

## **Hybrigenics : l'inécalcitol reçoit la désignation de médicament orphelin pour le traitement de la leucémie myéloïde aiguë aux Etats-Unis**

### **Les coûts des études cliniques d'Hybrigenics aux Etats-Unis deviennent éligibles au crédit d'impôt américain réservé aux médicaments orphelins**

**Paris, le 10 août 2015** – Hybrigenics SA (ALHYG), société biopharmaceutique cotée sur le marché Alternext d'Euronext à Paris, focalisée dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments contre les maladies prolifératives, annonce aujourd'hui la décision de la Food and Drug Administration (FDA) de désigner l'inécalcitol comme médicament orphelin pour le traitement de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) aux États-Unis. La désignation de médicament orphelin permet au promoteur du médicament de bénéficier de diverses mesures incitatives de l'Orphan Drug Act, y compris du crédit d'impôt au titre des essais cliniques.

La FDA a fondé sa décision sur des résultats précliniques *in vitro* et *in vivo* démontrant la synergie entre l'inécalcitol, un agoniste des récepteurs de la vitamine D, et deux agents hypo-méthylants, l'azacytidine ou la décitabine. Leur association inhibe plus fortement la croissance de lignées cellulaires humaines de LMA en culture et prolonge plus longtemps la survie des souris dans deux modèles expérimentaux reproduisant la LMA, que chacun des produits utilisés seuls (cf. communiqués de presse d'Hybrigenics des 05 mars et 20 juin 2014).

Le mécanisme moléculaire à la base de cette synergie a été élucidé : l'azacytidine ou la décitabine « démasquent » le gène codant pour les récepteurs de la vitamine D (en diminuant la méthylation de sa région promotrice). En conséquence, un plus grand nombre de récepteurs de la vitamine D sont exprimés et disponibles pour leur activation par l'inécalcitol, ce qui se traduit par une efficacité, pour freiner la progression de la leucémie, supérieure à celle des seuls agents hypo-méthylants.

L'azacytidine (Vidaza<sup>®</sup>, Celgene) et la décitabine (Dacogen<sup>®</sup>, Janssen-Cilag) sont deux anticancéreux hypo-méthylants déjà utilisés dans la LMA chez les patients fragiles ou âgés (plus de 65 ans) qui ne supporteraient pas la chimiothérapie standard. L'inécalcitol seul a déjà fait l'objet d'une étude clinique de Phase II dans la leucémie lymphoïde chronique au cours de laquelle un effet inhibiteur a été observé chez la moitié des patients traités. Par ailleurs, une autre étude clinique de Phase II de l'inécalcitol est en cours en association avec l'imatinib (Glivec<sup>®</sup>, Novartis) dans la leucémie myéloïde chronique.

*« Nous préparons activement une étude clinique de Phase II supplémentaire de l'inécalcitol en association avec l'azacytidine ou la décitabine chez les patients fragiles ou âgés atteints de Leucémie Myéloïde Aiguë, tant en France qu'aux Etats-Unis »* commente le Docteur Jean-François Dufour-Lamartinie, directeur R&D cliniques d'Hybrigenics. *« Cette désignation par la FDA rend les coûts de développement clinique de l'inécalcitol par Hybrigenics aux Etats-Unis éligibles au crédit d'impôt américain réservé aux médicaments orphelins. Cette disposition incitative va soutenir de manière substantielle notre stratégie d'entreprendre une part significative de cette étude clinique de Phase II aux Etats-Unis, où l'incidence de la Leucémie Myéloïde Aiguë semble augmenter. La Leucémie Myéloïde Aiguë demeure le cancer du sang dont le taux de survie à 5 ans est le plus faible : au mieux 25%, »* ajoute Rémi Delansorne, directeur général d'Hybrigenics.

#### **A propos de la Leucémie Myéloïde Aiguë (LMA)**

Dans le monde, la LMA est la deuxième forme de leucémie la plus fréquente (après la leucémie lymphoïde chronique) et représente environ 30% de tous les cas de leucémie. Aux Etats-Unis, la LMA est devenue récemment la plus fréquente avec 36% de tous les nouveaux cas de leucémie diagnostiqués. On estime à près de 18 900 les nouveaux cas de LMA diagnostiqués chaque année aux Etats-Unis (Société Américaine

# HYBRIGENICS

des Leucémies et Lymphomes, Facts 2015), à 18 500 en Europe (Groupe de travail RARECARE, 2012), à 2 800 en France (Francim, 2013) et à 110 000 dans le monde entier (Globocan, 2012). La LMA est une maladie officiellement reconnue comme orpheline aux Etats-Unis, en Europe et au Japon.

La LMA est un cancer qui touche le sang et la moelle osseuse. Elle est caractérisée par une surproduction de globules blancs immatures appelés myéloblastes dont la vitesse de prolifération augmente rapidement. Ces cellules envahissent la moelle osseuse l'empêchant de produire les cellules normales du sang. Elles peuvent aussi se déverser dans le flux sanguin et circuler dans tout le corps. En raison de leur immaturité, les myéloblastes sont incapables de prévenir ou de combattre les infections. Par ailleurs, la diminution des taux sanguins de globules rouges et de plaquettes produits par la moelle osseuse entraîne une anémie et un défaut de coagulation favorisant les saignements ou hématomes.

La LMA peut survenir à tout âge mais se rencontre plus fréquemment chez les adultes de plus de 60 ans. Le traitement doit être mis en œuvre sans délai après le diagnostic car la maladie progresse très vite. La chimiothérapie est la modalité de traitement la plus courante ; à l'occasion, une greffe de moelle osseuse peut être pratiquée. Malgré ces traitements existants, la LMA est la leucémie pour laquelle le taux de survie à 5 ans est le plus faible : 25% aux Etats-Unis et 19% en Europe.

## A 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, d'une part, focalise ses programmes internes de R&D sur des cibles et des thérapeutiques innovantes contre les maladies prolifératives et, d'autre part, fournit des services scientifiques protéomiques et génomiques de haut de gamme.

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 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. L'inécalcitol a également 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. Une étude clinique de Phase II de l'inécalcitol est actuellement en cours dans la leucémie myéloïde chronique.

Hybrigenics a un accord de collaboration de recherche avec Servier sur les enzymes de dé-ubiquitination et leurs inhibiteurs en oncologie, neurologie, psychiatrie, rhumatologie, ophtalmologie, diabète et maladies cardiovasculaires. Un premier jalon a été atteint dans un programme de découverte de médicaments inhibiteurs d'une USP en oncologie.

Hybrigenics Services ([www.hybrigenics-services.com](http://www.hybrigenics-services.com)) est le leader mondial de la technologie double-hybride en levure (Y2H, pour « Yeast Two-Hybrid ») et des services associés pour identifier, valider et inhiber les interactions entre protéines. Hybrigenics Services offre aux chercheurs de tous les secteurs des sciences de la vie des prestations de très haute qualité grâce à sa plateforme Y2H à haut débit certifiée ISO 9001.

Helixio ([www.helixio.com](http://www.helixio.com)) fournit des prestations de services génomiques de pointe spécialisés dans les puces à ADN, l'enrichissement de séquences ADN ou ARN et dans le séquençage de nouvelle génération réalisé sur Illumina NextSeq500.

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

\*\*\*

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

**ISIN : FR0004153930**

**Mnémono : ALHYG**

**ALHYG**  
**LISTED**  
**ALTERNEXT**

**Hybrigenics**  
Rémi Delansorne  
Directeur Général  
Tél. : +33 (0)1 58 10 38 00  
[investors@hybrigenics.com](mailto:investors@hybrigenics.com)

**NewCap**  
Communication financière  
Julien Perez / Pierre Laurent  
Tél. : +33 (0)1 44 71 94 94  
[hybrigenics@newcap.fr](mailto:hybrigenics@newcap.fr)