



Cytheris reçoit un avis d'acceptation pour son brevet américain couvrant la composition pharmaceutique de l'Interleukine-7 humaine recombinante (CYT107)

Paris – le 8 juillet 2009 – Cytheris SA, société biopharmaceutique spécialisée dans l'immuno-modulation, annonce aujourd'hui que l'Office des Brevets et des Marques des Etats-Unis (U.S. Patent and Trademark Office - USPTO) lui a délivré un avis d'acceptation (Notice of Allowance) pour sa demande de brevet américain n°10/522,883 : « médicament IL-7, composition, préparation et usages ». L'avis d'acceptation est une annonce officielle de l'USPTO qui indique que la demande de brevet déposée par Cytheris a rempli avec succès les critères examinés et qu'un brevet va être délivré.

« Nous sommes ravis d'avoir reçu cet avis d'acceptation de l'USPTO, » indique Michel Morre, le Président directeur général de Cytheris. « Une fois délivré, ce brevet, associé aux autres brevets déjà obtenus, fournira une solide protection à l'Interleukine-7 humaine recombinante de Cytheris, un immuno-modulateur indispensable pour l'amélioration et le maintien des taux de lymphocytes T. La protection accordée par ce brevet aux Etats-Unis sera valide jusqu'en 2022. »

Ce brevet couvre la composition pharmaceutique de l'IL-7, qui doit non seulement contenir l'isomère conformationnel spécifique de l'IL-7 caractéristique de l'invention en tant que composant majeur, mais doit également être dépourvu des autres isomères conformationnels ou variants moléculaires de l'IL-7, bien que considérés comme des produits actifs. Le brevet stipule que la combinaison de toutes ces informations est nécessaire pour concevoir et produire une composition pharmaceutique idéale de l'IL-7. Ce brevet résulte de la découverte inattendue que l'activité à long terme de l'IL-7 recombinante est due principalement à un isomère conformationnel spécifique. De plus, les autres isomères conformationnels de l'IL-7, les substances potentiellement liées au produit, les impuretés liées au produit et à sa fabrication, normalement acceptés dans la spécification de la substance et/ou du produit médicamenteux car biologiquement actifs, doivent être réduits au strict minimum. En effet, ces composants peuvent induire une réaction immunitaire dirigée contre la molécule d'IL-7.

De nombreuses preuves, provenant de l'immunologie fondamentale, des modèles pré-cliniques, et, plus récemment, des essais cliniques, confirment le rôle essentiel de l'IL-7 dans le bon fonctionnement du système immunitaire. L'IL-7 est plus particulièrement impliquée dans la production des lymphocytes T en quantité et en qualité suffisante pour soutenir et améliorer les réponses immunitaires contre les agents infectieux et les cellules cancéreuses. A la lumière de ces éléments, on peut dire que l'IL-7 joue un rôle

clé dans le développement et le fonctionnement des lymphocytes T, tout comme l'EPO pour les globules rouges ou le G-CSF pour les neutrophiles.

L'IL-7 a été découverte par Immunex Corporation (qui fait désormais partie d'Amgen). A travers un processus d'acquisition de propriété intellectuelle résultant de différentes fusions, la molécule a fini par arriver dans le portefeuille de ce qui est aujourd'hui Sanofi-Aventis. Sanofi-Aventis a ensuite cédé à Cytheris une licence exclusive et mondiale portant sur les familles de brevets couvrant l'IL-7 et son utilisation. Cytheris détient également les droits pour une autre famille de brevets d'IL-7, acquise par le biais d'une licence exclusive et mondiale auprès de la Washington Research Foundation de l'Université de Washington, à Seattle (Etats-Unis).

En tant qu'unique détenteur des droits sur l'IL-7, Cytheris possède tous les brevets originaux qui couvrent la molécule et ses usages, y compris son utilisation pour le développement des lymphocytes T et pour l'amélioration de l'immunité humorale et cellulaire.

De plus, Cytheris a déposé des demandes de brevets pour protéger la protéine IL-7 purifiée en tant que substance médicamenteuse pour un usage thérapeutique avec l'agencement spécifique des ponts disulfures, le profil de glycosylation approprié et une grande pureté des polypeptides. Ces brevets protègent également plusieurs analogues hyperglycosylés et plusieurs protéines de fusion.

A propos de l'Interleukine-7 (CYT107)

L'interleukine-7 recombinante humaine (r-hIL-7) est un immuno-modulateur indispensable pour le développement et le maintien des taux de lymphocytes T. En tant qu'immuno-modulateur, cette cytokine, sécrétée notamment par les cellules stromales thymiques et les cellules épithéliales, a un effet stimulant incontournable sur le développement et la maturation des lymphocytes T ainsi que sur le maintien de l'homéostasie des cellules T périphériques.

Des études pré-cliniques et des essais de Phases I en oncologie et en infection chronique (chez des patients infectés par le VIH) ont montré qu'elle était bien tolérée à doses répétées. De plus, ces études, utilisant la première génération de l'IL-7 humaine recombinante (r-hIL-7), ont démontré qu'elle induisait une augmentation durable des lymphocytes T CD4 et CD8. Le CYT107 est une r-hIL-7 de seconde génération, glycosylée, produite par Cytheris via un système de culture de cellules animales recombinantes.

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 maintenir les taux de lymphocytes T CD4 et CD8. Cytheris mène actuellement plusieurs essais cliniques internationaux impliquant l'IL-7 notamment 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 du développement clinique de l'Interleukine-7

Le développement clinique en cours inclut six essais inter-patients en escalade de doses, avec des doses de départ variant de 3 microgrammes/kg/semaine à 60 microgrammes/kg/semaine, pour évaluer la tolérance et l'activité biologique de CYT107 dans diverses indications. Ces études incluent :

- **CLI-107-04:** un essai monocentrique inter-patient non contrôlé de Phase I en escalade de doses qui porte sur des patients atteints de mélanome métastatique ou de carcinome rénal avancé. Elle est conduite au National Cancer Institute à Bethesda, Maryland (Etats-Unis).

- **CLI-107-06 (l'étude INSPIRE):** un essai inter-patient randomisé multicentrique de Phase I/IIa en simple aveugle en escalade de doses, avec contrôle placebo qui porte sur des patients infectés par le VIH. Elle est conduite aux Etats-Unis, au Canada, en Italie et en France.

- **CLI-107-05 (ECLIPSE-1):** un essai inter-patient multicentrique de Phase I non contrôlé en escalade de doses chez des patients infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) et ne répondant pas au traitement de référence (pas de réponse virale rapide (EVR) à la semaine 12). Cette étude est conduite en France, en Italie et en Suisse et évalue l'utilisation du CYT107 associé à une bi-thérapie PEG-Interferon (peg-IFN) et Ribavirine (RBV).

- **CLI-107-07 (ECLIPSE-2):** un essai non contrôlé de Phase I/IIa en escalade de doses portant sur des patients infectés par le VHC. L'étude conduite en France et en Italie évalue le CYT107 administré en combinaison avec le PEG-Interferon et la Ribavirine chez des patients atteints du VHC de génotype 1 et 4 et ne répondant pas au traitement de référence.

- **CLI-107-09 (ECLIPSE 3):** un essai non contrôlé de Phase I/IIa en escalade de doses chez des patients infectés par le VHC est mené dans plusieurs centres à Taiwan pour évaluer l'utilisation du CYT107 en combinaison avec le PEG-Interferon et la Ribavirine chez des patients atteints du VHC de génotype 1 et ne répondant pas au traitement de référence.

- **CLI-107-08:** un essai monocentrique inter-patient non contrôlé de Phase I en escalade de doses chez des patients ayant subi une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches sanguines périphériques déplétées en lymphocytes T compatibles HLA, dans le but de restaurer rapidement et efficacement les taux de lymphocytes T CD4 et CD8. L'essai est mené au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center à New York City (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 ou l'hépatite B ou C) ou ayant subi des traitements lymphopéniants (ex. greffe de moelle ou de cellules hématopoïétiques, radiothérapie ou chimiothérapie.)

Fondée en 1999, la société est basée à Issy-les-Moulineaux (Paris, France) 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