

*Le leader dans le développement de vaccins thérapeutiques pour le traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires*

---

## ***DOSSIER DE PRESSE***

**L'approche innovante de Néovacs dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde**

***Petit-déjeuner du 5 janvier 2012***

***Présentation des résultats définitifs de Phase IIa***

***dans la polyarthrite rhumatoïde***

---

**Presse – ALIZE RP**  
Caroline Carmagnol  
+33 (0)1 42 68 86 43  
caroline@alizerp.com

**Neovacs**  
Florence Hocdée - Leroy  
+33 (0) 1 53 10 93 14  
fhocdeeleroy@neovacs.com

## SOMMAIRE

- Communiqué de présentation des résultats définitifs de Phase IIa dans la polyarthrite rhumatoïde
- Néovacs® : une société de biotechnologie innovante
- La technologie Kinoïde® : une stratégie thérapeutique innovante
- Polyarthrite rhumatoïde : l'apport du TNF-Kinoïde®
- Glossaire

## **Franchissement d'une étape majeure : l'étude clinique de Phase IIa dans la polyarthrite rhumatoïde atteint ses objectifs**

- *Nouvelle démonstration de l'excellente tolérance du TNF-Kinoïde ;*
- *Identification de 2 doses et d'un schéma d'immunisation très efficaces ;*
- *Mise en évidence d'une tendance positive d'activité clinique chez des patients devenus résistants aux traitements biologiques anti-TNF.*

### ***Nouvelle validation du potentiel des Kinoïdes de Néovacs comme vaccins thérapeutiques prometteurs dans le traitement des maladies inflammatoires et/ou auto-immunes***

Paris, le 5 janvier 2012 - Néovacs® (Alternext Paris : ALNEV), entreprise leader dans les vaccins thérapeutiques pour le traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires, annonce les résultats définitifs et positifs de l'étude clinique TNF-K-003 avec le TNF-Kinoïde® dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), la troisième indication ciblée par Néovacs. L'efficacité et la tolérance du TNF-Kinoïde® ont été évaluées chez des patients souffrant de PR et devenus résistants aux traitements biologiques anti-TNF dont les anticorps monoclonaux anti-TNF. Ces résultats définitifs confirment le très bon profil d'innocuité du TNF-Kinoïde son efficacité à induire des anticorps anti-TNF et la tendance à l'amélioration clinique des symptômes liés à la maladie.

*«Nous sommes très satisfaits des résultats de l'étude dans la polyarthrite rhumatoïde, maladie grave et invalidante. Nous possédons désormais des données supplémentaires confirmant l'activité clinique prometteuse du TNF-Kinoïde chez les patients souffrant de PR quand ces derniers ne répondent plus aux anticorps monoclonaux»,* commente le Pr Boissier, chef du service de rhumatologie du CHU Avicenne à Bobigny.

L'étude de phase IIa, TNF-K-003 menée avec le TNF-Kinoïde® de Néovacs dans la polyarthrite rhumatoïde est une étude contrôlée versus placebo, randomisée et menée en double aveugle chez des patients ayant tous reçu au moins un traitement anti-TNF avant leur inclusion dans l'étude. L'objectif principal en était d'établir la meilleure dose et le meilleur schéma d'administration sur base de la réponse immunologique.

Les résultats définitifs portent sur 40 patients:

- ✓ dans les résultats intermédiaires, 6 patients ont reçu la dose de 90 mcg, 12 patients ont reçu la dose de 180 mcg et 6 patients ont reçu du placebo.
- ✓ sur les 16 derniers patients de l'étude, 12 ont reçu la dose de 360 mcg et 4 ont reçu du placebo.

2 schémas d'immunisation étaient testés : 2 injections à 4 semaines d'intervalle ou 3 injections administrées aux jours 0, 7 et 28.

Il est important de préciser que les patients inclus dans cette étude n'étaient plus répondeurs à au moins un traitement biologique anti-TNF. Certains d'entre eux en étaient à leur second, voire à leur troisième traitement anti-TNF après échec des traitements précédents, et cette population est en forte augmentation. Ces patients sont reconnus pour être souvent réfractaires aux traitements suivants.

L'objectif principal de l'étude était d'identifier une dose et un schéma d'immunisation efficaces. La réponse immunologique 3 mois après l'immunisation est la suivante : à la dose 90 mcg, 50 % des

patients seulement développent des anticorps anti-TNF ; cette dose s'avère être faiblement immunogène. A la dose 180 mcg, ce sont 75% des patients et à la dose 360mcg, 91% des patients développent des anticorps, ce qui suggère un effet-dose. Il convient de souligner qu'aux doses de 180 et 360 mcg, le taux de réussite est de 100% avec le schéma d'immunisation comportant 3 injections alors qu'il est de seulement 67% dans le schéma à 2 injections. En conséquence, l'analyse d'efficacité clinique a été faite selon le critère « présence ou absence d'anticorps anti-TNF ».

Les résultats définitifs publiés aujourd'hui confirment également le très bon profil d'innocuité du TNF-Kinoïde® ; aucun patient n'est sorti de l'étude pour effet secondaire et aucun effet secondaire majeur associé au Kinoïde n'a été rapporté.

### **Des données d'efficacité clinique encourageantes**

L'étude permet de constater une amélioration des symptômes liés à la polyarthrite rhumatoïde chez les patients ayant développé des anticorps anti-TNF. Cette observation est objectivée par : 1/ la réponse clinique modérée à bonne selon les critères de l'EULAR (baisse d'au moins 0,6 point du score DAS28\* et score DAS28 final  $\leq 5,1$ ), 2/ la baisse du score DAS28 moyen et 3/ la baisse de la CRP (protéine réactive C), marqueur de l'inflammation.

1. Chez 21\*\*patients sur les 24 ayant développé des anticorps anti-TNF mesurables pendant les 84 premiers jours, 48% ont une réponse clinique modérée à bonne-soit une baisse de 0,6 point minimum - contre seulement 31% dans le groupe de 16 patients n'ayant pas développé d'anticorps anti-TNF.
2. La baisse moyenne du score DAS est de 0,8 point mesurée chez les patients ayant développé des anticorps anti-TNF, alors que chez les patients sans anticorps anti-TNF, cette baisse n'est que de 0,5 point.
3. Une baisse moyenne de 14% du taux de CRP a été mesurée chez les patients ayant développé des anticorps anti-TNF, alors que chez les patients sans anticorps anti-TNF, le taux moyen de CRP augmente de 5%.

*«Le TNF-Kinoïde confirme son potentiel en tant que nouvelle option thérapeutique prometteuse pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et ne répondant plus aux traitements anti-TNF. Le développement de TNF-Kinoïde progresse de manière très satisfaisante et le succès de cette étude vient valider l'approche innovante de notre technologie Kinoïde, déjà confortée par les résultats positifs obtenus dans la maladie de Crohn (avec le TNF-Kinoïde) et ceux obtenus dans le lupus avec l'IFN $\alpha$ -Kinoïde », souligne Guy-Charles Fanneau de La Horie, Directeur Général de Néovacs.*

L'objectif principal de l'étude TNF-K-003 était de choisir la dose optimale et le schéma d'administration qui seront ensuite testés au cours d'une étude de phase IIb. L'efficacité clinique du traitement est un critère secondaire de l'étude. Cette étude fait partie du projet TRACKER, mené en partenariat avec biomedical diagnostics et soutenu financièrement par Oséo.

### **A propos de Néovacs®**

**Néovacs®** est une entreprise leader dans les vaccins thérapeutiques ciblant le traitement des maladies auto-immunes et/ou inflammatoires. Grâce à sa technologie innovante induisant une réponse immunitaire polyclonale, protégée par 5 familles de brevets jusqu'en 2023, **Néovacs®** concentre ses efforts de développement sur 2 vaccins thérapeutiques : le TNF-Kinoïde®, développé dans le traitement des maladies auto-immunes médiées par le TNF comme la polyarthrite et la maladie de Crohn, l'IFN $\alpha$ -Kinoïde®, développé dans le traitement du lupus. L'ambition de cette « approche Kinoïde® » est de permettre aux patients de mieux supporter un traitement à vie qui serait plus efficace, bien toléré et très souple dans son administration.

**Pour de plus amples renseignements sur Néovacs®, visitez le site web : [www.neovacs.com](http://www.neovacs.com)**

\*DAS 28 : est l'indice composite d'activité de la PR élaboré par l'EULAR (European League Against Rheumatism). Le DAS 28 tient compte de l'évaluation de la douleur et du nombre de synovites sur les 28 sites articulaires proposés par l'EULAR

\*\* Chez 3 patients, le score DAS28 n'a pas pu être mesuré au jour 84

## Notes aux journalistes

### La polyarthrite rhumatoïde (PR)

Véritable enjeu de santé publique, la polyarthrite rhumatoïde est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus important par sa fréquence et sa gravité avec entre 0,3% et 1% de la population mondiale affectée soit plus de 7 millions de personnes touchées rien que dans les 7 plus grands marchés pharmaceutiques mondiaux (source : Datamonitor 2009). Les dernières années, le nombre de personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde a augmenté régulièrement en raison du vieillissement de la population. La maladie frappe l'ensemble des articulations : pieds, mains, genoux, chevilles, poignets, épaules, hanches, coudes. La maladie est caractérisée par des douleurs articulaires associées à un enraidissement matinal et un gonflement des articulations lié à un épanchement articulaire, appelé synovite. Relevant du domaine de l'immunothérapie passive, les traitements actuels existants, à base d'anticorps monoclonaux, perdent de leur efficacité au cours du temps et il n'existe ainsi à ce jour aucune solution de traitement durable de la polyarthrite rhumatoïde.

### A propos des maladies auto-immunes TNF $\alpha$ -dépendantes

Ces maladies sont principalement articulaires (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, arthrite psoriasique, etc.), digestives (la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique) et cutanées (le psoriasis). Rien que dans les 7 grands marchés pharmaceutiques (USA, Japon, GB, Allemagne, France, Italie et Espagne), on compte 9,3 millions de personnes atteintes par les maladies articulaires, 2,1 millions par les maladies digestives et 16,5 millions par le psoriasis (Datamonitor, 2007).

### Un fort besoin médical non satisfait dans la PR

Il est ainsi estimé que dès 2012, le nombre de patients ayant dû changer de traitement sera supérieur au nombre de patients recevant leur premier traitement biologique anti-TNF (source Datamonitor).

### La réponse apportée par Néovacs : une nouvelle génération de traitement après les anticorps monoclonaux

Le Dr Vandepapelière, directeur du développement clinique de **Néovacs** souligne que « depuis une dizaine d'années, les **anticorps monoclonaux** ont transformé le traitement des maladies inflammatoires. Ces traitements sont issus d'une autre façon d'envisager le contexte : au lieu de demander au système immunitaire de produire des anticorps, ces derniers sont produits de façon artificielle à l'aide de cellules de mammifères ou de bactéries. Le problème tient à ce que ces produits restent des agents étrangers et reconnus comme tels par le système immunitaire du patient, qui peut, au bout d'un certain temps, les rejeter. On observe alors chez les patients un échappement au traitement avec la perte du bénéfice thérapeutique. »

La technologie Kinoïde® présente une grande différence avec cette approche thérapeutique. Le Dr Vandepapelière précise qu'« avec l'approche des vaccins thérapeutiques, les anticorps produits sont issus du système du « soi », c'est-à-dire produits par le propre système immunitaire du patient. De plus, contrairement aux anticorps monoclonaux qui ne ciblent qu'une petite partie de la cytokine, encore appelée épitope, les anticorps produits par vaccination thérapeutique sont dits polyclonaux et vont cibler différentes parties de la cytokine, entraînant une meilleure efficacité à quantité égale. Ce sont là deux raisons qui font qu'avec les Kinoïdes® il y a moins de risque de développement de résistance et d'échappement. »

Enfin, autre avantage important pour les patients, les candidats-médicaments aujourd'hui développés par **Néovacs** ne nécessiteraient qu'une injection intramusculaire tous les 3 à 6 mois. Avec les anticorps monoclonaux, l'injection doit être réalisée soit toutes les 2 ou 4 semaines en sous-cutané, soit mensuellement (ou tous les 2 mois) par voie intraveineuse. Ainsi, comme le rappelle le Dr Vandepapelière, « *cela représente un énorme avantage en termes de maniabilité et de confort pour le patient, d'où un meilleur suivi du traitement et probablement un coût plus intéressant.* »

Néovacs développe 2 vaccins thérapeutiques issus de la technologie Kinoïde : le TNF-Kinoïde et l'IFN $\alpha$ -Kinoïde. Le TNF-Kinoïde est développé dans 2 indications :

- ✓ En phase II dans la maladie de Crohn, avec des résultats attendus au 2<sup>ème</sup> trimestre 2012. Les résultats de la Phase I/II sont très prometteurs, avec en particulier une efficacité très importante et prolongée ;
- ✓ En phase IIa dans la polyarthrite rhumatoïde. Les résultats sont présentés dans ce communiqué.

### **Quelques chiffres sur les anticorps monoclonaux**

- > Les anti-TNFs aujourd'hui disponibles représentaient 20 Mds\$ de ventes en 2010 :
  - Enbrel<sup>®</sup>, Remicade<sup>®</sup>, Humira<sup>®</sup>, Cimzia<sup>®</sup>
- > On assiste à un phénomène croissant de résistance à ces produits :
  - 50% de perte d'efficacité après 1 an de traitement ;
  - Traitement lourds et onéreux > 12 000€ /an en Europe ;
  - Il y a un besoin permanent de nouveaux traitements.

**Son ambition : devenir un acteur majeur dans les traitements des maladies auto-immunes graves et inflammatoires chroniques.**

**Interview de Guy-Charles Fanneau de La Horie, Directeur Général de Néovacs®**

---

**Dans les mois à venir, quelles sont les étapes attendues de votre développement clinique ?**

« Nous poursuivons le développement clinique de nos deux candidats-médicaments les plus avancés, à savoir le TNF-Kinoïde® et l'interféronalpha-Kinoïde®. Nous disposons de résultats finaux prometteurs de l'étude de phase I/II de l'interféronalpha-Kinoïde® dans le lupus et de ceux, définitifs, du TNF-Kinoïde® dans la polyarthrite rhumatoïde, que nous dévoilons ce matin.

Nous avons également finalisé le recrutement du dernier patient dans une étude de phase II randomisée en double aveugle contre placebo dans la maladie de Crohn (annonce faite le 15 décembre dernier). Les résultats, publiés en novembre dernier, de notre étude de Phase I/II dans le lupus ont mis en avant une puissante activité transcriptomique et pharmacologique du Kinoïde que nous espérons voir confirmer cliniquement dans l'étude de phase II que nous préparons. Le contexte nous est actuellement très favorable : les résultats obtenus dans la maladie de Crohn et ceux dans le lupus ont, en effet, eu un impact très fort auprès de la communauté scientifique et médicale. Les résultats que nous annonçons aujourd'hui dans la polyarthrite rhumatoïde renforcent notre confiance dans le fort potentiel de la technologie kinoïde.»



**Quelles sont les perspectives d'avenir de votre société ?**

« Notre société est une société de recherche et de développement et nos espoirs reposent aujourd'hui sur le TNF-Kinoïde® et l'interféron alpha-Kinoïde® dont les résultats obtenus jusque-là sont très positifs. Pour le moment, Néovacs® cherche à valider le concept d'immunothérapie active avec ces deux produits, dans le cadre de plusieurs études cliniques. Il est certain qu'avec notre plateforme technologique nous pourrions travailler au développement de nouveaux produits sur de nouvelles cibles autres que le TNF ou l'interféron alpha. Nous avons d'ailleurs déjà mené de nombreux travaux de recherche sur le VEGF chez l'animal dans la DMLA et différents types de cancer. Toutefois, pour le moment, nos ressources ne nous permettent pas d'avancer davantage en ce sens. L'objectif de notre société n'est pas de mener le développement de ces produits jusqu'à leur terme. Notre ambition est de trouver des partenaires pour nous aider à le faire. Une fois ce partenariat établi, nous reprendrons la recherche de nouveaux Kinoïdes® et continuerons d'avancer dans cette nouvelle génération de traitements fondée sur l'immunothérapie active. Nous sommes convaincus que c'est par cette démarche que nous pourrons offrir aux patients les solutions thérapeutiques de demain, en mettant à leur disposition des traitements plus efficaces, mieux tolérés et plus souples d'utilisation. »

## **Néovacs<sup>®</sup> : société leader dans les vaccins thérapeutiques pour le traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires**

---

**Néovacs<sup>®</sup>** est une société fondée en 1993 par le Professeur Daniel Zagury, immunologiste. Cette émanation de l'Université Pierre et Marie Curie est aujourd'hui le leader dans le domaine des **vaccins thérapeutiques (Immunothérapie active)** qui consiste à stimuler le système immunitaire des patients pour lutter contre une pathologie donnée.

L'équipe d'une vingtaine de personnes est très majoritairement (85 %) dédiée à l'effort de recherche et de développement cliniques et pharmaceutiques.

La société s'intéresse tout particulièrement aux traitements des **maladies auto-immunes** – maladies dues à une hyperactivité du système immunitaire qui détruit alors des tissus de l'organisme voire des organes vitaux.

L'ambition de **Néovacs<sup>®</sup>** : devenir un acteur majeur dans le traitement de ces maladies en développant, à partir d'une technologie tout à fait innovante, des vaccins thérapeutiques (immunothérapies actives ciblées).

**Néovacs<sup>®</sup>** concentre ses ressources dans la recherche et le développement de Kinoïdes<sup>®</sup>, candidats-médicaments conçus pour neutraliser des protéines anormalement produites (surexprimées) dans l'organisme.

La neutralisation est rendue possible par la simulation du propre système immunitaire des patients qui va, en présence de ces Kinoïdes, produire des anticorps dirigés contre la cytokine ciblée.

Grâce à cette technologie originale, protégée par 5 familles de brevets jusqu'en 2023 au moins, **Néovacs<sup>®</sup>** permet d'induire une réponse immunitaire en utilisant les propres capacités du système immunitaire des patients.

**Par cet engagement dans la recherche et le développement de vaccins thérapeutiques, Néovacs<sup>®</sup> affirme ainsi sa vocation de soigner et d'accompagner les patients dans leur traitement tout au long de leur vie, pour un meilleur résultat et une meilleure qualité de vie.**

## Dates clés

---

- **1993** : Création de **Néovacs**<sup>®</sup> par le Pr. Daniel Zagury.
- **2003** : Entrée au capital de Truffle Capital.
  - Début des études pré cliniques sur le TNF<sup>1</sup>-Kinoïde<sup>®</sup> dans la polyarthrite rhumatoïde.
- **2006** :
  - Publication des premiers résultats sur le TNF-Kinoïde<sup>®</sup> dans la prestigieuse revue internationale Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS).
  - Remise du prix Red Herring 100 Europe 2006 qui distingue les 100 premières entreprises technologiques privées de la région Europe, Moyen-Orient et Afrique.
- **2007** : Entrée au capital de Novartis Venture Fund et OTC Asset Management (OTC AM).
  - Publication d'un article sur le VEGF-Kinoïde<sup>®</sup> dans le PNAS.
- **2008** : Début des études cliniques chez l'homme avec le TNF-Kinoïde<sup>®</sup> : l'étude TNF-K-001, une étude de phase I/ II, est lancée chez des patients atteints de la maladie de Crohn.
- **2009** :
  - Mars : Le TNF-Kinoïde<sup>®</sup> est classé numéro un parmi les candidats médicaments les plus prometteurs entrés en phase II en 2008 selon une étude de Thomson Reuters.
  - Octobre : Publication dans le PNAS de résultats présentés au congrès de l'American College of Rheumatology (ACR) confirmant les promesses de l'IFN $\alpha$ -Kinoïde<sup>®</sup> comme approche thérapeutique pour le lupus.
  - Novembre : Présentation des premiers résultats cliniques avec le TNF-Kinoïde<sup>®</sup> au congrès GASTRO 2009 à Londres.
  - Décembre : Lancement d'une étude clinique de phase IIa, dont l'objectif principal est de déterminer le dosage optimal du TNF-Kinoïde<sup>®</sup> sur des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde.
- **2010** :
  - Décembre : La preuve du concept est établie pour le TNF-Kinoïde<sup>®</sup> dans la maladie de Crohn : **Néovacs**<sup>®</sup> publie les résultats positifs et encourageants de l'étude de phase I/II, TNF-K-001, dans la maladie de Crohn et démarre une phase II qui sera menée sur 66 patients.
  - Avril : Introduction en bourse de **Néovacs**<sup>®</sup> et augmentation de capital de 10 millions d'euros.
  - Le second candidat médicament de **Néovacs**<sup>®</sup>, l'IFN $\alpha$ -Kinoïde<sup>®</sup>, entre en essai clinique chez l'homme dans une étude de phase I/II, dans l'indication lupus.
- **2011** :
  - 25 février : Présentation des résultats de l'étude de phase I/II démontrant le potentiel du TNF-Kinoïde<sup>®</sup> dans le traitement de la maladie de Crohn, au congrès de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation).
  - 2 mai : Présentation au congrès américain de gastro-entérologie « Digestive Disease Week - DDW » des résultats de phase I/II du TNF-Kinoïde<sup>®</sup> dans le traitement de la maladie de Crohn.
  - 1 avril : Levée de fonds de 2,25 millions d'euros.
  - 8 avril : Présentation des résultats préliminaires de phase I/II avec l'IFN $\alpha$ -Kinoïde<sup>®</sup> dans le lupus lors du « 8<sup>th</sup> European lupus meeting » à Porto.
  - 17 mai : Modification du conseil d'administration avec la nomination d'Edmond Alphandéry, Président de CNP Assurances et ancien ministre de l'Economie, d'Arlene Morris, ancien CEO d'Affymax Inc. et de Patrick Valroff, ancien Directeur Général de Crédit Agricole CIB.
  - 10 juin : Présentation du poster sur les résultats préliminaires de l'étude de phase I/II avec l'IFN $\alpha$ -Kinoïde<sup>®</sup> dans l'indication du lupus, lors du 10<sup>ème</sup> congrès international de l'inflammation.
  - 13 et 24 juin : Augmentations de capital pour un montant total de 8 millions d'euros.

---

<sup>1</sup> TNF :Tumor Necrosis Factor

- 26 juillet : Annonce des résultats du dernier groupe de patients inclus dans l'étude de phase I/II avec l'IFN $\alpha$ -Kinoïde<sup>®</sup> dans le lupus.
- 26 octobre : Premiers résultats prometteurs de Phase IIa dans la Polyarthrite Rhumatoïde
- 8 novembre : Les résultats obtenus avec l'IFN $\alpha$ -Kinoïde<sup>®</sup> dans le lupus sont présentés en session plénière lors du prestigieux congrès annuel de rhumatologie, ACR, qui se déroule à Chicago
- 15 décembre : Fin du recrutement des patients pour l'étude de Phase II dans la maladie de Crohn.

## Modèle économique et données financières

---

La stratégie de **Néovacs<sup>®</sup>** est de développer des candidats-médicaments (vaccins thérapeutiques) issus de la technologie Kinoïde<sup>®</sup>, solidement brevetée. Le traitement des maladies inflammatoires chroniques constitue l'axe thérapeutique aujourd'hui privilégié par la société, laquelle a d'ores et déjà déposé de nombreux brevets dont 15 ont été accordés.

Le modèle économique de **Néovacs<sup>®</sup>** est de générer des revenus grâce à des accords de partenariat avec des acteurs ciblés de l'industrie pharmaceutique et biotechnologique sur les Kinoïdes<sup>®</sup> développés et de poursuivre ses travaux de R&D pour la mise au point de nouveaux Kinoïdes<sup>®</sup>, *ciblant de nouvelles cytokines validées à fort potentiel.*

Aujourd'hui **Néovacs<sup>®</sup>** concentre ses ressources sur deux Kinoïdes<sup>®</sup> visant des marchés très importants :

- le TNF-Kinoïde<sup>®</sup> : le marché ciblé est supérieur à 20 milliards de dollars (ventes des produits commercialisés en 2010)
- l'IFN $\alpha$ -Kinoïde<sup>®</sup> : le marché ciblé était estimé à plus de 3 milliards de dollars en 2010.

***Néovacs<sup>®</sup> a établi la « preuve du concept » pour ses deux candidats-médicaments, le TNF-Kinoïde<sup>®</sup>, dans le cadre d'une étude de phase I/II dans la maladie de Crohn et d'une étude de Phase IIa dans la polyarthrite rhumatoïde (résultats dévoilés aujourd'hui) et l'IFN $\alpha$ -Kinoïde grâce aux résultats de phase I/II dans le lupus. Il a ainsi été démontré qu'ils peuvent générer une réponse immunitaire bien tolérée, transitoire et potentiellement efficace.***

Cette stratégie a motivé l'introduction en bourse de la société en avril 2010 et Néovacs a ainsi levé 10 millions d'euros. Les principaux actionnaires de **Néovacs<sup>®</sup>**, Truffle Capital, Novartis Venture Fund, et OTC AM, ont alors réaffirmé leur engagement de souscription à l'augmentation de capital à hauteur de 2,5 millions d'euros. Puis en avril 2011, l'entreprise a mené une levée de fonds souscrite auprès de trois actionnaires historiques : Debioinnovation, filiale du groupe suisse Debiopharm, Truffle Capital et OTC AM, pour un montant total de 2,25 millions d'euros. Ont suivi deux augmentations de capital réservées à des investisseurs qualifiés, qui ont permis de lever 8 millions d'euros supplémentaires.

En 2011, **Néovacs<sup>®</sup>** a ainsi levé 10,25 millions d'euros auprès d'investisseurs qualifiés.

Aujourd'hui, **Néovacs<sup>®</sup>** a pour objectif de démontrer l'efficacité clinique de la technologie Kinoïde<sup>®</sup> en s'appuyant sur les résultats des études cliniques de phase II .

- Aujourd'hui, nous vous communiquons les résultats de phase II du TNF-Kinoïde dans la polyarthrite rhumatoïde,
- au second trimestre 2012, seront communiqués les résultats de phase II dans la maladie de Crohn également avec le TNF-Kinoïde,

- sur ce 1<sup>er</sup> semestre 2012, sera lancée l'étude de phase II avec l'interféron alpha dans l'indication lupus



## La technologie Kinoïde® : une stratégie thérapeutique innovante

### La vaccination thérapeutique, une approche thérapeutique unique issue d'une technologie innovante

Les cytokines sont des protéines naturelles qui agissent comme de véritables signaux de communication intercellulaire dans les réponses immunitaires et inflammatoires. Par les voies de signalisation qu'elles activent, les cytokines contribuent à réguler différentes fonctions au niveau de la cellule cible, provoquant son activation, sa prolifération, sa différenciation, sa survie ou encore sa mort...<sup>(1)</sup>

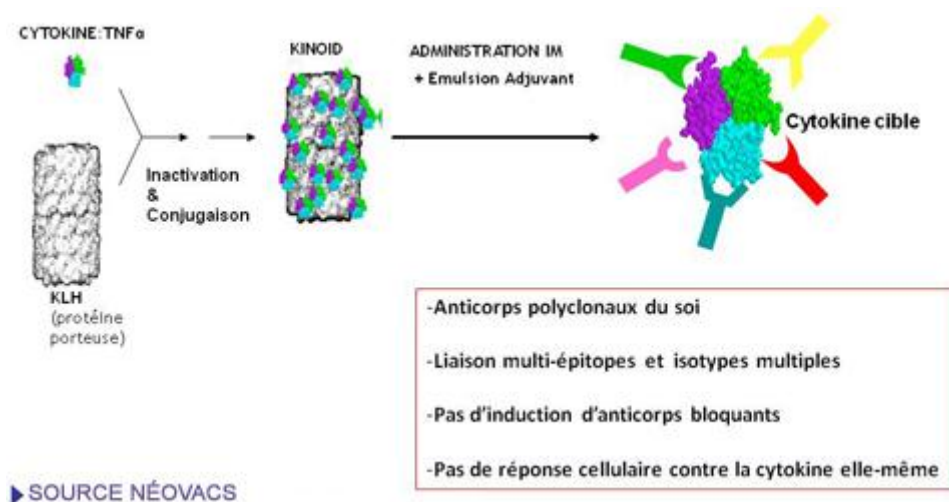
Il a été montré que des dysfonctionnements de la régulation des cytokines, notamment leur surexpression, contribuent à l'apparition et au développement de certaines maladies chroniques graves comme la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, le psoriasis, le lupus...<sup>(1)</sup>

Comme le précise le Docteur Pierre Vandepapelière, directeur du développement clinique de **Néovacs®**, « Dans son principe, la technologie Kinoïde® consiste à utiliser le système immunitaire du patient pour créer des anticorps qui vont neutraliser les cytokines ciblées qui, lorsqu'elles sont en excès, provoquent des effets délétères et peuvent ainsi participer à la genèse et/ou à la sévérité de maladies chroniques. »

En pratique, le Kinoïde® est obtenu par la combinaison d'une protéine porteuse, ici la protéine KLH (*Keyhole limpet hemocyanin*), avec la cytokine ciblée. (Cf Schéma 1)

Cette association permet de générer un complexe immunogène, c'est à dire capable de déclencher une réponse immunitaire chez le patient, apte à neutraliser un excès de cytokine **endogène**.<sup>(1)</sup> Utilisant le système immunitaire du patient, l'immunisation est dite « active ».

Schéma 1. La technologie Kinoïde®



Il en résulte une neutralisation très efficace de la cytokine surproduite ; l'efficacité de ces anticorps anti-cytokines a d'ailleurs été démontrée expérimentalement. <sup>(1)</sup>

Le Dr Vandepapelière souligne un autre avantage de cette stratégie : « avec les anticorps générés suite à l'administration du Kinoïde<sup>®</sup>, seule la cytokine-cible produite en excès est neutralisée, ce qui permet d'en préserver les fonctions physiologiques. »

## L'application de la technologie Kinoïde<sup>®</sup> dans les maladies auto-immunes et inflammatoires

---

**Néovacs**<sup>®</sup> développe actuellement 2 produits basés sur la technologie Kinoïde<sup>®</sup> : le TNF-Kinoïde<sup>®</sup> et l'IFN $\alpha$ -Kinoïde<sup>®</sup>. Ces deux candidats-médicaments visent à neutraliser 2 cytokines, respectivement, le TNF-alpha (Tumor Necrosis Factor alpha), et l'IFN-alpha (interféron-alpha). Il a été démontré que la dysrégulation de ces 2 cytokines entraîne l'apparition, le développement ou l'aggravation de pathologies auto-immunes et inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn - ces deux maladies impliquant la cytokine TNF, ou encore le lupus érythémateux disséminé, maladie impliquant la cytokine IFN $\alpha$ .

Cette approche d'immunisation active suscite d'ores et déjà un grand intérêt de la part de nombreux cliniciens. Elle a reçu plusieurs validations scientifiques, dont plusieurs publications dans le fameux *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA (PNAS)* et dans « *Annals of Rheumatic Diseases* », de même elle a été plusieurs fois sélectionnée pour faire l'objet de présentations orales dans des congrès scientifiques internationaux.

Au total, le Dr Vandepapelière considère que « cette technologie devrait permettre aux patients de disposer d'un traitement bien toléré, plus efficace à moyen et long terme, car produisant moins de résistance dans le temps, et plus souple dans son administration, qualité importante dans la prise en charge d'une pathologie chronique. »

## Les résultats cliniques des candidats-médicaments en développement

---

- **Dans la maladie de Crohn**, le TNF-Kinoïde<sup>®</sup> dispose, depuis 2010, des résultats très positifs de sa phase clinique I/II (Cf encadré 1). Ils ont en effet confirmé son bon profil de sécurité chez tous les patients traités, son immunogénicité et une efficacité clinique prometteuse avec l'obtention d'une rémission clinique (absence de symptômes) chez presque la moitié des patients.

Comme le précise le Dr Vandepapelière, « cette étude, qui a inclus 21 patients, a permis de montrer quatre éléments importants :

- Le premier est la sécurité d'emploi de ce premier candidat-médicament. Le produit a été très bien toléré, ne présentant notamment aucune réaction au site d'injection. Il n'a pas non plus été observé de problèmes d'infections sévères. Enfin il n'y a pas eu de sortie de l'étude pour effet secondaire. Au total, cela a permis de conclure à la bonne tolérance du produit.
- Le second point est que, pour la 1<sup>ère</sup> fois, il a été montré que le TNF-Kinoïde<sup>®</sup>, pouvait induire, chez la plupart des patients, la production d'anticorps contre des cytokines du soi, résultat que d'autres sociétés avaient essayé d'obtenir sans succès.

- *Le 3<sup>ème</sup> résultat important est qu'il a été observé des améliorations des scores caractérisant le grade de la maladie, comme notamment le CDAI (Crohn Disease Activity Index). Ainsi, dans les 2 groupes de patients testés avec les 2 doses les plus importantes de TNF-Kinoïde®, de très bonnes réponses cliniques ont été observées ; la moitié des patients était en rémission clinique dès la semaine 4 et cet effet persistait 6 mois après la dernière injection.*
- *Enfin, il a également été mesuré une diminution de certains biomarqueurs de l'activité de la maladie, traduisant de façon objective une réduction du degré d'inflammation de l'intestin ; ces résultats biologiques venant confirmer les bons résultats cliniques observés. »*

Une étude clinique internationale de phase II avec le TNF-Kinoïde® dans la maladie de Crohn a terminé le recrutement de son dernier patient le 15 décembre 2011 sous l'égide du Pr. Colombel. L'objectif principal de cette phase est d'évaluer l'efficacité du TNF-Kinoïde® Kinoïde versus placebo chez des patients atteints de la maladie de Crohn et devenus résistants à un traitement anti-TNF. Une cinquantaine de centres est prévue pour l'Europe. Les résultats de cette phase sont prévus pour le 2<sup>ème</sup> trimestre 2012.

- **Dans la polyarthrite rhumatoïde**, dont nous dévoilons les résultats définitif aujourd'hui (5 janvier 2012), *l'objectif de cette étude est de déterminer les doses et modalités d'administration qui seront testées ensuite au cours d'une étude de phase IIb.*

Concernant les deux études de phase II menées avec le TNF-Kinoïde®, dans la maladie de Crohn et dans la polyarthrite rhumatoïde, le Dr Vandepapelière rappelle que *« les patients recrutés sont des patients qui ont été traités avec des médicaments anti-TNFα et qui ont échappé à ces traitements. Il s'agit là d'une population très importante qui a peu d'options thérapeutiques à sa disposition. C'est notre cœur de cible. Leur nombre va croissant : les données recueillies (auprès de la base de données britannique DataMonitor), indiquent aujourd'hui qu'un patient sur deux doit changer de traitement suite à la perte d'efficacité d'un premier traitement reçu. »*

**Dans le lupus** aussi appelé lupus érythémateux disséminé, l'IFNα-Kinoïde®, l'étude de phase I/II, s'est terminée avec succès (novembre 2011). L'analyse complète des résultats définitifs très encourageants a été présentée le 8 novembre 2011, dans le cadre du prestigieux congrès américain de rhumatologie ACR.

Au sujet de cet essai, le Dr Vandepapelière souligne que *« les résultats observés peuvent déjà être qualifiés de hautement intéressants. Là encore la sécurité d'emploi du produit a été confirmée et il a été de nouveau mis en évidence une bonne réponse immunitaire chez tous les patients puisque chacun a produit des anticorps. De plus, dans cet essai, des globules blancs des patients ont été collectés à différents moments de l'étude et le matériel génétique en a été extrait. Les résultats obtenus ont montré que le traitement induisait une neutralisation de la signature génétique liée à la maladie.*

Concernant cette fois les perspectives d'avenir pour l'IFNα-Kinoïde®, le Dr Vandepapelière précise : *« Après cette première étude, il nous restera à confirmer que l'activité génomique - observée au niveau génétique - se traduit bien par une activité clinique. Ceci fera l'objet de l'étude suivante. »*

## BIBLIOGRAPHIE

Bensussan A *et al.* Les Kinoïdes, une nouvelle génération de vaccins thérapeutiques. MEDECINE/SCIENCES 2008; 24 : 306-13.

Mathian A. *et al.* Active immunisation of human interferon  $\alpha$  transgenic mice with a human interferon  $\alpha$  Kinoid induces antibodies that neutralise interferon  $\alpha$  in sera from patients with systemic lupus erythematosus. Annal rheumatic disease 2011 ; 70 : 1138-43.

### Encadré 1. Les différentes phases des essais cliniques

- **Phase pré-clinique** : étude de la molécule sur l'animal, qui permet de déterminer la dose maximale utilisable chez l'homme.
- **Étude de phase I** : 1<sup>ers</sup> essais d'un médicament chez l'homme avec pour objectif d'évaluer la tolérance en fonction de la dose et de réaliser les premières études de pharmacocinétique. Les essais incluent à cette phase un petit nombre de sujets volontaires, le plus souvent sains et l'exposition au médicament est courte.
- **Étude de phase II** : elle consiste à déterminer la dose optimale du médicament et ses éventuels effets secondaires. Elle est subdivisée en deux phases : les phases IIa et IIb.
  - la phase IIa estime l'efficacité de la molécule sur un nombre limité (de 100 à 200) de malades,
  - la phase IIb détermine la dose thérapeutique de la molécule sur une plus grande échelle (de 100 à plus de 300 malades).

---

## Polyarthrite rhumatoïde : l'apport du TNF-Kinoïde®

---

Véritable enjeu de santé publique, la polyarthrite rhumatoïde est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus important par sa fréquence et sa gravité avec entre 0,3% et 1% de la population mondiale affectée et plus de 7 millions de personnes touchées rien que dans les 7 principaux pays industrialisés (source : Datamonitor 2009). Les dernières années, le nombre de personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde a augmenté régulièrement en raison du vieillissement de la population. La maladie frappe surtout les extrémités des membres (mains, pieds) et le cou mais aussi les grosses articulations : genoux, chevilles, poignets, épaules, hanches, coudes. La maladie est caractérisée par des douleurs articulaires associées à un enraidissement matinal et un gonflement des articulations lié à un épanchement articulaire, appelé synovite. En l'absence de traitement efficace, elle peut évoluer vers des formes très sévères pouvant altérer grandement la qualité de vie et être à l'origine de **lourds handicaps**.

Relevant du domaine de l'immunothérapie passive, les traitements actuels existants, à base d'anticorps monoclonaux, perdent de leur efficacité au cours du temps et il n'existe ainsi à ce jour aucune solution de traitement durable de la polyarthrite rhumatoïde.

Compte tenu du rôle central joué par le **TNF $\alpha$**  dans l'apparition et la sévérité de la maladie,<sup>(2)</sup> la mise à disposition du corps médical des **inhibiteurs du TNF $\alpha$**  a fait grandement évoluer la stratégie thérapeutique. Cependant, **ces traitements montrent des limites : un quart des patients ne serait d'emblée pas répondeurs** et lorsque ces inhibiteurs de TNF $\alpha$  sont utilisés sur le long terme, une **résistance à ces traitements** peut être observée, se traduisant par une **baisse de leur efficacité au fil du temps**.

Dans ce contexte, la technologie Kinoïde® du laboratoire **Néovacs®**, apporte une **réponse prometteuse** : son candidat-médicament **le TNF-Kinoïde®** va faire fabriquer par l'organisme du patient lui-même des auto-anticorps dirigés contre le TNF $\alpha$  surexprimé, c'est-à-dire produit en excès. Par ailleurs, son utilisation, qui consiste en seulement **3 ou 4 doses par voie intramusculaire par an**, constituerait un **atout-clé** pour les patients.

Les résultats cliniques dévoilés confirment l'innocuité et l'efficacité clinique prometteuse du traitement.

### La polyarthrite rhumatoïde : une pathologie inflammatoire chronique grave et handicapante

---

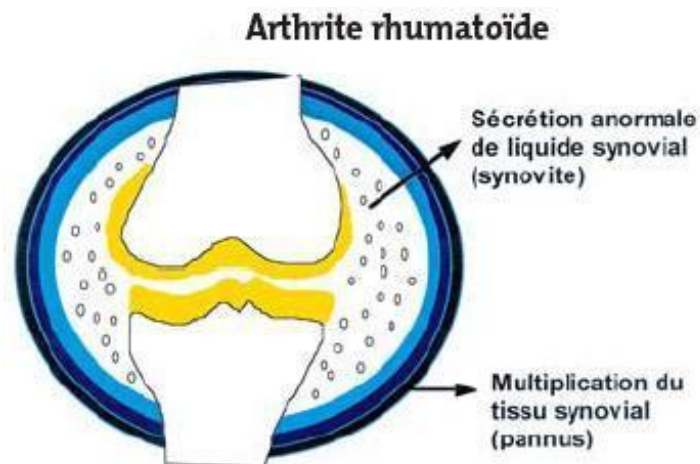
#### Définition

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique dans lequel, pour une raison inconnue, l'organisme ne reconnaît plus l'un des éléments de l'articulation comme étant sien et réagit contre lui : on parle alors de réaction auto-immune.

Comme le souligne le Pr. Boissier, chef du service de rhumatologie du CHU Avicenne à Bobigny, « *cette maladie est assez énigmatique, à la fois auto-immune et inflammatoire, sans que l'on n'en connaisse pour le moment l'origine* ».

La maladie est caractérisée par des douleurs articulaires associées à un enraidissement matinal et un gonflement des articulations lié à un épanchement articulaire, appelé synovite.<sup>(1)</sup>

La synovite se caractérise par une prolifération anormale des cellules de la membrane qui entoure l'articulation, encore appelée membrane synoviale. Cette situation est responsable d'un épaissement de cette membrane, on parle alors de pannus synovial.



Si les synovites sont responsables de douleurs et de gonflements des articulations, le pannus est, pour sa part, responsable de lésions des os, du cartilage, des tendons au niveau des articulations et dans leur voisinage.

Le Pr. Boissier précise : « *On sait simplement qu'à un moment donné, la polyarthrite rhumatoïde passe par la surexpression de certains médiateurs, notamment des **médiateurs de l'inflammation chronique** ; le tout conduisant les cellules du cartilage et de l'os à avoir un comportement très pathologique. Parmi ces médiateurs, le TNF $\alpha$  semble être le plus impliqué.* » Le TNF $\alpha$  est une molécule pro-inflammatoire, encore appelée cytokine, produite par différents types de cellules. Il joue un rôle **pathogène** très important. Au niveau des articulations, il est ainsi retrouvé en excès et serait responsable de la mise en jeu de processus inflammatoires aboutissant à une destruction du cartilage.<sup>(2)</sup> « *Le TNF $\alpha$  est présent dans le **sérum** des patients atteints de PR. Il est surexprimé dans les articulations, notamment dans le tissu synovial à des taux suffisants pour entraîner des dégâts pathologiques.* »

En l'absence de prise en charge, l'évolution de cette affection se fait par poussées et est à l'origine de déformations progressives, puis de destructions articulaires, entraînant une perte de fonction pouvant aller jusqu'au handicap.<sup>(1)</sup> « *Il faut rappeler que la polyarthrite est une maladie grave. Dans le cas d'une PR active, le pronostic vital du patient est comparable à celui d'un patient venant de subir un infarctus tritonculaire\* ! La polyarthrite est donc bien une maladie mortelle quand elle est déséquilibrée et les patients meurent souvent d'accidents cardiaques et cérébraux. Le risque de faire un infarctus ou un AVC est ainsi considérablement augmenté chez ces patients* ».

## Diagnostic et prise en charge actuelle

Le diagnostic de la maladie, qui survient généralement autour de 40 ans, repose sur un faisceau d'arguments, aucun n'étant spécifique.

Le Pr. Boissier précise que : « pour confirmer le diagnostic de la maladie, on utilise les critères diagnostiques de l'EULAR/ACR (Cf encadré 1), et des tests diagnostiques mesurant la présence, lors de dosages sanguins, de certains anticorps comme le facteur rhumatoïde (FR) ou les anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA). »

Une fois le diagnostic posé, l'objectif principal est la mise en route d'un traitement destiné à contrôler l'activité de la maladie, à réduire la douleur, à prévenir et contrôler les destructions articulaires, à prévenir la perte de fonction dans les activités quotidiennes et au travail et à optimiser la qualité de vie.<sup>(1)</sup>

Le Pr. Boissier revient sur la stratégie thérapeutique de la prise en charge de la PR aujourd'hui et explique qu' « après la confirmation du diagnostic, l'intérêt est de pouvoir mettre en route, de façon immédiate, un traitement de fond qui repose en premier lieu sur le méthotrexate (plus rarement la salazopyrine ou le leflunomide). Les sels d'or sont aujourd'hui quasiment abandonnés et l'hydroxychloroquine est reconnue peu efficace dans les formes actives. En cas d'inefficacité de cette première ligne de traitement, le recours à un **traitement ciblé** ou une **biothérapie** est alors envisagé. La corticothérapie est d'une grande efficacité symptomatique et des gestes locaux comme des injections articulaires de corticoïdes sont indispensables en cas d'arthrite persistante. La chirurgie est parfois nécessaire. »

Au sujet des biothérapies, Le Pr. Boissier souligne d'ailleurs que « leur rapport bénéfice/risque est extrêmement favorable, et qu'il y a très peu d'accidents ! Il y a cependant quelques cas d'infections et surtout le problème de tuberculose qui peut apparaître avec ces traitements. » Il souligne cependant que « ce sont des traitements extrêmement coûteux et que leur recours doit être bien justifié. »

### Encadré 1. Critères diagnostiques de l'EULAR/ACR (2009). (4)

Devant une polyarthrite débutante avec des radiographies normales et en l'absence d'un diagnostic d'une autre maladie, on établit le score suivant :

#### 1. Critères cliniques : type et nombre d'articulations atteintes

1 articulation moyenne ou grosse :	0 point
2-10 articulations moyennes ou grosses	1 point
1-3 petites articulations	2 points
4-10 petites articulations	3 points
>10 articulations (au moins 1 petite articulations)	5 points

#### 2. Durée des symptômes

<6 semaines	0 point
>6 semaines	1 point

#### 3. Auto-immunité :

Ni FR* ni ACPA*	0 point
Au moins un test faiblement positif	2 points
Au moins un test fortement positif	3 points

#### 4. Inflammation

Ni CRP ni VS* élevée	0 point
CRP* ou VS élevée	1 point

Le diagnostic de PR est posé si le score est  $\geq 6$ .

\*FR : facteur rhumatoïde ; ACPA : anticorps anti-protéines citrullinées ; VS : vitesse de sédimentation ; CRP : protéine C réactive

**Madame Marie-France M., retraitée, dont la polyarthrite rhumatoïde a été diagnostiquée il y a 30 ans, nous parle de sa maladie.**

*« Les premiers symptômes de ma maladie sont apparus alors que j'avais une trentaine d'années. Deux ans plus tard, mes mains ont commencé à gonfler et mon médecin m'a alors fait passer différents tests. C'est là que le diagnostic a été posé. A l'époque, il n'y avait que les sels d'or, c'est donc le traitement qui m'a été prescrit pendant une dizaine d'années jusqu'à ce que l'apparition d'effets secondaires obligent mon médecin à changer de traitement. J'avais alors énormément et très régulièrement des poussées de la maladie, qui ont provoqué des déformations, notamment au niveau des pieds et des mains. Il m'a alors été prescrit de la cortisone à fortes doses et j'ai participé à différents protocoles qui malheureusement n'ont rien donné. Pour supporter les effets secondaires de la cortisone, j'avais une alimentation strictement sans sel, sans œufs, sans lait... Malgré tout elle a provoqué une sécheresse oculaire. Aujourd'hui j'en prends toujours, mais à toute petite dose. Compte tenu des déformations des mains, j'ai eu des infiltrations, un peu trop d'ailleurs puisque j'ai 3 tendons de la main droite qui ont cassé ; j'ai également été opérée des pieds pour essayer d'avoir un confort au niveau de la marche. Heureusement pour moi j'avais un travail de bureau et un employeur compréhensif. Pourtant, il est progressivement devenu difficile de conduire ma voiture, puisque j'ai aussi été opérée des cervicales. A cette période, j'ai dû passer en mi-temps thérapeutique. Il m'a ensuite été prescrit une biothérapie par voie sous cutanée, mais qu'il a fallu arrêter à la suite de l'apparition d'un érysipèle ; depuis juillet 2005 je suis sous anti- TNF en perfusion, à l'hôpital et pour moi c'est miraculeux ! Je suis redevenue indépendante... pratiquement, je reconduis, je remarche. Mais il y a toujours des dégâts au niveau des articulations, c'est-à-dire que ma main droite est inutilisable : je ne peux plus tenir des couverts, ni couper ma viande, j'ai les épaules qui sont très abimées, je ne peux donc plus lever les bras et je me coiffe difficilement, au total, j'en suis quand même à 12 opérations : aux mains, aux pieds, aux coudes !... Mais malgré tout, je suis plus indépendante, je revis.*

*Comme je suis à la retraite maintenant, ça ne me pose pas trop de difficultés d'aller une journée à l'hôpital, mais à chaque fois il y a quand même de l'appréhension : le fait de rester branchée pendant 3 heures et c'est toujours compliqué de trouver une bonne veine.*

*Il y a quelques temps j'ai trouvé que mon traitement était moins efficace, donc depuis le début de cette année, mon médecin a augmenté les doses et il a rapproché les perfusions : toutes les 7 semaines au lieu de toutes les 8 semaines.*

*J'étais inquiète que mon traitement perde de son efficacité mais mon médecin m'a rassurée sur le fait qu'aujourd'hui il y avait d'autres traitements. J'attends beaucoup de ces traitements même si pour le moment mon traitement actuel est encore efficace et ce d'autant que j'ai une nièce de 23 ans qui elle aussi est atteinte par la maladie. Forcément je me pose des questions sur l'avenir et pour moi la priorité est vraiment de pouvoir rester autonome.*

## **L'apport des Kinoïdes® dans la pathologie**

---

### **L'intérêt des Kinoïdes® et de l'immunisation active anti-cytokine dans la physiopathologie de la maladie**

L'apparition des inhibiteurs de TNF $\alpha$  a eu une portée énorme dans la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde. Cependant, ces traitements ont montré certaines limites notamment dans leur utilisation au long cours. Il reste donc un besoin médical substantiel.

En effet, comme le rappelle le Pr. Boissier, « trois quarts des patients sont répondeurs aux traitements et un quart est non répondeur. Par ailleurs, on observe seulement un quart de rémission. Ce qui donne donc 25 % de non répondeurs, 50 % de répondeurs partiels et 25 % de rémission. Et c'est

*pareil pour tous les traitements ciblés... ».* Cette situation illustre bien le fait qu'il reste aujourd'hui encore, malgré l'existence des biothérapies ciblées dont l'efficacité est largement reconnue, un besoin clair d'options thérapeutiques permettant d'apporter une réponse aux patients non répondeurs.

Le Pr Boissier revient sur une autre limite de ces traitements en rappelant qu' « *il a été montré que, pour un certain nombre de patients, le traitement anti-TNF $\alpha$  s'accompagnait d'abord d'une certaine amélioration clinique puis, dans un second temps, d'un épuisement de cette amélioration... ».*

Il poursuit en expliquant que des travaux ont montré que « *l'inefficacité du traitement tient alors à l'apparition d'une résistance à l'effet du médicament liée à la production par l'organisme d'anticorps anti-médicament (encore appelés ADA, ou Anti Drugs Antibodies).* »

Dans ce contexte, la technologie Kinoïde<sup>®</sup>, avec le TNF-Kinoïde<sup>®</sup>, apporte une réponse prometteuse palliant les limites des biothérapies ciblées et notamment des traitements anti-TNF $\alpha$ .

En effet, comme le confirme le Pr. Boissier, « *Dans ces situations d'épuisement, le traitement anti-TNF $\alpha$  a d'abord été efficace. La stratégie idéale consiste bien à faire fabriquer par l'organisme du patient lui-même des **auto-anticorps** dirigés contre le TNF $\alpha$ . Il s'agit en fait du principe d'une vaccination anti-TNF $\alpha$ .* »



Par ailleurs, et à l'opposé des anticorps monoclonaux qui doivent être injectés toutes les semaines, voire être administrés en perfusion, le traitement par TNF-Kinoïde<sup>®</sup> consiste en seulement 3 ou 4 doses par voie intramusculaire par an, atout-clé pour la tolérance et le suivi du traitement.

## **Présentation des résultats d'études cliniques dans la pathologie et mise en exergue des perspectives à venir**

Sujet du petit déjeuner d'aujourd'hui.

Rappel : en août 2011, **Néovacs<sup>®</sup>** a annoncé la fin du recrutement de 40 patients en France, Argentine, Belgique, Bulgarie, Chili, Croatie et Roumanie. Les résultats préliminaires obtenus avec les deux premières doses ont été communiqués en octobre 2011 et les résultats aujourd'hui !

## **BIBLIOGRAPHIE**

---

1. HAS. Polyarthrite Rhumatoïde : diagnostic et prise en charge initiale. Septembre 2007.
2. COFER (collège français des enseignants en rhumatologie). Polyarthrite rhumatoïde. Item121, accessible à l'adresse : [http://cofer.univ-lille2.fr/2eme\\_cycle/items/PDF/item\\_121.pdf](http://cofer.univ-lille2.fr/2eme_cycle/items/PDF/item_121.pdf), accédé le 03 08 11.
3. Vidal Recos. L'essentiel sur les recommandations thérapeutiques. Reco « ala polyarthrite », accessible à l'adresse : [http://vidalrecos.fr/pages/index.php?url=login&idfiche=1481&titre=Polyarthrite\\_rhumatoïde](http://vidalrecos.fr/pages/index.php?url=login&idfiche=1481&titre=Polyarthrite_rhumatoïde), accédé le 03 08 11.
4. Saraux A et al. les critères de classification et/ou de prédiction de la polyarthrite rhumatoïde. Revu Rhum monographies 2010;77:12-16.

## Glossaire

### Anticorps :

Protéine utilisée par le système immunitaire pour détecter et neutraliser des agents pathogènes de manière spécifique.

### Anticorps monoclonaux :

Anticorps monospécifiques, issus initialement de clonage cellulaire, ne reconnaissant qu'un seul type d'épitope sur un antigène donné.

### Anticorps polyclonaux :

Mélange d'anticorps reconnaissant différents épitopes sur un antigène donné.

### Antigène :

Macromolécule naturelle ou synthétique, reconnue par des anticorps ou des cellules du système immunitaire et capable d'engendrer une réponse immunitaire.

### Antipaludéens :

Traitements destinés à prévenir ou à traiter le paludisme, synonyme : antimalariques.

### Arthrite :

Maladie inflammatoire des articulations.

### Auto anticorps :

Anticorps produit dans le cadre de maladies auto-immunes qui entre en réaction spécifiquement avec une autre partie de l'organisme du sujet qui l'a fabriqué.

### Biothérapie :

Traitement utilisant des produits issus de d'organismes vivants ou d'animaux dans le but de traiter des pathologies.

### Cytokine :

Protéine assurant la communication intercellulaire et orchestrant les réponses immunitaires, inflammatoires. Ce sont les acteurs-clés de la régulation du système immunitaire.

### Endogène :

Ce dit d'un produit généré à l'intérieur d'un système, ici à l'intérieur du corps humain.

### Epitope :

Partie de la molécule d'un antigène qui a la propriété de se combiner avec l'anticorps spécifique correspondant.

### Immunogène :

Ce dit d'une substance dotée du pouvoir de provoquer une réaction immunitaire.

### Immunomodulateurs :

Traitements visant à réguler l'activité du système immunitaire.

### Immunosuppresseurs :

Traitements visant à inhiber ou prévenir l'activité du système immunitaire.

### Interferons (IFN) :

Famille de protéines jouant un rôle important dans la défense contre les virus, les bactéries et les parasites.

### Kinoïde® :

Candidat médicament immunogène développé par Néovacs® à base d'une cytokine inactivée qui déclenche la production d'anticorps polyclonaux neutralisants dirigés contre des cytokines anormalement produites dans les tissus pathologiques.

### Maladie auto-immune:

Due à une hyperactivité du système immunitaire à l'encontre de substances ou de tissus qui sont normalement présents dans l'organisme.

### Médiateurs de l'inflammation :

Molécules participant ou impliquées dans le processus inflammatoire.

### Pathogène :

Qui est à l'origine d'une maladie.

**Rash :**

Eruption cutanée transitoire.

**Sérum :**

Partie liquide du sang, débarrassée de ses cellules et des protéines de coagulation.

**Symptôme clinique :**

Signe évoquant une maladie.

**Traitement ciblé :**

Traitement agissant sur des molécules spécifiques impliquées dans la maladie.

**Traitements cytostatiques :**

Traitements qui freinent la croissance cellulaire en bloquant des facteurs de croissance.

**Tumor Necrosis Factor alpha (TNF $\alpha$ ) :**

Protéine importante dans la défense contre les bactéries et les tumeurs.

**Tumor Necrosis Factor (TNF) :**

Protéine essentielle impliquée dans la défense contre les bactéries et les tumeurs.