



## **Cytheris annonce le lancement de CONVERT, un essai de Phase I/IIa de l'Interleukine-7 humaine recombinante (CYT107) en association avec une thérapie antivirale et un vaccin pour le traitement de l'hépatite B chronique**

**Le lancement de cet essai du CYT107 dans l'hépatite B élargit le domaine d'intervention de Cytheris dans l'hépatite, où 3 essais sont déjà en cours dans l'hépatite C**

*Paris (France) – le 8 décembre 2009 –* Cytheris SA, société biopharmaceutique spécialisée dans l'immuno-modulation, annonce aujourd'hui le début du recrutement des patients pour son essai clinique de Phase I/IIa qui va évaluer CYT107, l'Interleukine-7 humaine recombinante développée par la société, en association avec un traitement antiviral standard et un vaccin, chez des patients porteurs de la forme HBeAg négative de l'hépatite B chronique.

« Cytheris conduit actuellement 3 essais cliniques du CYT107 dans l'hépatite C chronique en Europe et en Asie, » indique Michel Morre, le PDG de Cytheris, « et nous sommes ravis de débiter cet essai CONVERT dans l'infection chronique par le virus VHB en Europe, car il montre notre détermination à explorer de nouvelles pistes de traitements pour les millions de patients à travers le monde qui souffrent de ces infections virales dévastatrices. »

« Actuellement, les antiviraux les plus efficaces ciblant le VHB permettent de faire baisser rapidement la charge virale du VHB. Cependant, même avec ces puissants médicaments, le pourcentage de patients qui atteignent la séroconversion HBsAg – le but ultime de ce traitement – reste faible, » souligne le Dr. Christophe Hézode, du service d'Hépatologie et de Gastroentérologie de l'Hôpital Henri Mondor de Créteil, Investigateur Principal et directeur de l'essai au niveau mondial. « Cette impossibilité d'arriver à la guérison totale de cette maladie explique pourquoi les chercheurs ont tenté la vaccination ou l'immuno-modulation pour amplifier la réponse immunologique à long terme. A ce jour, ces tentatives n'ont pas permis un contrôle total de la maladie. Nous espérons que, pour une proportion significative de patients traités, l'association de l'IL-7, d'un antiviral et d'un vaccin va entraîner une réponse immunitaire protectrice et de longue durée contre le VHB. »

## **A propos de l'étude (CLI-107-10)**

L'étude CONVERT est un essai multicentrique randomisé et contrôlé de Phase I conduit en escalade de doses. Il sera suivi par une extension de Phase IIa pour 1 ou 2 niveaux de doses de CYT107, ayant fait la preuve de leur sécurité et de leur activité immunologique ou antivirale.

L'objectif principal de l'essai est de déterminer le profil de tolérance et l'activité biologique de CYT107 à court et à long terme chez des patients chroniquement infectés par le virus de l'hépatite B et HBeAg négatifs, sous traitement antiviral et ayant une charge virale indétectable stable depuis au moins 3 mois.

L'essai sera mené dans 7 centres d'études en France et 3 en Italie.

A chaque niveau de dose, deux cohortes de 4 patients seront traitées en parallèle, chacune incluant 3 patients traités par CYT107 et 1 patient contrôle. Les deux cohortes seront traitées comme suit :

- Un groupe sous trithérapie (Groupe 1) : les patients recevront le CYT107 + un vaccin contre l'hépatite B (GenHevac B Pasteur<sup>®</sup>) + un traitement antiviral [BARACLUDE<sup>®</sup> (entécavir) ou VIREAD<sup>®</sup> (ténofovir)]. Un patient contrôle recevra uniquement le traitement antiviral.
- Un groupe sous bithérapie (Groupe 2) : les patients recevront le CYT107 + un traitement antiviral (entécavir ou ténofovir). Un patient contrôle recevra uniquement le traitement antiviral.

Ces patients HBeAg négatifs seront recrutés sur la base d'un ADN du VHB indétectable depuis au moins 3 mois sous traitement par entécavir ou ténofovir. Le traitement antiviral sera maintenu chez tous les patients pendant toute la durée de l'essai. Les patients seront suivis jusqu'en semaine 48 avec une évaluation de l'activité biologique à mi-parcours en semaine 16.

Selon le Dr Thérèse Croughs, MD, Directeur Médical chez Cytheris : « Nous espérons que l'association de ces trois éléments déclenchera une réponse immunitaire protectrice contre le VHB chez un nombre significatif de patients. »

1. La forte baisse de la charge virale engendrée par les antiviraux (entécavir ou ténofovir) réduira la fréquence des lymphocytes T exprimant PD-1, restaurant leur efficacité et laissant la place à des lymphocytes T protecteurs exprimant le récepteur à l'IL-7 (CD127<sup>+</sup>) ;
2. L'administration répétée du vaccin GenHevac B Pasteur<sup>®</sup> devrait soutenir la production de lymphocytes T anti-VHB spécifiques, y compris les lymphocytes T à mémoire centrale dont l'expansion sera supportée et maintenue par l'IL-7 ; et
3. Le cycle de traitement par CYT107 facilitera, d'une part, la production de lymphocytes T CD4 et CD8 naïfs disponibles pour produire des réponses spécifiques aux antigènes, et pour soutenir les lymphocytes T spécifiques à mémoire centrale et à longue durée de vie. »

La restauration d'une réponse immunitaire spécifique devrait se traduire par une séroconversion HBsAg, ainsi que par l'élimination directe de l'ADN viral résiduel. De plus, les effets anti-fibrosants du CYT107 pourraient empêcher ou ralentir l'évolution vers la cirrhose. Dans cet essai clinique précoce, le but est de mieux comprendre comment optimiser cette approche thérapeutique combinée afin de favoriser un traitement plus court par l'émergence d'une réponse immunitaire protectrice et de longue durée.

### **A propos de l'hépatite B**

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus hépatotrope non cytopathique à ADN qui entraîne une inflammation du foie et se transmet par le biais des liquides et sécrétions biologiques (rapports sexuels, transmission mère-enfant lors de l'accouchement, etc.). On estime qu'au niveau mondial, deux milliards de personnes sont infectées par le VHB. L'infection chronique par le VHB est l'une des principales causes de maladie du foie. C'est aussi la principale cause de carcinomes hépatocellulaires (HCC) et de cirrhoses. Environ 350 à 400 millions de personnes vivent avec une infection chronique par le VHB, ce qui engendre annuellement 1 million de décès des suites de cirrhoses, de défaillances hépatiques et de carcinomes hépatocellulaires. Cela représente 30% de tous les cas de cirrhoses et environ 50% de tous les cas de HCC au niveau mondial.

L'incidence de l'infection aiguë au VHB a baissé fortement dans les pays occidentaux depuis le milieu des années 80, suite à l'introduction d'un vaccin efficace : aux Etats-Unis, l'incidence dans la population générale a baissé de 75% entre 1990 et 2004, une baisse qui peut être attribuée à la disponibilité d'un vaccin efficace et d'une immunisation largement répandue des enfants et des populations à risques.

On peut dire la même chose de l'Europe, avec l'Allemagne, par exemple, où l'incidence de cas d'infection aiguë au VHB est passée de 7,5 cas pour 100 000 habitants en 1995 à 1,4 cas en 2005. En Italie, une décrue similaire a été observée suite à l'introduction de la vaccination contre le VHB chez les nouveaux-nés et les jeunes enfants en 1991.

Dans les pays faiblement endémiques, le VHB est souvent transmis par le biais d'injections chez les toxicomanes, par les rapports sexuels, ou par les pratiques de piercing. En revanche, dans les régions endémiques (séroprévalence > 8%), comme l'Asie, la plupart des infections se produisent lors des accouchements (transmission de la mère à l'enfant).

Les options actuellement disponibles pour traiter l'infection chronique par le VHB comprennent l'interféron alpha standard et pégylé, et cinq antiviraux oraux (lamivudine, adéfovir, entécavir, ténofovir et telbivudine). Selon une récente étude de la littérature disponible dans l'infection chronique par le VHB, l'efficacité de l'entécavir est supérieure à celle de la lamivudine, elle-même supérieure à l'adéfovir chez les patients naïfs de traitement par des nucléosides. De faibles doses de ténofovir sont également plus puissantes que l'adéfovir chez les patients porteurs de la forme HBsAg négative de l'hépatite B chronique.

Les traitements antiviraux disponibles, surtout l'entécavir et le ténofovir, ont fait la preuve de leur capacité à induire une baisse importante et rapide de la charge virale mesurée par l'ADN viral. Cependant, même avec ces puissants médicaments, le pourcentage de patients qui atteignent la séroconversion HBsAg reste extrêmement faible et la charge virale augmente dès l'arrêt du traitement.

### **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, dans le VHC, dans la lymphocytopénie 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](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 B ou C) ou ayant subi des traitements lymphopéniants (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).

**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