. Les évaluations de sécurité porteront notamment sur la surveillance étroite de l'impact du CYT107 sur la charge virale de l'ARN du VIH et sur l'immunogénicité.
- Evaluer plus en détail les effets immunologiques établis pour le CYT107 à la dose de 20mcg/kg.
- Documenter l'augmentation obtenue et le maintien des CD4 à J21, J28, Semaines 9 et 12 (« activité rapide et prolongée »)
- Documenter la tolérance, ainsi que l'augmentation et le maintien des CD4 tous les trois mois jusqu'à la fin de la première année.
- Répertoire les autres propriétés immunologiques de l'IL-7 (ex. : migration des lymphocytes T dans la partie basse de l'appareil digestif).

A propos de l'Interleukine-7 (CYT107)

L'interleukine-7 recombinante humaine (r-hIL-7) est un immuno-modulateur 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 et parfois non-redondant sur le développement des lymphocytes T, sur la thymopoïèse et, en aval du thymus, sur l'homéostasie des cellules T périphériques.

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

Des essais cliniques conduits sur plus de 120 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 de l'IL-7 dans le VIH, le VHC, le VHB, dans la lymphocytopenie CD4 idiopathique (essai financé par le NIAID/NIH) et dans le cancer. Dans ce dernier domaine, Cytheris mène un essai parrainé par le NCI/NIH sur l'IL-7 utilisé en soutien d'une vaccination par des cellules dendritiques dans une étude pilote de vaccination tumorale chez des enfants, ainsi qu'un essai destiné à faire remonter les stocks de CD4+ et de CD8+ chez des patients ayant subi une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches sanguines déplétées en lymphocytes T (essai mené au Memorial Sloan Kettering Cancer Center à New York, aux Etats-Unis).

A propos de Cytheris – 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 l'hépatite B ou C) ou ayant subi des traitements lymphopénisants (ex. greffe de moelle ou de cellules hématopoïétiques, ou après une radiothérapie ou 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), Juliette dos Santos (juliette@ala.com)

Tel: +33 1 5654 0700

#