

Hybrigenics : résultats annuels 2017 et informations sur les études cliniques menées avec l'inécalcitol

- Résultats finaux de l'étude de Phase II dans la Leucémie Myéloïde Chronique
- 87 patients recrutés sur 110 dans l'étude de Phase II dans la Leucémie Myéloïde Aiguë
- 7,0 millions d'euros de trésorerie au 31 décembre 2017

Paris, le 26 avril 2018 – Hybrigenics (ALHYG), société biopharmaceutique cotée à Paris sur le marché Euronext Growth d'Euronext, éligible au PEA-PME, et focalisée dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments contre le cancer, publie ce jour ses résultats consolidés pour l'exercice clos au 31 décembre 2017 et fournit des informations sur les études cliniques menées avec l'inécalcitol.

La présentation des comptes annuels d'Hybrigenics intègre la cession récente du contrôle d'Hybrigenics Services, sa filiale en charge des activités de services scientifiques protéomiques (cf. communiqué de presse du 13 mars 2017) et d'Helixio, sa division dédiée aux services scientifiques génomiques (cf. communiqué de presse du 19 février 2018), qui constituent donc les activités non conservées. Le développement de l'inécalcitol et la recherche de candidats-médicaments dans le domaine des inhibiteurs de protéases spécifiques de l'ubiquitine, représentent l'ensemble des activités conservées par Hybrigenics.

Normes IFRS (millions d'euros)	2017	2016 ^a	Évolution
Chiffre d'affaires	0	1,5	-100%
Autres revenus d'exploitation ^b	1,9	1,1	+73%
Total des revenus d'exploitation	1,9	2,6	-27%
Total des charges d'exploitation	(9,3)	(6,6)	+41%
Perte opérationnelle	(7,4)	(4,0)	+85%
Résultat des activités non conservées ^c	(0,8)	(0,2)	+300%
Résultat de cession des activités non conservées ^c	0,1	(1,1)	+109%
Perte nette	(8,0)	(5,3)	+51%
Position de trésorerie des activités conservées^c (au 31 décembre)	7,0	8,5	-18%

^aretraité des impacts de la cession du contrôle d'Hybrigenics Services et d'Helixio

^brevenus générés par les sous-locataires et crédit impôt-recherche

^cle terme « conservées » est équivalent aux termes « maintenues » ou « poursuivies » dans les états financiers

Le chiffre d'affaires 2016 des activités conservées provenait d'un paiement d'étape de 1,5 million d'euros dans le cadre du partenariat de recherche avec Servier dans le domaine des protéases spécifiques de l'ubiquitine (cf. communiqué de presse du 10 octobre 2016). Le prochain jalon n'ayant pas encore été atteint, il n'a pas été comptabilisé de chiffre d'affaires en 2017. Les autres revenus d'exploitation ont augmenté de 73%, de 1,1 à 1,9 million d'euros. Au total, les revenus d'exploitation d'Hybrigenics ont diminué de 27% de 2,6 à 1,9 millions d'euros.



Les charges d'exploitation ont augmenté de 41% de 6,6 à 9,3 millions d'euros en raison du rythme soutenu du recrutement des patients dans l'étude clinique de Phase II de l'inécalcitol dans la leucémie myéloïde aiguë en France et aux Etats-Unis, et de la préparation de son extension en Belgique, Espagne et Allemagne. En conséquence, la perte opérationnelle a augmenté de 4,0 à 7,4 millions d'euros et la perte nette de 5,3 à 8,0 millions d'euros.

En juillet 2017, Hybrigenics a réalisé une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription d'un montant de 6,8 millions d'euros. Au 31 décembre 2017, la trésorerie des activités conservées d'Hybrigenics s'élevait ainsi à 7,0 millions d'euros, contre 8,5 millions d'euros au 31 décembre 2016.

Résultats de l'étude clinique de Phase II dans la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)

L'inécalcitol a été évalué par voie orale dans une étude clinique ouverte de Phase II en France. L'inécalcitol était administré en association avec l'imatinib par voie orale, l'inhibiteur de la kinase BCR-ABL de référence utilisé comme traitement de base de la LMC, qui est causée par le même gène de fusion BCR-ABL chez tous les patients.

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 : 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-dessous du niveau de 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 clinique de l'inécalcitol s'est focalisée sur des patients souffrant de LMC qui, après au moins deux ans de traitement par imatinib, ont atteint le stade de RMM mais pas encore celui de RMP. L'objectif était de leur faire atteindre le stade de RMP en un an de traitement associant l'inécalcitol et l'imatinib. Vingt-deux patients ont été recrutés au total ; vingt ont suivi le traitement pendant un an. Huit d'entre eux (40%) ont montré une diminution supplémentaire du biomarqueur BCR-ABL au-delà de la RMM et, à l'issue de l'année de traitement, quatre patients (20%) ont montré une réduction supérieure à la RMP, c'est-à-dire des traces indétectables du biomarqueur BCR-ABL. A titre de comparaison, au bout d'un an de traitement sous imatinib seul, la part des patients atteignant le stade de RMP est de seulement 7,5% en moyenne, tel que rapporté de façon cohérente dans deux études indépendantes (Hochhaus *et al.*, *Leukemia*, 2016 ; Cortes *et al.*, *Journal of Clinical Oncology*, 2016).

L'inécalcitol montre ainsi sa capacité à réduire la LMC résiduelle au-delà de ce qui peut être escompté avec l'imatinib seul, l'inhibiteur de la kinase BCR-ABL de première génération. Savoir ce que l'inécalcitol pourrait ajouter à l'activité des inhibiteurs de deuxième ou troisième génération tels que dasatinib, nilotinib, bosutinib ou ponatinib, serait utile pour connaître son plein potentiel dans cette indication thérapeutique. En raison des priorités d'allocations de ressources, la décision sur la conception et le lancement de la prochaine étude clinique de l'inécalcitol dans la LMC interviendra après les résultats de l'étude clinique dans la leucémie myéloïde aiguë actualisée ci-dessous.

Etude clinique de Phase II dans la Leucémie Myéloïde Aiguë (LMA)

L'inécalcitol par voie orale fait actuellement l'objet d'une étude clinique internationale de Phase II en double aveugle contre placebo en association avec des cycles mensuels de décitabine par voie intraveineuse, chez des patients atteints de LMA qui ne peuvent pas être traités par la chimiothérapie standard. Le critère principal de l'étude est la survie globale. Quatre-vingt-sept patients ont déjà été recrutés, essentiellement en France et aux Etats-Unis depuis le dernier trimestre 2016. Le premier patient a été traité en Belgique en



2017 et le premier patient en Espagne en 2018. L'objectif de recruter les 110 patients prévus au protocole devrait être atteint avant le fin de l'année et les résultats finaux de l'étude sont attendus en 2019.

La synergie entre la décitabine, un agent hypométhylant, et l'inécalcitol, un agoniste des récepteurs de la vitamine D, a été découverte en 2014 par une équipe de chercheurs dirigée par le Pr. O. Hermine, Chef du Service Hématologie de l'Hôpital Necker à Paris. Les agents hypométhylants « 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 (cf. communiqué de presse du 20 juin 2014). Une demande de brevet a été déposée à l'époque et en application d'un accord de transfert de matériel ayant permis de tester l'inécalcitol, Hybrigenics est récemment devenu propriétaire de la famille de demandes de brevets issus de la demande initiale. En cas de délivrance, ces brevets pourraient protéger l'utilisation thérapeutique de l'inécalcitol en association avec les agents hypométhylants, comme la décitabine ou l'azacytidine, en Europe, en Amérique du Nord et au Japon jusqu'au 18 juin 2034.

« Suite à son recentrage stratégique sur la Recherche et le Développement pharmaceutiques, les comptes des activités conservées par Hybrigenics sont bien plus simples. Les dépenses opérationnelles reflètent l'intensité des investissements, principalement dans deux études cliniques menées avec l'inécalcitol, qui se sont avérées productives avec la finalisation de l'étude dans la Leucémie Myéloïde Chronique et le rythme élevé du recrutement de l'étude dans Leucémie Myéloïde Aiguë, notre projet prioritaire, » conclut Rémi Delansorne, Directeur général d'Hybrigenics.

A propos d'Hybrigenics

Hybrigenics (www.hybrigenics.com) est une société biopharmaceutique coté (ALHYG) à Paris sur le marché Euronext Growth 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 Pharma Inc, basée à Cambridge, Massachusetts, USA, est la filiale américaine d'Hybrigenics.



Hybrigenics est cotée sur le marché Euronext Growth 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