

## Résultats préliminaires encourageants de l'étude clinique de Phase II de l'inécalcitol dans la Leucémie Myéloïde Chronique

**Paris, le 09 février 2017** – Hybrigenics (ALHYG), groupe biopharmaceutique coté à Paris sur le marché Alternext d'Euronext, éligible au PEA-PME, et focalisé dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments contre les maladies prolifératives, fait un point d'étape sur l'étude clinique de Phase II de l'inécalcitol dans la leucémie myéloïde chronique (LMC), en association avec l'imatinib, l'inhibiteur de la kinase BCR-ABL de référence utilisé comme traitement de base de la LMC.

Dans la LMC, le paramètre quantitatif prédictif de l'efficacité des inhibiteurs de la kinase BCR-ABL est la diminution de l'expression du gène de fusion BCR-ABL qui est la cause de la maladie : une réduction de 3 logs (1000 fois) est appelée réponse moléculaire majeure (RMM) et une réduction de 4,5 logs (31623 fois) réponse moléculaire profonde (RMP). Entre les niveaux de RMM et de RMP, la maladie est considérée comme sous contrôle, mais nécessite une administration quotidienne en continu. Quand le niveau de BCR-ABL se situe en RMP depuis longtemps, la LMC résiduelle est suffisamment minime pour que l'arrêt du traitement puisse être envisagé et la guérison fonctionnelle atteinte chez certains patients.

L'étude ouverte de Phase II en cours évalue l'efficacité de l'inécalcitol par voie orale ajouté à l'imatinib chez des patients souffrant de LMC qui, après au moins deux ans de traitement par imatinib, ont atteint le stade de RMM mais pas encore de RMP. L'objectif est de leur faire atteindre le stade de RMP en un an maximum de traitement associant l'inécalcitol et l'imatinib. Vingt-et-un patients ont été recrutés à ce jour : douze sont encore en cours de traitement et neuf ont achevé leur année de traitement. A cette étape intermédiaire de l'étude, 43% des patients (6 sur 14) ont montré une réduction de BCR-ABL supérieure à la RMM après 3 mois de traitement et, au bout d'un an, 33% (3 sur 9) ont montré une réduction supérieure à la RMP, c'est-à-dire des traces indétectables du biomarqueur BCR-ABL.

Ces résultats sont à mettre en perspective avec deux études indépendantes publiées récemment qui établissent à seulement 7,5% par an le pourcentage de patients qui atteignent le stade de RMP sous imatinib seul<sup>1,2</sup>.

Sur la base de ces résultats préliminaires et d'un taux très faible de sortie des patients recrutés dans l'étude, le nombre de patients à recruter a été réduit à 42 avec un objectif de fin d'étude fixé au second semestre 2018. Les membres du Conseil Clinique d'Hybrigenics ont par ailleurs examiné ces résultats et émis des suggestions en vue d'élargir le champ potentiel de l'utilisation thérapeutique de l'inécalcitol dans la LMC.

*« En association avec les inhibiteurs de kinase BCR-ABL de deuxième génération, l'inécalcitol devrait montrer des effets similaires à ceux observés en association avec l'imatinib. En effet, nous avons observé la même synergie entre l'inécalcitol et tous les inhibiteurs de kinase BCR-ABL sur les cellules souches de Leucémie Myéloïde Chronique isolées chez les patients, »* remarque le Professeur A. Turhan, Directeur de l'Unité Inserm U935 et Chef du Service Hématologie des Hôpitaux Paul Brousse et du Kremlin-Bicêtre, de l'Université Paris-Sud.

---

<sup>1</sup> Hochhaus *et al.*, Leukemia, Mars 2016 <sup>2</sup> Cortes *et al.*, Journal of Clinical Oncology, Juillet 2016

« Dans la Leucémie Myéloïde Chronique, certains patients en réponse moléculaire profonde (RMP) rechutent après avoir arrêté leur traitement par inhibiteurs de kinase BCR-ABL. Ils doivent alors reprendre leur traitement pour une durée indéfinie, et souvent l'efficacité de ces inhibiteurs de BCR-ABL utilisés seuls ne permet plus d'obtenir d'autres rémissions ultérieures, et donc d'interrompre à nouveau tout traitement. L'association avec l'inécalcitol dans ce contexte clinique pourrait restaurer une efficacité complète et accroître les chances d'une guérison durable, » ajoute le Professeur M. Mauro, Responsable du programme sur les maladies prolifératives de la moelle osseuse au sein du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center à New-York.

« Ces résultats préliminaires sont encourageants mais doivent encore être confirmés sur le nombre total de patients. Ils donnent aussi des idées sur les moyens d'exploiter tout le potentiel de l'inécalcitol dans la Leucémie Myéloïde Chronique, » conclut le Docteur Jean-François Dufour-Lamartinié, Directeur R&D cliniques d'Hybrigenics.

### **A propos de la Leucémie Myéloïde Chronique**

La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) est la moins fréquente des trois leucémies principales de l'adulte. Aux Etats-Unis en 2016, 8.220 nouveaux cas ont été diagnostiqués, un total d'au moins 36.700 patients vivaient avec la maladie et environ 1.070 sont morts de LMC ; le taux de survie à 5 ans est de 63% (LLS Cancer Facts & Figures, 2016). Le nombre annuel de nouveaux cas est estimé à 810 en France (Francim 2013). En Europe, l'incidence est de 1,02 nouveau cas par an pour 100.000 habitants (EuTOS, 2014). La LMC est reconnue réglementairement comme maladie orpheline en Europe, au Japon et aux Etats-Unis.

La leucémie myéloïde chronique est une forme de cancer qui prend naissance dans la moelle osseuse, puis gagne le sang et envahit d'autres parties du corps, comme la rate. La LMC évolue lentement au début mais, sans traitement, dégénère en phases aiguës (« blastiques ») similaires à la Leucémie Myéloïde Aiguë, avec anémie, troubles de la coagulation ou absence de défense contre les infections. La LMC se caractérise par une surproduction de tous les types de globules blancs (sauf les lymphocytes) à partir d'une seule cellule souche initiale qui échappe à toute régulation.

La cause de la perte de contrôle cellulaire est identique chez tous les patients atteints de LMC, et réside dans le même « échange de morceaux » de chromosomes (« translocation » entre les chromosomes numéros 9 et 22) qui produit un gène de fusion appelé BCR-ABL. La protéine Bcr-Abl issue de ce gène reconstitué est une tyrosine-kinase hyperfonctionnelle qui stimule en continu la prolifération cellulaire. Les inhibiteurs de la tyrosine-kinase Bcr-Abl, tels que l'imatinib, le dasatinib, le nilotinib ou le ponatinib, sont utilisés comme médicaments pour traiter la LMC, et les produits de transcription du gène BCR-ABL comme biomarqueurs de la concentration sanguine résiduelle des cellules de LMC.

### **À propos d'Hybrigenics**

Hybrigenics ([www.hybrigenics.com](http://www.hybrigenics.com)) est un groupe biopharmaceutique coté (ALHYG) à Paris sur le marché Alternext d'Euronext, éligible au PEA-PME, qui focalise ses programmes internes de R&D sur des cibles et des thérapeutiques innovantes contre les maladies prolifératives.

Le programme de développement d'Hybrigenics repose sur l'inécalcitol, un agoniste des récepteurs de la vitamine D actif par voie orale. L'inécalcitol a été testé chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, indication thérapeutique pour laquelle il a reçu le statut de médicament orphelin en Europe et aux Etats-Unis. Deux études cliniques de Phase II de l'inécalcitol sont actuellement en cours dans la leucémie myéloïde chronique et dans la leucémie myéloïde aiguë.

L'inécalcitol a déjà démontré son excellente tolérance et une forte présomption d'efficacité par voie orale dans le traitement de première ligne du cancer de la prostate hormono-réfractaire métastatique, en association avec le Taxotère®, chimiothérapie intraveineuse de référence dans cette indication.

Le programme de recherche d'Hybrigenics explore le rôle des enzymes appelées Ubiquitin-Specific Proteases (USP) dans l'équilibre entre dégradation et recyclage de protéines appelées onco-protéines en raison de leur implication dans différents cancers, et l'intérêt d'inhibiteurs d'USP comme candidat médicament anti-cancéreux. Hybrigenics et Servier ont collaboré sur une USP particulière en oncologie. Dans ce programme de R&D, deux étapes ont été franchies et des jalons supplémentaires sont susceptibles d'être atteints jusqu'à l'enregistrement potentiel d'un médicament.

Hybrigenics Corporation, basée à Cambridge, Massachusetts, USA, est la filiale américaine d'Hybrigenics.

# HYBRIGENICS

Communiqué de presse

\*\*\*

**HYBRIGENICS est cotée sur le marché Alternext d'Euronext Paris**

**ISIN : FR0004153930**

**Mnémo : ALHYG**



**Hybrigenics**

Rémi Delansorne

Directeur Général

Tél. : +33 (0)1 58 10 38 00

investors@hybrigenics.com

**NewCap**

Communication financière

Julien Perez / Pierre Laurent

Tél. : +33 (0)1 44 71 94 94

hybrigenics@newcap.eu