

GeNeuro et Servier présentent des analyses post hoc prometteuses des données à six mois de l'étude de Phase 2b CHANGE-MS lors du congrès MSParis2017

- Effet anti-inflammatoire observé à 24 semaines dans l'analyse post hoc de la population active à la dose la plus élevée
- Effet sur la remyélinisation observé à partir de 24 semaines à la dose la plus élevée
- Analyse des données complètes à 12 mois attendue au 1^{er} trimestre 2018

Genève, Suisse, et Paris, France, le 28 octobre 2017 – 11h00 HAEC – GeNeuro (Euronext Paris : CH0308403085 – GNRO) et Servier présentent aujourd'hui les analyses post hoc des données à 6 mois de l'étude de Phase 2b CHANGE-MS avec GNbAC1 dans le traitement de patients souffrant de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR). Celles-ci mettent en évidence un effet anti-inflammatoire chez les patients actifs à 24 semaines à la dose la plus élevée des trois doses testées (18 mg/kg). De plus, à la même dose, un effet prometteur a été observé à 24 semaines sur le processus de remyélinisation.

GNbAC1 est un anticorps monoclonal qui neutralise une protéine d'enveloppe rétrovirale pathogène (pHERV-W Env), codée par un rétrovirus endogène humain de la famille HERV-W. Les résultats de l'étude CHANGE-MS à 6 mois évaluant le GNbAC1 ont été présentés aujourd'hui par le Professeur Hans-Peter Hartung, Chef du Service de Neurologie de l'Hôpital Universitaire de Düsseldorf (Allemagne), et investigateur principal de l'étude CHANGE-MS, lors du [congrès MSParis2017](#) (7^{ème} congrès conjoint ECTRIMS-ACTRIMS). Les diapositives présentées par le Professeur Hartung sont disponibles sur [le site web de GeNeuro](#).

L'analyse des patients actifs a porté sur les 121 patients (45% des patients inclus) qui présentaient au moins une lésion en T1 après injection de gadolinium (Gd+) sur l'IRM cérébrale à l'inclusion. Une diminution significative des lésions T1 Gd+ a été mise en évidence à 24 semaines à la dose la plus élevée (18 mg/kg) de GNbAC1 ($p=0,008$). Des effets similaires ont été observés sur d'autres mesures par IRM de la neuroinflammation, telles que le nombre de lésions T2 nouvelles et/ou élargies, et les lésions actives uniques combinées (« *Combined Unique Active Lesions* »). La dose de 18 mg/kg semble être systématiquement plus efficace que les doses plus faibles et le placebo sur tous les critères d'évaluation mis en évidence par IRM. Ces résultats confortent l'hypothèse d'un effet tardif de GNbAC1 visible à partir de 6 mois, possiblement lié à son mode d'action qui neutralise une protéine pathogène (pHERV-W Env) sans modifier ou inhiber directement le système immunitaire des patients, et également au temps nécessaire pour que l'anticorps atteigne une concentration thérapeutique dans le cerveau.

La remyélinisation observée après le traitement par GNbAC1 a été mesurée par RTA (Ratio de Transfert d'Aimantation (ou MTR « *Magnetic Transfer Ratio* ») en IRM au niveau de la substance blanche d'aspect normal (ou NAWM « *Normal Appearing White Matter* ») et du cortex cérébral des patients. Des études récentes utilisant l'imagerie par RTA ont mis en évidence une perte de signal dans la NAWM et dans le cortex cérébral des patients souffrant de SEP comparés aux témoins, avec un gradient pathologique de perte de signal RTA.

Malgré la variabilité inhérente à la participation de 50 centres différents à cette analyse RTA, les données à l'inclusion ont corroboré les gradients pathologiques observés dans des études précédentes. À la dose la plus élevée (18 mg/kg), le signal était augmenté dans toute la NAWM et tout le cortex cérébral, entre l'inclusion et la 24^{ème} semaine, avec des tendances statistiques en faveur du GNbAC1 à 18 mg/kg comparé au placebo (p=0,06), dans chacune des bandes de NAWM et de cortex cérébral. Sur la période allant jusqu'à la 24^e semaine, la dose de 18 mg/kg a été associée à une augmentation d'environ 2 unités % RTA comparée au placebo dans chacune des bandes de NAWM et de cortex cérébral, tandis que le placebo n'était associé qu'à des réductions légères ou à une absence de modification (en fonction de la bande spécifique observée).

« Les effets de GNbAC1 sur l'inflammation ainsi que sur la remyélinisation à la dose la plus élevée à 24 semaines, sont très encourageants. Nous sommes en présence d'un nouveau mécanisme d'action visant à bloquer une cause potentielle de la maladie. Ces analyses nous aident à comprendre comment GNbAC1 agit ainsi que les bénéfices potentiels qu'il peut apporter aux patients. Nous attendons avec impatience la confirmation de ces résultats après l'analyse des données à 48 semaines », indique le **Professeur Hans-Peter Hartung**.

« Ces résultats positifs confirment notre détermination à poursuivre le développement de cette nouvelle approche en collaboration étroite avec GeNeuro pour les patients souffrant de sclérose en plaques. Nous sommes très enthousiastes à l'idée d'apporter un potentiel traitement de rupture à ces patients », souligne **Christian de Bodinat, Directeur du Pôle d'Innovation thérapeutique Neuro-psychiatrie de Servier**.

« GeNeuro s'est engagé à développer une nouvelle option thérapeutique pour la sclérose en plaques, en parallèle des approches actuelles basées sur l'immunomodulation/immunosuppression, et visant à apporter de nouveaux effets bénéfiques aux patients », ajoute **Jesús Martin-Garcia, Président Directeur Général de GeNeuro**. « Les analyses effectuées sont prometteuses, particulièrement en ce qui concerne le besoin médical clé non satisfait pour des traitements favorisant la remyélinisation. Nous attendons avec impatience de pouvoir confirmer ces bénéfices potentiels après l'analyse des résultats complets de cette étude à 12 mois, attendus au premier trimestre 2018. »

L'étude de Phase 2b CHANGE-MS est une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo réalisée chez 270 patients souffrant de SEP-RR inclus dans 50 centres cliniques situés dans 12 pays européens. Le critère d'évaluation principal est l'efficacité de GNbAC1 basée sur le nombre de lésions inflammatoires mises en évidence par IRM cérébrale. Les critères d'évaluation secondaires à 12 mois seront les mesures par IRM de l'inflammation et de la neurodégénérescence, des paramètres cliniques, et des marqueurs biologiques, dont la protéine pHERV-W Env. Cette dernière pourrait être un facteur causal de la sclérose en plaques et pourrait jouer un rôle particulier sur l'inflammation et l'inhibition de la remyélinisation. Comme annoncé en août 2017, les données initiales à 6 mois concernant le critère d'évaluation principal de l'étude CHANGE-MS n'ont pas atteint un seuil significatif pour la période de la 12^{ème} à la 24^{ème} semaine. L'analyse des données complètes à 12 mois de l'étude de Phase 2b est attendue pour le premier trimestre 2018.

GNbAC1 est un anticorps monoclonal visant à neutraliser une protéine d'enveloppe rétrovirale pathogène (pHERV-W Env), codée par un rétrovirus endogène humain de la famille HERV-W. Les HERV (*Human Endogenous Retroviruses*) proviennent d'insertions ancestrales d'ADN rétroviral, pouvant représenter jusqu'à 8 % du génome humain. La protéine pHERV-W Env pourrait être un facteur causal dans le développement de la sclérose en plaques et du diabète de type 1. GeNeuro conduit également actuellement une étude de Phase 2a dans le diabète de type 1, avec des résultats attendus au troisième trimestre 2018.

Conférence téléphonique

Jesús Martin-Garcia, Directeur Général de GeNeuro et la direction de la société tiendront une conférence téléphonique en anglais, le lundi 30 octobre 2017 à 14h00 (HEC), suivie d'une session de questions/réponses. Les détails seront fournis lundi matin.

À propos du ratio de transfert d'aimantation (RTA)

Le RTA mesure la quantité d'énergie d'aimantation transférée des protons liés aux macromolécules présentes dans les tissus aux protons voisins « libres » dans les molécules d'eau, après administration d'une impulsion en dehors du pic de résonance par le scanner IRM. Cette quantité de signal transféré peut être mesurée dans chaque voxel de l'IRM. Dans la substance blanche du cerveau, une corrélation directe a été mise en évidence entre le signal RTA et la quantité de myéline structurale contenue dans le voxel.

Des études récentes ont montré que chez les patients souffrant de SEP, le signal RTA est réduit à la fois dans la NAWM et le cortex cérébral comparé aux témoins. Ces études ont montré que la perte de myéline (mesurée par la réduction du signal RTA) dans la substance blanche d'aspect normal et dans le cortex cérébral des patients souffrant de SEP est plus importante chez les personnes atteintes de la forme progressive secondaire de SEP (SEP-PS) que chez les personnes atteintes de la forme récurrente-rémittente (SEP-RR). Cette perte de signal RTA n'est pas uniforme et se manifeste par un « gradient pathologique » depuis la surface des ventricules vers l'extérieur (dans la substance blanche) et depuis la surface du cerveau vers l'intérieur (dans le cortex cérébral). L'ensemble de ces données, associé aux études neuropathologiques mettant en évidence des lésions structurales dans le cortex cérébral de patients souffrant de SEP (avec un gradient pathologique similaire), suggèrent que ces lésions pourraient être dues à la présence d'un facteur pathologique diffusible dans le liquide céphalo-rachidien de ces patients.

À propos de CHANGE-MS

(Clinical trial assessing the HERV-W Env Antagonist GNBAC1 for Efficacy in Multiple Sclerosis)

- Étude clinique randomisée en double aveugle contre placebo à laquelle participent 270 patients souffrant de SEP-RR inclus dans 50 centres cliniques situés dans 12 pays d'Europe
- Étude de 12 mois, avec critère principal à 6 mois, prolongée jusqu'à un an pour les paramètres d'évaluation secondaires
- Critère d'évaluation principal à 6 mois : à la fin de la période contrôlée par placebo, mesure de l'efficacité sur la base du nombre de lésions inflammatoires mises en évidence par IRM cérébrale,
- Paramètres d'évaluation secondaires : mesures par IRM de l'inflammation et de la neurodégénérescence et du processus de remyélinisation, des paramètres cliniques à 6 et 12 mois et des marqueurs biologiques, incluant la protéine pHERV-W Env

Comme annoncé en août 2017, les données initiales à 6 mois concernant le critère d'évaluation principal de l'étude CHANGE-MS n'avaient pas atteint un seuil significatif pour la période de la Semaine 12 à la Semaine 24. GNBAC1 a montré un excellent profil d'efficacité et de sécurité lors des six premiers mois. L'analyse des données complètes à 12 mois de l'étude de Phase 2b est attendue pour le premier trimestre 2018.

CHANGE-MS est entièrement financée par un [partenariat avec Servier signé en 2014](#). Servier intervient dans le développement et la commercialisation potentielle de GNBAC1 dans la sclérose en plaques sur l'ensemble des marchés, à l'exception des États-Unis et du Japon. En vertu de cet accord et en fonction de la réussite des étapes de développement, GeNeuro pourrait recevoir jusqu'à €362.5 millions, hors royalties.

À propos de la sclérose en plaques (SEP)

La SEP est une maladie du système nerveux central (cerveau, nerfs optiques et moelle épinière) qui touche plus de 2 millions de personnes dans le monde, et se déclare généralement entre l'âge de 20 et 40 ans. La SEP est la conséquence de processus inflammatoires dirigés contre la gaine de myéline, un manchon protecteur qui entoure les neurones, entravant ainsi leur fonctionnement et causant leur dégénérescence. Ces lésions provoquant un ralentissement ou un blocage de l'influx nerveux entre le cerveau et le reste du corps sont à l'origine des symptômes de cette maladie. La sclérose en plaques récurrente-rémittente (RRMS) est caractérisée par de rares exacerbations aiguës avec récupération totale ou partielle entre chaque attaque. Elle constitue la forme clinique la plus commune de la sclérose en plaques et représente environ 85% de tous les nouveaux cas de sclérose en plaques.

À propos du GNbAC1

Le développement du GNbAC1 est le résultat de 25 années de recherches sur les rétrovirus endogènes humains (HERV), dont 15 années au sein de l'Institut Mérieux et de l'INSERM, avant la création de GeNeuro en 2006. Présent dans le génome humain, certains HERV ont été associés à diverses maladies auto-immunes. Les chercheurs ont ainsi démontré que la protéine d'enveloppe virale [pHERV-W, précédemment dénommée « Multiple Sclerosis Retrovirus » (MSRV)] codée par un rétrovirus endogène humain de la famille HERV-W mise en évidence chez les patients atteints de SEP et notamment au niveau de lésions actives, stimulait les processus inflammatoires via une interaction avec le récepteur TLR4 de l'immunité innée et bloquait la remyélinisation des neurones. pHERV-W Env a aussi été identifiée dans le pancréas de patients atteints de diabète de type 1. En neutralisant pHERV-W Env, GNbAC1 pourrait tout à la fois s'opposer à ces processus inflammatoires pathologiques et restaurer le processus de remyélinisation chez les patients atteints de sclérose en plaques et maintenir la production d'insuline chez les patients atteints de diabète de type 1. La protéine pHERV-W Env n'ayant aucune fonction physiologique connue, GNbAC1 disposerait d'un bon profil de sécurité, sans effet sur le système immunitaire du patient, comme l'ont montré toutes les études cliniques effectuées à ce jour.

À propos de GeNeuro

La mission de GeNeuro est de développer des traitements à la fois sûrs et efficaces contre les troubles neurologiques et les maladies auto-immunes, comme la sclérose en plaques ou le diabète de type 1, en neutralisant des facteurs causaux induits par les rétrovirus endogènes humains (HERV), qui représentent 8% du génome humain.

Basée à Genève en Suisse, et disposant d'un centre de R&D à Lyon, GeNeuro compte 30 collaborateurs. Elle détient les droits sur 16 familles de brevets qui protègent sa technologie.

Pour plus d'informations, rendez-vous sur : www.geneuro.com

À propos de Servier

Servier est un laboratoire pharmaceutique international gouverné par une Fondation, et son siège se trouve en France à Suresnes. S'appuyant sur une solide implantation internationale dans 148 pays et sur un chiffre d'affaires de 4 milliards d'euros en 2016, Servier emploie 21 000 personnes dans le monde. Totalement indépendant, le Groupe réinvestit 25 % de son chiffre d'affaires (hors activité génériques) en Recherche et Développement et utilise tous ses bénéfices au profit de son développement. La croissance du groupe repose sur la recherche constante d'innovation dans cinq domaines d'excellence : les maladies cardiovasculaires, immuno-inflammatoires et neuropsychiatriques, l'oncologie et le diabète, ainsi que sur une activité dans les médicaments génériques de qualité.

Très engagé en neuropsychiatrie, Servier propose des thérapies innovantes aux patients souffrant de troubles neurologiques. Ses équipes de recherche travaillent sur de nouvelles approches pour traiter les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, ainsi qu'un large éventail de désordres neurodégénératifs, en ciblant les protéines toxiques responsables de la dégénérescence neuronale. La priorité est mise sur la lutte contre les causes des maladies plutôt que sur leurs symptômes. Aujourd'hui, 5 projets sont à différents stades de recherche et développement dans ce domaine prometteur. Les équipes Servier ont également une forte expertise dans le développement clinique international et dans la formation des investigateurs en neurologie et en psychiatrie. Les essais de phase II/III en cours portent sur l'autisme, les épisodes dépressifs majeurs, la récupération vasculaire après accident cérébral et la sclérose en plaques. Ce portefeuille de traitements innovants est développé avec des partenaires académiques et industriels dans le monde entier.

Plus d'informations : www.servier.fr

Contacts :

GeNeuro

Jesús Martin-Garcia
Chairman and CEO
+41 22 552 48 00
investors@geneuro.com

NewCap (France)

Julien Perez (investors)
+33 1 44 71 98 52
Nicolas Merigeau (media)
+33 1 44 71 94 98
geneuro@newcap.eu

Halsin Partners

Mike Sinclair (media)
+44 20 7318 2955
msinclair@halsin.com

LifeSci Advisors

Chris Maggos (investors)
+1 646 597 6970
+41 79 367 6254
chris@lifesciadvisors.com

Contact Servier :

Karine Bousseau
Direction de la Communication Externe
+33 1 5572 4021
media@servier.com

Déclarations prospectives : Ce document contient des déclarations prospectives et des estimations à l'égard de la situation financière, des résultats des opérations, de la stratégie, des projets et des futures performances de GeNeuro et du marché dans lequel elle opère. Certaines de ces déclarations, prévisions et estimations peuvent être reconnues par l'utilisation de mots tels que, sans limitation, « croit », « anticipe », « prévoit », « s'attend à », « projette », « planifie », « cherche », « estime », « peut », « veut » et « continue » et autres expressions similaires. Elles comprennent toutes les questions qui ne sont pas des faits historiques. De telles déclarations, prévisions et estimations sont fondées sur diverses hypothèses et des évaluations des risques, incertitudes et autres facteurs connus et inconnus, qui ont été jugés raisonnables quand ils ont été formulés mais qui peuvent ne pas se révéler corrects. Les événements réels sont difficiles à prédire et peuvent dépendre de facteurs qui sont hors du contrôle de la société. Par conséquent, les résultats réels, conditions financières, performances ou réalisations de GeNeuro, ou les résultats de l'industrie, peuvent s'avérer sensiblement différents des résultats, performances ou réalisations futurs tels qu'ils sont exprimés ou sous-entendus par ces déclarations, prévisions et estimations. Compte tenu de ces incertitudes, aucune déclaration n'est faite quant à l'exactitude ou l'équité de ces déclarations prospectives, prévisions et estimations. En outre, les énoncés prospectifs, prévisions et estimations ne sont valables qu'à la date de la publication du présent document. GeNeuro décline toute obligation d'actualiser ces déclarations prospectives, prévisions ou estimations afin de refléter tout changement dans les attentes de la société à leur égard, ou tout changement dans les événements, conditions ou circonstances sur lesquels ces énoncés, prévisions ou estimations sont fondés, à l'exception de ce qui est requis par la législation française.