



Cytheris annonce le lancement d'un essai clinique de Phase I/IIa de l'Interleukine 7 (IL-7) soutenu par le NIH/NIAID

L'étude va se concentrer sur l'immunothérapie pour le traitement de la lymphocytopénie CD4 idiopathique (ICL), une maladie rare pour laquelle aucun traitement n'existe à l'heure actuelle

Paris – le 14 octobre 2009 – Cytheris SA, société biopharmaceutique spécialisée dans l'immuno-modulation, annonce aujourd'hui le début d'un essai de Phase I/IIa à doses progressives sur des patients souffrants de lymphocytopénie CD4 idiopathique (ICL). L'ICL est une maladie orpheline rare caractérisée par un taux anormalement faible de lymphocytes T CD4 en l'absence d'infection par le VIH-1 ou le VIH-2. Cet essai est un nouvel axe d'étude de l'immunothérapie prometteuse développée par Cytheris : le CYT107, l'Interleukine-7 humaine recombinante (IL-7), qui fait déjà l'objet de six autres études, dans diverses indications.

Cet essai est soutenu, dirigé et partiellement financé par le NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases – Institut National des Maladies Allergiques et Infectieuses), qui fait partie du réseau des instituts de santé américains (National Institutes of Health). Sous la direction du Dr. Irini Sereti, directeur d'études au NIAID/NIH, l'essai doit permettre d'évaluer le profil de sécurité et les effets biologiques de l'administration répétée de CYT107. L'essai sera mené au centre clinique NIH de Bethesda, au Maryland (Etats-Unis), le plus grand hôpital du pays entièrement dédié à la recherche clinique.

« Depuis sa création en 1999, Cytheris a mis en place une étroite collaboration avec les chercheurs spécialisés en IL-7 au sein des NIH américains. Cette collaboration a permis de porter à la connaissance de la communauté médicale le potentiel de cette cytokine, » indique Michel Morre, DVM, le PDG de Cytheris. « Nous sommes ravis que le NIH ait à nouveau reconnu la valeur de notre programme d'IL-7 et qu'il ait choisi de nous soutenir financièrement et de faire participer des chercheurs du NIAID à ce programme de développement clinique consacré à l'ICL. »

L'essai s'appelle ICICLE (**I**nterleukin-7 (**C**YT107) Treatment of **I**diopathic **C**D4 **L**ymphocytopenia: **E**xpansion of CD4 T Cells – Traitement de la Lymphocytopénie CD4 Idiopathique par l'Interleukine-7 (CYT107) : Augmentation des lymphocytes T CD4). Il s'agit d'un essai clinique ouvert à un seul bras de Phase I/IIa qui doit permettre d'évaluer le profil de sécurité de l'Interleukine-7 humaine recombinante glycosylée (rhIL-7) utilisée en tant que modulateur de l'immunité des patients atteints d'ICL dont la maladie risque de progresser. Des analyses secondaires permettront d'évaluer les effets immuno-stimulateurs du rhIL-7 sur le nombre et la fonction des lymphocytes.

« Les patients atteints d'ICL ont tendance à développer des co-morbidités importantes. De plus, il existe peu d'options de traitement pour leur lymphopénie primaire, en particulier pour les patients qui ont été atteints par des infections graves ou opportunistes. Il est donc nécessaire de développer de nouvelles immunothérapies pour les patients atteints d'ICL, » indique le Dr. Thérèse Croughs, directeur médical chez Cytheris. « L'IL-7 représente une voie de recherche thérapeutique intéressante. Les essais pré-cliniques et les Phases I en oncologie et chez des patients infectés par le VIH ont montré qu'elle était bien tolérée à doses répétées, et qu'elle engendrait une augmentation durable des lymphocytes T CD4 et CD8. »

A propos de l'essai et de ses objectifs

Il s'agit d'un essai clinique interventionnel monocentrique ouvert, à un seul bras, de Phase I/IIa. La population étudiée sera composée d'hommes et de femmes âgés de plus de 18 ans, avec un diagnostic confirmé d'ICL (CD4 inférieurs à 300 par microlitre ou qui représentent moins de 20% des lymphocytes à deux reprises) présentant un risque de complications à cause d'une lymphopénie des CD8 et/ou d'un antécédent d'infection grave, opportuniste ou non, mais sans lésion lymphoïde, hématologique ou auto-immune.

Les participants seront évalués au départ (avant le traitement) et selon le planning de suivi du protocole. Ils recevront un total de deux cycles d'injections sous-cutanées de rhIL-7 (CYT107) à raison d'une dose par semaine durant 3 semaines avec escalade de doses : 3 microgrammes/kg (pour les 5 premiers volontaires), 10 microgrammes/kg (pour les 5 suivants) et 20 microgrammes/kg (pour les 5 derniers). Cinq participants supplémentaires recevront également la plus haute dose tolérée. Les cycles de rhIL-7 seront administrés à partir de la 1^e et de la 24^e semaine.

Environ 35 à 40 patients seront surveillés durant une période de 3 ans pour atteindre l'échantillon visé (20 patients atteints d'ICL). L'objectif principal lors des visites consistera à évaluer le profil de sécurité du rhIL-7. Les analyses secondaires porteront sur les paramètres immunitaires et notamment les changements dans le nombre et la fonction des lymphocytes T par rapport au début de l'étude, au cours de la 24^e et de la 48^e semaine. La période de recrutement doit durer entre 3 et 4 ans. Chaque volontaire sera suivi pendant 48 semaines. La durée totale de l'étude sera d'environ 5 ans.

Les objectifs exploratoires de l'étude consistent à évaluer l'effet immuno-modulateur de rhIL-7 :

- Surveiller l'évolution du nombre de lymphocytes T CD4 et CD8
- Evaluer si les changements observés dans le nombre de lymphocytes T CD4 et CD8 sont dus à l'augmentation de la production thymique et/ou à l'augmentation des cellules T périphériques
- Evaluer les effets sur l'état d'activation des lymphocytes T
- Evaluer les effets sur le fonctionnement et la prolifération des lymphocytes T spécifiques de ces antigènes
- Evaluer l'effet sur les lymphocytes de la muqueuse gastro-intestinale
- Evaluer l'effet sur les lymphocytes du tissu lymphoïde et les nodules

- Evaluer les prédicteurs de réponse (c'est-à-dire d'augmentation des lymphocytes T CD4) comme l'âge, le nombre de lymphocytes T CD4 de départ et naïfs, l'expression des CD127 sur les lymphocytes T au départ et l'haplotype CMH

Les effets restaurateurs de l'IL-7 exogène sur le système immunitaire des patients atteints d'ICL seront évalués grâce à un immunophénotypage par cytométrie en flux et par des tests fonctionnels des lymphocytes pour déterminer :

- Le nombre de lymphocytes T CD4 et CD8
- Les sous-ensembles de lymphocytes T naïfs et mémoire
- Les lymphocytes T naïfs représentant les émigrants thymiques récents
- Les lymphocytes T activés et prolifératifs
- La survie et l'apoptose des lymphocytes T
- Le répertoire de récepteur des lymphocytes T (TCR)

Vous trouverez des informations complémentaires sur clinicaltrials.gov

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 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 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. Le CYT107 est une rhIL-7 de seconde génération, 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 protéger les lymphocytes T CD4 et CD8. Cytheris mène actuellement plusieurs essais cliniques internationaux de 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 du développement clinique de l'Interleukine-7

Le développement clinique en cours inclut six essais interpatient 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 interpatient 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 interpatient randomisé multicentrique de Phase I/IIa en simple aveugle en escalade de doses, avec contrôle placebo qui porte sur des patients souffrant d'infection par le VIH. Elle est conduite aux Etats-Unis, au Canada, en Italie et en France.
- **CLI-107-05 (ECLIPSE-1):** un essai interpatient multicentrique de Phase I non contrôlé en escalade de doses dans le traitement de patients infectés par l'hépatite C qui ne répondent 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 les patients infectés par l'hépatite C. L'étude conduite en France et en Italie évalue le CYT107 administré en combinaison avec le PEG-Interferon et la Ribavirine chez des patients portant le 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 portant le génotype 1 et ne répondant pas au traitement de référence.
- **CLI-107-08:** un essai monocentrique interpatient 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, afin de faire remonter les stocks 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 l'ICL

La lymphocytopenie CD4 idiopathique a été décrite pour la première fois en 1993 chez un groupe de patients adultes et adolescents ayant un nombre de lymphocytes T CD4 anormalement faible en l'absence d'infection due au VIH-1 ou au VIH-2. Cette série de cas cliniques faisait suite à la définition formelle de l'ICL un an auparavant par les CDC américains (Centers for Disease Control and Prevention). On parle d'ICL lorsque le nombre de lymphocytes T CD4 est en permanence inférieur à 300 par microlitre ou représente moins de 20% des lymphocytes lors d'au moins deux mesures distinctes à 6 semaines d'intervalle. Sont exclus de ce diagnostic les individus qui ont une infection connue par le VIH ou par le HTLV (virus lymphotrope T humain), un cancer, une thérapie immunosuppressive (comme des corticostéroïdes ou des anti-métabolites) ou une autre co-morbidité qui peut engendrer une lymphocytopenie secondaire.

Un diagnostic d'ICL met en général longtemps avant d'être établi, après que les infections associées ou les autres affections liées aient été traitées, car les sous-ensembles de lymphocytes sont évalués pendant des périodes d'homéostasie relative, en dehors des phases aiguës. Plusieurs études de cohorte ont permis d'identifier cette maladie rare qui touche entre 0,25% et 0,5% des donneurs de sang en bonne santé. La fréquence des patients symptomatiques dans le groupe des personnes atteintes d'ICL est beaucoup plus faible.

Les patients atteints d'ICL sont un groupe hétérogène ; la lymphopénie peut toucher les lymphocytes T CD8, B ou NK. Les manifestations cliniques vont de l'absence de symptômes à des infections potentiellement mortelles, y compris des infections par des pathogènes opportunistes, comme le cryptocoque et la mycobactérie non-tuberculeuse, avec une incidence importante de cancers *de novo* et de phénomènes auto-immunitaires (par ex. le lupus érythémateux systémique ou le syndrome des antiphospholipides).

L'étiologie commune de cette maladie reste encore à identifier et très peu d'études se sont penchées sur l'aspect immunologique de ces cas, notamment dans le domaine de la réponse lymphocytaire à une immunostimulation par les cytokines.

Il n'y a pas de traitement préventif des infections opportunistes, ni de thérapie de première ligne contre l'immunodéficience en lymphocytes T sous-jacente des patients atteints d'ICL. Le traitement en première intention des infections, des cancers et des maladies auto-immunes engendrées par cette maladie est actuellement la seule thérapie mise en place.

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 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).

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