

Communiqué de presse

Les premiers résultats de l'étude de phase II, TARGET, démontrent la capacité de CER-001 à cibler la tumeur chez les patients atteints du cancer de l'œsophage

- Atteinte de l'objectif primaire : ciblage cliniquement significatif des tissus tumoraux, chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage par CER-001, un mimétique de HDL
- Le marquage prolongé de la tumeur soutient l'utilisation future des particules HDL pour améliorer la délivrance d'un agent thérapeutique
- Les résultats sont cohérents avec les études précliniques sur des mimétiques de HDL
- Ces résultats encourageants ont été observés chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage, une indication souvent réfractaire à la thérapie standard
- Aucun problème de sécurité et de tolérance n'a été observé

Toulouse, FRANCE, Lakeland, ÉTATS-UNIS, le 25 juin 2018, 18h00 – Cerenis Therapeutics (FR0012616852 – CEREN – éligible PEA PME), société biopharmaceutique internationale dédiée à la découverte et au développement de nouvelles thérapies innovantes basées sur les HDL pour le traitement des maladies cardiovasculaires et métaboliques, ainsi que de nouveaux vecteurs HDL pour la délivrance ciblée de médicaments dans le domaine de l'oncologie, annonce aujourd'hui que l'ensemble des patients (dix) ont été inclus dans l'étude clinique TARGET, conformément au calendrier fixé. Les premiers résultats sont d'ores et déjà disponibles pour 5 patients :

- L'analyse des données préliminaires de TARGET démontre la capacité d'un mimétique de HDL (CER-001), marqué par un traceur radioactif, à cibler la tumeur chez des patients atteints de cancer de l'œsophage comme démontré visuellement et se traduisant par une augmentation de 50% du signal dans la tumeur à 24 et 72h comparé au temps 1h.
- Le marquage radioactif prolongé de la tumeur, constaté chez les cinq patients analysés, a été observé lors des deux derniers points de contrôle prédéfinis (à 24h et à 72h), ce qui soutient l'utilisation de nanoparticules HDL pour délivrer efficacement et de façon ciblée des agents thérapeutiques.
- Ces résultats sont encourageants sachant que le cancer de l'œsophage est souvent réfractaire au traitement standard de cette maladie dévastatrice.

Les résultats complets seront communiqués et présentés lors de conférences médicales à venir. Etant donné l'uniformité des résultats favorables observés chez les cinq patients, l'analyse des résultats finaux ne devrait pas différer de cette analyse préliminaire.

TARGET est la toute première étude clinique évaluant l'intégration par les tumeurs de particules HDL marquées chez des patients atteints d'un cancer et, de fait, la première étude clinique à évaluer la capacité des HDL à cibler les tumeurs après interaction avec les récepteurs cellulaires des HDL.

Dans TARGET, CER-001 est marqué au zirconium 89 pour permettre un suivi par imagerie PET/CT¹ en série chez les patients. Il a été montré que CER-001 a la même structure et les mêmes fonctions que la particule pré- β HDL naturelle, et donc, qu'il pourrait être utilisé comme produit d'imagerie tumorale pour cibler les tumeurs par l'intermédiaire des récepteurs HDL.

Plusieurs études précliniques ont déjà validé le concept^{2,3} montrant que les nanoparticules HDL peuvent être utilisées en tant que plateforme spécifique de délivrance de médicaments ciblant les cellules tumorales ou les cellules immunitaires.

Le CER-001 de Cerenis est un mimétique de HDL pré- β , contenant de l'apoA-I humaine recombinante, qui a démontré sa sécurité et sa tolérance dans plusieurs essais cliniques. Le candidat-médicament a été administré plus de 5 000 fois et de façon répétée sur une durée allant jusqu'à 18 mois. CER-001 est également en essai clinique de Phase III (TANGO) chez des patients atteints de déficience génétique en HDL.

TARGET est une étude observationnelle monocentrique qui inclut des patients adultes dont le diagnostic pathologique de carcinome primitif de l'œsophage a été avéré *in situ*. Les patients sont tous au minimum au stade T2 d'après la classification TNM⁴. L'inclusion des dix patients, telle que prévue par les investigateurs, est désormais terminée.

Les deux investigateurs principaux de l'étude TARGET sont le professeur Erik Stroes, MD, PhD, Professeur et Président du Département de Médecine Vasculaire, Amsterdam Medical Center (AMC), et le professeur Hanneke Van Laarhoven, MD, PhD, Département d'Oncologie Médicale, Amsterdam Medical Center.

Le Dr Jean-Louis Dasseux, fondateur et directeur général de Cerenis, commente : « *Ces données préliminaires soutiennent l'utilisation de notre plateforme HDL de délivrance de médicaments, basée sur l'apoA-I, les Cargomers™ et les mimétiques de HDL. C'est une étape importante qui contribue à positionner Cerenis comme leader dans le domaine, étant donné que nous sommes la première société ayant des données cliniques sur la délivrance par des HDL, avec un vecteur (CER-001) dont la sécurité et la tolérance sur les humains est démontrée. TARGET est le premier pas de notre plateforme en clinique et nous estimons que les données de cette étude d'imagerie chez des patients valident le ciblage sélectif des cellules qui surexpriment les récepteurs HDL, telles que les cellules cancéreuses, pour délivrer des principes actifs. Cela renforce notre volonté de capitaliser sur notre savoir-faire et notre propriété intellectuelle exclusive afin d'élargir notre positionnement stratégique aux domaines de l'immuno-oncologie et de la chimiothérapie.* »

Le professeur Erik Stroes commente : « *Le principe de la délivrance ciblée aux cellules tumorales basée sur les nanoparticules est très prometteur. Historiquement, les plateformes de nanoparticules n'ont cependant pas tenu leurs promesses (en moyenne, seulement 0,7% de la dose de nanoparticules administrée est délivrée dans les tumeurs solides⁵ ce qui peut conduire à des effets secondaires*

¹ PET/CT : la **tomographie par émission de positons (TEP)**, dénommée **PET** ou **PET scan** pour « positron émission tomography » en anglais, est une méthode d'imagerie médicale pratiquée par les spécialistes en médecine nucléaire qui permet de mesurer en trois dimensions une activité métabolique ou moléculaire d'un organe grâce aux émissions produites par les positons (positrons en anglais) issus d'un produit radioactif injecté au préalable.

² J Nucl Med August 1, 2015 vol. 56 no. 8 1272-1277

³ Front. Pharmacol. 7, 466 (2016)

⁴ Classification TNM : Classification internationale qui permet de rendre compte du stade d'avancement d'un cancer. La lettre T est l'initiale de tumeur et correspond à la taille de la tumeur ; la lettre N est l'initiale de « node » qui signifie ganglion en anglais et indique si des ganglions lymphatiques ont été ou non envahis ; la lettre M est l'initiale de métastase et signale la présence ou l'absence de métastases.

⁵ Nature Reviews Materials **volume 1**, Article number: 16014 (2016)

indésirables, systémiques et toxiques. Naturellement présente chez l'homme, la particule HDL peut embarquer des composés exogènes, ouvrant la voie à une stratégie unique de délivrance ciblée et sûre chez l'homme. Les données, obtenues avec notre étude TARGET, suggèrent un potentiel de délivrance grandement améliorée. Les HDL interagissent avec un certain nombre de récepteurs HDL tels que le récepteur scavenger de classe B, type I (SR-BI). Ces résultats préliminaires sont très encourageants et offrent de nombreuses opportunités ».

Le professeur Hanneke Van Laarhoven, MD, PhD, conclut : « *Les données préliminaires de TARGET soutiennent que les nanoparticules de délivrance ciblée CER-001 promettent d'augmenter de façon significative la quantité de médicament délivrée aux cellules cancéreuses chez les patients. Le fait qu'une large variété de médicaments puissent être transportés par des nanoparticules HDL, pourrait accroître l'efficacité des traitements, comparativement aux technologies de délivrance actuellement disponibles, et donner ainsi naissance à une nouvelle génération de thérapies en oncologie. La délivrance ciblée promet potentiellement des procédures chimiothérapeutiques plus sûres. Malgré les progrès médicaux dans le diagnostic et le traitement du cancer de l'œsophage, le taux de survie à cinq ans reste faible, ce qui souligne le besoin critique de stratégies de traitement novatrices. Nous croyons que les résultats de l'étude TARGET offriront ce nouvel espoir ».*

A propos de Cerenis : www.cerenis.com

Cerenis Therapeutics Holding est une société biopharmaceutique internationale dédiée à la découverte et au développement de thérapies innovantes basées sur les HDL et le métabolisme de lipides pour le traitement des maladies cardiovasculaires et métaboliques ainsi que de nouveaux vecteurs HDL pour la délivrance ciblée de médicaments dans le domaine de l'oncologie. Le HDL est le médiateur primaire du transport retour du cholestérol (ou RLT), la seule voie métabolique par laquelle le cholestérol en excès est retiré des artères et transporté vers le foie pour élimination du corps.

Cerenis développe un portefeuille de thérapies basées sur le métabolisme des lipides, dont des mimétiques de particules HDL pour les patients souffrant de déficience en HDL, ainsi que des médicaments qui augmentent les HDL chez les patients ayant un faible nombre de HDL, pour traiter pour traiter l'athérosclérose et les maladies métaboliques associées telles que la StéatoHépatite Non Alcoolique (NASH) et les Hépatites Graisseuses Non Alcooliques (NAFLD).

Cerenis est bien positionné pour devenir l'un des leaders du marché des thérapies HDL avec un riche portefeuille de programmes en développement.

A propos du CER-001

CER-001 est un complexe obtenu par bioingénierie contenant de l'apoA-I humaine recombinante, la protéine naturelle des HDL, et des phospholipides. Sa composition a été optimisée afin d'imiter la structure et les propriétés bénéfiques des HDL naturelles naissantes, autrement connues sous la dénomination pré-bêta HDL. Son mécanisme d'action est d'augmenter l'apoA-I et le nombre de particules HDL. L'étude clinique de phase II, SAMBA, chez des patients souffrant d'hypoalphalipoprotéïnémie due à des défauts génétiques, a apporté d'importants résultats, démontrant l'efficacité de CER-001 à faire régresser l'athérosclérose dans plusieurs lits vasculaires distincts, et ayant conduit à l'étude TANGO dont les résultats sont attendus fin 2018. La totalité des résultats obtenus chez ces patients indique que CER-001 effectue toutes les fonctions des pré-bêta HDL naturelles et a le potentiel de devenir sur le marché le meilleur de la classe des mimétiques de HDL.

A propos de TARGET

TARGET est une étude observationnelle monocentrique initiée par des investigateurs qui inclut 10 patients adultes dont le diagnostic pathologique de carcinome primitif de l'œsophage a été avéré *in situ*. Les patients sont tous au moins au stade T2 selon la classification TNM.

L'objectif primaire de l'étude clinique TARGET est d'évaluer les concentrations de CER-001 marqué au zirconium 89 (89Zr) dans les tissus tumoraux à trois temps après une administration unique (1, 24 and 72 heures). Des études précliniques récentes ont démontré que les nanoparticules HDL marquées pouvaient être utilisées pour visualiser les tumeurs, avec une spécificité pour les macrophages associés. C'est pourquoi le mimétique de HDL CER-001 marqué au 89Zr, permettra l'évaluation non invasive du potentiel des stratégies de délivrance de médicaments pour le traitement de certains cancers. Le succès de l'étude ouvrira la voie au chargement d'agents d'immuno-oncologie et chimiothérapeutiques dans les nanoparticules HDL.

Le produit expérimental, CER-001, est un mimétique de pré-bêta HDL marqué au zirconium 89 pour permettre un suivi par imageries TEP/TDM en série chez les patients. Il a été montré que le mimétique de pré-bêta HDL, CER-001, pourrait être

utilisé comme produit d'imagerie tumorale pour valider le fait que les HDL ciblent spécifiquement les tumeurs par l'intermédiaire des récepteurs HDL chez les patients. CER-001 dispose d'un profil de sécurité et de tolérance très favorable comme l'ont montré les études cliniques antérieures.

A propos de la délivrance ciblée de médicaments par les HDL

Les particules HDL chargées avec un agent thérapeutique, pourraient cibler et tuer sélectivement les cellules malignes tout en épargnant les cellules saines. Une large variété de médicaments peut être transportée dans ces particules qui cibleront des marqueurs spécifiques des cellules cancéreuses pour y délivrer de puissants médicaments sur les sites d'action souhaités, avec une toxicité systémique moindre.

Les Cargomers™, particules multimériques d'apo-AI, et les particules HDL telles que CER-001, ont le potentiel d'être des vecteurs de plusieurs médicaments anticancéreux, d'antigènes, d'acides nucléiques et d'oligonucléotides antisens, ouvrant ainsi à Cerenis de nombreuses opportunités attractives de partenariat pour sa plateforme.

Cerenis compte développer la première plateforme de délivrance par des particules HDL, dédiée au marché de l'oncologie, dont l'immuno-oncologie et la chimiothérapie.



Contacts :

Cerenis

Jean-Louis Dasseux
CEO
info@cerenis.com
+33 (0)5 62 24 09 49

NewCap

Investors relations
Emmanuel Huynh / Louis-Victor Delouvrier
cerenis@newcap.eu
+33 (0)1 44 71 98 53

NewCap

Media relations
Nicolas Merigeau
cerenis@newcap.eu
+33 (0)1 44 71 94 98