

Cytos Biotechnology annonce les résultats encourageants d'une étude de phase IIa sur son vaccin contre le mélanome CYT004-MelQbG10

Sans danger et bien toléré, le candidat vaccin a entraîné une bonne réponse sous forme de lymphocytes T

Schlieren (Zurich), Suisse, le 20 novembre 2007 – Cytos Biotechnology (SWX:CYTN) publie aujourd'hui les résultats encourageants de trois essais cliniques ouverts de phase IIa menés en parallèle et portant sur le candidat Immunodrug™ CYT004-MelQbG10, vaccin thérapeutique pour le traitement du mélanome malin. Ces études, les premières études cliniques avec CYT004-MelQbG10, ont porté sur un total de 22 patients atteints de mélanome malin à différents stades (II à IV). Elles étaient conçues pour évaluer l'innocuité, la tolérance et l'immunogénicité (production de lymphocytes T) de CYT004-MelQbG10 avec trois posologies et deux voies d'administration différentes.

À toutes les doses étudiées, le produit s'est avéré dénué de danger et bien toléré. Les événements indésirables signalés consistaient principalement en des réactions légères à modérées sur le site d'injection. Suite à la vaccination, une réponse des lymphocytes T CD8⁺ spécifiques à l'antigène mélanocytaire Melan-A (MART-1) a pu être détectée directement *ex vivo* chez 14 des 22 patients traités. Ces résultats indiquent une bonne immunogénicité du candidat. Chez les patients ayant répondu au vaccin, les lymphocytes T CD8⁺ spécifiques ont augmenté d'un facteur médian de 3 (augmentations individuelles comprises entre 2x et 8x).

Sept des 22 patients recrutés sont entrés dans l'étude sans tumeur décelable après intervention chirurgicale. Sur ces sept patients, six sont restés sans tumeur tout au long de la période de l'étude, tandis que le septième a développé de nouvelles métastases. Les 15 autres participants étaient entrés dans l'étude avec des métastases décelables. Onze d'entre eux étaient atteints d'une forme progressive de la maladie, qui a entraîné deux décès; un patient était atteint d'une forme stable; un patient a montré une réponse partielle; un patient n'a pu être évalué, parce que la lésion tumorale avait été retirée au cours de l'étude et un dernier patient est décédé avant l'évaluation finale. À la fin de l'étude, 19 patients sur 22 étaient en vie.

Le professeur Dr. Daniel Speiser, investigateur de l'étude à l'Institut Ludwig de Recherche sur le Cancer, à Lausanne, Suisse, a déclaré : «Nous avons le plus grand besoin de traitements efficaces et sans danger contre le mélanome malin, l'une des formes de cancer les plus agressives. Le bon profil d'innocuité et de tolérance de ce candidat vaccin indique qu'il peut être utilisé pour protéger les patients d'une récurrence ou de la progression de la maladie sur une période prolongée. Ce point est essentiel, car avec le mélanome, la rechute se produit souvent au bout d'un an, voire de plusieurs années. Nous sommes ravis de constater que l'objectif primaire de ces trois études a été rempli: confirmer la bonne immunogénicité (réponse lymphocytaire T) du candidat vaccin contre le mélanome. L'augmentation des lymphocytes T CD8⁺ spécifiques anti-Melan-A est en effet supérieure à celle obtenue avec la plupart des autres approches vaccinales, contenue du fait que ces premières études cliniques avec CYT004-MelQbG10 ont été faites avec une formulation sans adjuvants. Par ailleurs, c'est la première fois qu'une réponse immunitaire spécifique antitumorale est établie chez des patients au stade II *ex vivo*, ce qui souligne le potentiel du vaccin candidat pour le traitement de cette catégorie importante de patients. Je me réjouis du futur développement de ce vaccin prometteur pour lequel une nouvelle étude est planifiée pour 2008.»

À propos du mélanome malin

Le mélanome malin est le plus mortel de tous les cancers de la peau. On recense plus de 130'000 nouveaux cas à travers le monde chaque année¹. La maladie est fortement liée à la fréquence de l'exposition au soleil dans le cadre des loisirs et aux antécédents de coups de soleil. L'incidence du mélanome malin ne cesse d'augmenter à travers le monde, surtout du fait de l'évolution des modes de vie et de la diminution progressive de la couche d'ozone protégeant du rayonnement UV.

Le mélanome est une tumeur maligne des mélanocytes, qui se manifeste souvent d'abord sous la forme de grains de beauté en apparence sans gravité. Une fois que la tumeur a commencé à métastaser, le pronostic vital est généralement compromis. Tous les organes sont exposés aux métastases, mais les poumons et le foie sont les sites les plus communément touchés. Malgré d'intenses efforts de recherche et la variété des approches thérapeutiques, il n'existe actuellement aucun traitement satisfaisant. La première intervention de choix consiste donc, quand c'est possible, à éliminer la tumeur de façon chirurgicale.

Les stratégies de vaccination active constituent une discipline relativement nouvelle dans la prise en charge du mélanome. Des recherches ont montré que le système immunitaire pourrait jouer un rôle majeur dans la régression des tumeurs et il est permis d'espérer que le recours à des vaccins spécifiques puisse renforcer l'immunité du patient. L'efficacité d'un vaccin antitumoral dépend pour beaucoup de sa capacité à venir à bout de la tolérance au soi et à activer de façon spécifique les cellules tueuses (lymphocytes T CD8⁺), dont on sait qu'elles sont capables d'identifier et de détruire les cellules cancéreuses².

À propos de l'Immunodrug™ candidat CYT004-MelQbG10

CYT004-MelQbG10 est un vaccin thérapeutique en cours de développement pour le traitement du mélanome malin. Ce candidat repose sur la seconde plateforme Immunodrug™ de Cytos Biotechnology, qui applique des séquences d'ADN immunostimulantes pour induire des réponses lymphocytaires T ciblées³. Il se compose d'un fragment modifié de la protéine Melan-A associée au porteur Immunodrug™ QbG10. Celui-ci est lui-même constitué d'une particule imitant la forme d'un virus, appelée Qb, dans laquelle a été insérée G10, une séquence d'ADN synthétique obtenue initialement à partir d'une bactérie. Cette séquence d'ADN est identifiée par les récepteurs TLR (« toll-like receptors »), dont le rôle est de donner l'alarme au système immunitaire et par là de fournir le contexte inflammatoire nécessaire à l'activation des lymphocytes T. La protéine Melan-A appartient aux antigènes de différenciation des mélanocytes et bien que l'on ignore encore sa fonction exacte, on a observé qu'elle était surexprimée dans les cellules de mélanome. Cette surexpression fait d'elle une cible prometteuse pour le traitement des tumeurs. CYT004-MelQbG10 vise à activer les cellules tueuses spécifiques Melan-A (lymphocytes T CD8⁺) capables d'identifier et de détruire les cellules touchées.

Pour de plus amples informations, veuillez contacter :

Cytos Biotechnology AG, Wagistrasse 25, CH-8952 Schlieren (Zurich)

Dr Claudine Blaser

Directrice de la Communication Corporate

Téléphone : +41 44 733 47 20

Fax : +41 44 733 47 18

E-mail : claudine.blaser@cytos.com

Website : www.cytos.com

À propos de Cytos Biotechnology

Cytos Biotechnology est une société suisse de biotechnologie cotée en bourse spécialisée dans la recherche, le développement et la commercialisation d'une nouvelle classe de médicaments biopharmaceutiques: les Immunodrugs™. Ce type de médicament est conçu pour le traitement et la prévention de maladies chroniques touchant plusieurs millions de personnes à travers le monde. Les Immunodrugs™ sont conçus pour ordonner au système immunitaire du patient de produire une réponse immunitaire ou lymphocytaire T thérapeutique ciblée pour influencer sur le processus d'évolution de sa maladie. Tirant profit de l'extrême souplesse de la technologie Immunodrug™, Cytos Biotechnology a constitué un pipeline complet de candidats Immunodrugs™ dans différents domaines thérapeutiques, dont six sont actuellement au stade du développement clinique. Ces candidats Immunodrugs™ sont développés aussi bien en interne qu'en collaboration avec Novartis et Pfizer Animal Health. Fondée en 1995, "spin-off" de l'Ecole polytechnique fédérale de Zurich (EPFZ), Cytos Biotechnology a son siège à Schlieren (Zurich). La société emploie actuellement 130 personnes. Depuis octobre 2002, Cytos Biotechnology AG est cotée à la bourse suisse SWX Swiss Exchange (SWX:CYTN).

Bibliographie

1. Sunbeds, tanning and UV exposure, WHO Fact Sheet No 287, March 2005.
2. Nonmethylated CG motifs packaged into virus-like particles induce protective cytotoxic T cell responses in the absence of systemic side effects; Journal of Immunology, 2004, 172:1777.
3. Efficient homologous prime-boost strategies for T cell vaccination based on virus-like particles; European Journal of Immunology, 2005, 35:816.

Glossaire

Adjuvant : substance pharmaceutique favorisant une réponse immune.

Antigène de différenciation : protéine exprimée dans les cellules cancéreuses mais aussi dans les cellules saines, au moins pendant une certaine phase de leur développement. Les antigènes de différenciation peuvent être surexprimés dans les cellules tumorales de sorte qu'ils constituent des cibles thérapeutiques prometteuses.

Ex vivo : littéralement, en dehors d'un organisme vivant. Dans ce contexte, se dit d'une procédure dans laquelle cellules ou tissus sont prélevés sur un organisme vivant puis directement soumis à une analyse biochimique / immunologique en laboratoire sans être multipliés *in vitro*.

Immunogénicité : capacité d'une substance à induire une réponse immune.

Lymphocytes T CD8⁺ : sous-catégories de lymphocytes T jouant un rôle majeur dans la lyse directe (destruction) de cellules de l'organisme altérées (infectées par un virus ou tumorales).

Melan-A (MART-1) : antigène de différenciation mélanocytaire surexprimé par les cellules du mélanome. Cette surexpression fait de la protéine une cible potentiellement intéressante pour les traitements anticancéreux.

Mélanome malin : forme la plus mortelle des cancers de la peau. Commence dans les cellules de la peau appelées mélanocytes.

Mélanocyte : cellules responsables de la pigmentation de la peau, des cheveux et des yeux et qui détermine leur couleur.

Métastase : processus par lequel un cancer s'étend à partir de son site d'apparition (tumeur primaire) pour contaminer d'autres sites plus éloignés dans l'organisme.

Ouvert : se dit d'un essai clinique dans lequel soignant et patient savent si le traitement administré est un placebo ou une substance active.

Phase IIa : phase des essais cliniques destinée à évaluer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité éventuelle d'un nouveau médicament. Porte généralement sur 10 à 100 patients.

Posologie : dosage et fréquence auxquels un médicament est administré.

Stades du mélanome malin : la classification de la maladie en stades (numérotés de I à IV par ordre de sévérité) repose sur la définition de l'AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) formulée en 2001. Ces stades sont définis par différents critères, dont la taille de la tumeur primaire et le nombre ainsi que le site des métastases.

Surexpression : fait pour certaines protéines d'être synthétisées de façon supérieure par une cellule tumorale par rapport à une cellule saine.

Tolérance au soi : non-réactivité du système immunitaire face à des molécules appartenant à son propre organisme.

Vaccin thérapeutique : préparation de molécules pathogènes (antigènes) capable d'induire une réponse immune face aux mêmes antigènes afin d'influer sur le processus pathologique.

Veuillez prendre note que seule la version anglaise de ce communiqué de presse fait foi. La version française a été traduite et est diffusée uniquement pour votre convenance.

Le communiqué de presse ci-dessus comprend des déclarations à caractère prévisionnel (forward-looking statements) incluant des verbes au futur ou des mots ou phrases, tels que "potentiel", "indiquer", "prévue", "espérer", "prometteuse", "viser à", "être conçus", ou des expressions similaires. Ces déclarations prévisionnelles sont soumises à diverses incertitudes, en particulier à des facteurs scientifiques, commerciaux, économiques et financiers. Il se peut donc que les résultats réels diffèrent sensiblement de ceux escomptés. Il est impossible de garantir qu'aucun des éléments thérapeutiques mentionnés atteindra la phase des essais cliniques, ni que les résultats de ces essais auront la moindre valeur prédictive quant aux résultats obtenus en pratique, ni que les éléments thérapeutiques en question feront l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ou qu'aucun de ces médicaments potentiels obtiendra l'homologation de l'Agence du médicament américaine (FDA) ou de tout autre pays. De même, il est impossible de garantir que les éléments thérapeutiques feront l'objet d'une commercialisation réussie. Compte tenu de cet ensemble d'incertitudes, le lecteur ne saurait se fier entièrement aux déclarations de type prévisionnel. L'entreprise n'est aucunement tenue de mettre à jour ou de rectifier ces déclarations, notamment en fonction de l'évolution future. Le présent document ne constitue en aucun cas une invitation à souscrire ou acquérir une part du capital de Cytos Biotechnology AG.