



COMMUNIQUE DE PRESSE • COMMUNIQUE DE PRESSE • COMMUNIQUE DE PRESSE

Franchissement d'une étape majeure : l'étude clinique de Phase IIa dans la polyarthrite rhumatoïde atteint ses objectifs

- *Nouvelle démonstration de l'excellente tolérance du TNF-Kinoïde ;*
- *Identification de 2 doses et d'un schéma d'immunisation très efficaces ;*
- *Mise en évidence d'une tendance positive d'activité clinique chez des patients devenus résistants aux traitements biologiques anti-TNF.*

Nouvelle validation du potentiel des Kinoïdes de Néovacs comme vaccins thérapeutiques prometteurs dans le traitement des maladies inflammatoires et/ou auto-immunes

Paris, le 5 janvier 2012 - Néovacs® (Alternext Paris : ALNEV), entreprise leader dans les vaccins thérapeutiques pour le traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires, annonce les résultats définitifs et positifs de l'étude clinique TNF-K-003 avec le TNF-Kinoïde® dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), la troisième indication ciblée par Néovacs. L'efficacité et la tolérance du TNF-Kinoïde® ont été évaluées chez des patients souffrant de PR et devenus résistants aux traitements biologiques anti-TNF dont les anticorps monoclonaux anti-TNF. Ces résultats définitifs confirment le très bon profil d'innocuité du TNF-Kinoïde son efficacité à induire des anticorps anti-TNF et la tendance à l'amélioration clinique des symptômes liés à la maladie.

«Nous sommes très satisfaits des résultats de l'étude dans la polyarthrite rhumatoïde, maladie grave et invalidante. Nous possédons désormais des données supplémentaires confirmant l'activité clinique prometteuse du TNF-Kinoïde chez les patients souffrant de PR quand ces derniers ne répondent plus aux anticorps monoclonaux», commente le Pr Boissier, chef du service de rhumatologie du CHU Avicenne à Bobigny.

L'étude de phase IIa, TNF-K-003 menée avec le TNF-Kinoïde® de Néovacs dans la polyarthrite rhumatoïde est une étude contrôlée versus placebo, randomisée et menée en double aveugle chez des patients ayant tous reçu au moins un traitement anti-TNF avant leur inclusion dans l'étude. L'objectif principal en était d'établir la meilleure dose et le meilleur schéma d'administration sur base de la réponse immunologique.

Les résultats définitifs portent sur 40 patients:

- ✓ dans les résultats intermédiaires, 6 patients ont reçu la dose de 90 mcg, 12 patients ont reçu la dose de 180 mcg et 6 patients ont reçu du placebo.
- ✓ sur les 16 derniers patients de l'étude, 12 ont reçu la dose de 360 mcg et 4 ont reçu du placebo.

2 schémas d'immunisation étaient testés : 2 injections à 4 semaines d'intervalle ou 3 injections administrées aux jours 0, 7 et 28.

Il est important de préciser que les patients inclus dans cette étude n'étaient plus répondeurs à au moins un traitement biologique anti-TNF. Certains d'entre eux en étaient à leur second, voire à leur troisième traitement anti-TNF après échec des traitements précédents, et cette population est en forte augmentation. Ces patients sont reconnus pour être souvent réfractaires aux traitements suivants.

L'objectif principal de l'étude était d'identifier une dose et un schéma d'immunisation efficaces. La réponse immunologique 3 mois après l'immunisation est la suivante : à la dose 90 mcg, 50 % des

patients seulement développent des anticorps anti-TNF ; cette dose s'avère être faiblement immunogène. A la dose 180 mcg, ce sont 75% des patients et à la dose 360mcg, 91% des patients développent des anticorps, ce qui suggère un effet-dose. Il convient de souligner qu'aux doses de 180 et 360 mcg, le taux de réussite est de 100% avec le schéma d'immunisation comportant 3 injections alors qu'il est de seulement 67% dans le schéma à 2 injections. En conséquence, l'analyse d'efficacité clinique a été faite selon le critère « présence ou absence d'anticorps anti-TNF ».

Les résultats définitifs publiés aujourd'hui confirment également le très bon profil d'innocuité du TNF-Kinoïde® ; aucun patient n'est sorti de l'étude pour effet secondaire et aucun effet secondaire majeur associé au Kinoïde n'a été rapporté.

Des données d'efficacité clinique encourageantes

L'étude permet de constater une amélioration des symptômes liés à la polyarthrite rhumatoïde chez les patients ayant développé des anticorps anti-TNF. Cette observation est objectivée par : 1/ la réponse clinique modérée à bonne selon les critères de l'EULAR (baisse d'au moins 0,6 point du score DAS28* et score DAS28 final ≤ 5,1), 2/ la baisse du score DAS28 moyen et 3/ la baisse de la CRP (protéine réactive C), marqueur de l'inflammation.

1. Chez 21**patients sur les 24 ayant développé des anticorps anti-TNF mesurables pendant les 84 premiers jours, 48% ont une réponse clinique modérée à bonne-soit une baisse de 0,6 point minimum - contre seulement 31% dans le groupe de 16 patients n'ayant pas développé d'anticorps anti-TNF.
2. La baisse moyenne du score DAS est de 0,8 point mesurée chez les patients ayant développé des anticorps anti-TNF, alors que chez les patients sans anticorps anti-TNF, cette baisse n'est que de 0,5 point.
3. Une baisse moyenne de 14% du taux de CRP a été mesurée chez les patients ayant développé des anticorps anti-TNF, alors que chez les patients sans anticorps anti-TNF, le taux moyen de CRP augmente de 5%.

«Le TNF-Kinoïde confirme son potentiel en tant que nouvelle option thérapeutique prometteuse pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et ne répondant plus aux traitements anti-TNF. Le développement de TNF-Kinoïde progresse de manière très satisfaisante et le succès de cette étude vient valider l'approche innovante de notre technologie Kinoïde, déjà confortée par les résultats positifs obtenus dans la maladie de Crohn (avec le TNF-Kinoïde) et ceux obtenus dans le lupus avec l'IFNα-Kinoïde », souligne Guy-Charles Fanneau de La Horie, Directeur Général de Néovacs.

L'objectif principal de l'étude TNF-K-003 était de choisir la dose optimale et le schéma d'administration qui seront ensuite testés au cours d'une étude de phase IIb. L'efficacité clinique du traitement est un critère secondaire de l'étude. Cette étude fait partie du projet TRACKER, mené en partenariat avec biomedical diagnostics et soutenu financièrement par Oséo.

A propos de Néovacs®

Néovacs® est une entreprise leader dans les vaccins thérapeutiques ciblant le traitement des maladies auto-immunes et/ou inflammatoires. Grâce à sa technologie innovante induisant une réponse immunitaire polyclonale, protégée par 5 familles de brevets jusqu'en 2023, **Néovacs®** concentre ses efforts de développement sur 2 vaccins thérapeutiques : le TNF-Kinoïde®, développé dans le traitement des maladies auto-immunes médiées par le TNF comme la polyarthrite et la maladie de Crohn, l'IFNα-Kinoïde®, développé dans le traitement du lupus. L'ambition de cette « approche Kinoïde® » est de permettre aux patients de mieux supporter un traitement à vie qui serait plus efficace, bien toléré et très souple dans son administration.

Pour de plus amples renseignements sur Néovacs®, visitez le site web : www.neovacs.com

Contacts

Presse – ALIZE RP

Caroline Carmagnol
+33 (0)1 42 68 86 43
caroline@alizerp.com.com

Néovacs

Florence Hocdée - Leroy
+33 (0) 1 53 10 93 14
fhocdeeleroy@neovacs.com

Investisseurs – NewCap

Axelle Vuillermet
+ 33 (0) 1 44 71 94 93
avuillermet@newcap.fr

*DAS 28 : est l'indice composite d'activité de la PR élaboré par l'EULAR (European League Against Rheumatism). Le DAS 28 tient compte de l'évaluation de la douleur et du nombre de synovites sur les 28 sites articulaires proposés par l'EULAR

** Chez 3 patients, le score DAS28 n'a pas pu être mesuré au jour 84

Notes aux journalistes

La polyarthrite rhumatoïde (PR)

Véritable enjeu de santé publique, la polyarthrite rhumatoïde est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus important par sa fréquence et sa gravité avec entre 0,3% et 1% de la population mondiale affectée soit plus de 7 millions de personnes touchées rien que dans les 7 plus grands marchés pharmaceutiques mondiaux (source : Datamonitor 2009). Les dernières années, le nombre de personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde a augmenté régulièrement en raison du vieillissement de la population. La maladie frappe l'ensemble des articulations : pieds, mains, genoux, chevilles, poignets, épaules, hanches, coudes. La maladie est caractérisée par des douleurs articulaires associées à un enraidissement matinal et un gonflement des articulations lié à un épanchement articulaire, appelé synovite. Relevant du domaine de l'immunothérapie passive, les traitements actuels existants, à base d'anticorps monoclonaux, perdent de leur efficacité au cours du temps et il n'existe ainsi à ce jour aucune solution de traitement durable de la polyarthrite rhumatoïde.

A propos des maladies auto-immunes TNF α -dépendantes

Ces maladies sont principalement articulaires (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, arthrite psoriasique, etc.), digestives (la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique) et cutanées (le psoriasis). Rien que dans les 7 grands marchés pharmaceutiques (USA, Japon, GB, Allemagne, France, Italie et Espagne), on compte 9,3 millions de personnes atteintes par les maladies articulaires, 2,1 millions par les maladies digestives et 16,5 millions par le psoriasis (Datamonitor, 2007).

Un fort besoin médical non satisfait dans la PR

Il est ainsi estimé que dès 2012, le nombre de patients ayant dû changer de traitement sera supérieur au nombre de patients recevant leur premier traitement biologique anti-TNF (source *Datamonitor*).

La réponse apportée par Néovacs : une nouvelle génération de traitement après les anticorps monoclonaux

Le Dr Vandepapelière, directeur du développement clinique de **Néovacs** souligne que « depuis une dizaine d'années, les **anticorps monoclonaux** ont transformé le traitement des maladies inflammatoires. Ces traitements sont issus d'une autre façon d'envisager le contexte : au lieu de demander au système immunitaire de produire des anticorps, ces derniers sont produits de façon artificielle à l'aide de cellules de mammifères ou de bactéries. Le problème tient à ce que ces produits restent des agents étrangers et reconnus comme tels par le système immunitaire du patient, qui peut, au bout d'un certain temps, les rejeter. On observe alors chez les patients un échappement au traitement avec la perte du bénéfice thérapeutique. »

La technologie Kinoïde® présente une grande différence avec cette approche thérapeutique. Le Dr Vandepapelière précise qu'« avec l'approche des vaccins thérapeutiques, les anticorps produits sont issus du système du « soi », c'est-à-dire produits par le propre système immunitaire du patient. De plus, contrairement aux anticorps monoclonaux qui ne ciblent qu'une petite partie de la cytokine, encore appelée épitope, les anticorps produits par vaccination thérapeutique sont dits polyclonaux et vont cibler différentes parties de la cytokine, entraînant une meilleure efficacité à quantité égale. Ce sont là deux raisons qui font qu'avec les Kinoïdes® il y a moins de risque de développement de résistance et d'échappement. »

Enfin, autre avantage important pour les patients, les candidats-médicaments aujourd'hui développés par **Néovacs** ne nécessiteraient qu'une injection intramusculaire tous les 3 à 6 mois. Avec les anticorps monoclonaux, l'injection doit être réalisée soit toutes les 2 ou 4 semaines en sous-cutané, soit mensuellement (ou tous les 2 mois) par voie intraveineuse. Ainsi, comme le rappelle le Dr Vandepapelière, « cela représente un énorme avantage en termes de maniabilité et de confort pour le patient, d'où un meilleur suivi du traitement et probablement un coût plus intéressant. »

Néovacs développe 2 vaccins thérapeutiques issus de la technologie Kinoïde : le TNF-Kinoïde et l'IFN α -Kinoïde. Le TNF-Kinoïde est développé dans 2 indications :

- ✓ En phase II dans la maladie de Crohn, avec des résultats attendus au 2^{ème} trimestre 2012. Les résultats de la Phase I/II sont très prometteurs, avec en particulier une efficacité très importante et prolongée ;
- ✓ En phase IIa dans la polyarthrite rhumatoïde. Les résultats sont présentés dans ce communiqué.

Quelques chiffres sur les anticorps monoclonaux

- > Les anti-TNFs aujourd’hui disponibles représentaient 20 Mds\$ de ventes en 2010 :
 - Enbrel[®], Remicade[®], Humira[®], Cimzia[®]
- > On assiste à un phénomène croissant de résistance à ces produits :
 - 50% de perte d’efficacité après 1 an de traitement ;
 - Traitement lourds et onéreux > 12 000€ /an en Europe ;
 - Il y a un besoin permanent de nouveaux traitements.