Cerenis™
THERAPEUTICS

TOULOUSE, France et ANN ARBOR, Michigan, le 3 septembre 2014 - Cerenis Therapeutics, société biopharmaceutique, développant le CER-001, un mimétique de pré-B eta HDL comprenant l'apolipoprotéine A-I naturelle (apoA-I), pour le traitement des maladies cardiovasculaires, annonce aujourd'hui l'obtention de deux désignations de médicament orphelin par l'Agence Européenne des Médicaments (AEM), pour CER-001 dans le traitement des patients présentant des défauts génétiques rares de la synthèse ou la maturation des HDL, la déficience en ApoA-I et

la déficience en
ATP-binding cassette A1 -
ABCA
-
1
.

Les déficiences héréditaires des gènes de l'apoA-I ou de l'ABCA-1 sous leurs formes homozygotes ou hétérozygotes
peuvent engendrer de façon dominante
l'
HypoAlphalipoprotéinémie
Familiale Primaire
(HAFP), un
syndro
me
rare
d'absence ou
de déficit sévère de
particules
HDL
dans la circulation.
L
a diminution
de la synthèse
,
l'inaptitude à
la
maturation
ou
la
destruction prématurée
des particules HDL
,
compromettent
la voie du transport inverse des lipides (Reverse Lipid Transport ou RLT), la seule voie naturelle pour l'élimination du cholest

é
rol
.
Il
s'accumule alors rapidement dans l'organisme de ces patients
,
en particulier dans la paroi vasculaire entrainant une
athérosclérose accélérée
et
des
évènements
cardiovasculaires prématurés.

Le Dr John P. Kastelein, du Département de Médecine Vasculaire du Centre Académique de Médecine d'Amst
erdam
(AMC)
,
déclare
: «
Ces patients accumulent le
cholestérol
en particulier
dans la paroi vasculaire malgré des taux de LDL-chol (
«
mauvais
cholestérol
»
)
essentiellement
normaux
ou malgré un traitement hypolipidémiant optimisé à base de statines. Le mécanisme d'action des statines ne cible pas la physiopathologie des patients atteints d'
hypoalphalipoprotéinémie
familiale primaire, en conséquence le bénéfice résultant du traitement aux statines sera
,
au mieux
,
indirect et incomplet. A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement disponible qui puisse

directement restaurer des taux sanguins normaux de HDL ou un taux normal d'
a
polipoprotéine A-I.
E
n
dépit
de recevoir
les meilleurs traitements hypolipid
é
miants, beaucoup de patients ont un risque extrêmement élevé et persistant de souffrir d'un accident cardiovasculaire délétère
ou
d'une mort prématurée, soulignant le grand besoin de nouveaux traitements médicaux pour
l
es patients atteints de ces maladies rares.
La d
é
signation de m
é
dicament orphelin
ouvre la voie qui
permettr
ait
à
CER-001
de devenir
une nouvelle stratégie thérapeutique
en addition
des
traitements hypolipidémiant
s
existants pour adresser ce risque élevé.
»

Les données sur le mécanisme d'action soutenant la demande de désignation de médicament

orphelin o
nt
été
obtenue
s
dans SAMBA,
une
étude clinique de
P
hase II
sur l'
efficacité
et
la
s
û
reté
du CER-001
chez les patients souffrant de
HA
FP
. L
es résultats
cliniques
ont été présentés
en
j
uin 2014 à Madrid,
lors du
congrès
de l'European
Atherosclerosis
Society.
Les résultats de cette étude ont démontré que le CER-001 permettait de reconstituer la voie endogène d
u
transport inverse
des lipides
chez les individus souffrant
de défauts dans la voie métabolique naturelle des HDL
et
qu
'il facilitait
l'élimination
du cholestérol
.

Plus important encore, un traitement de 1 mois comportant 9 doses de CER-001, en addition à un traitement hypolipidémiant optimisé, résulte en une diminution statistiquement significative de l'aire moyenne de l'artère carotidienne (Mean Vessel Wall Area), mesurée par Imagerie par Résonance Magnétique (3T-MRI). Le traitement par CER-001 a été bien toléré par les patients.

Le Dr Erik S.G. Stroes, Professeur de Médecine, et Directeur du Département de Médecine V

asculaire
du
C
entre
Académique de Médecine
d'
Amsterdam
(AMC)
en Hollande,
et responsable
principal
des essais cliniques
de l'étude
SAMBA, déclare
:
«
N
ous avons observé que le CER-001 stimulait l'élimination du cholestérol
,
en
agissant sur toutes
les étapes clés du trans
port inverse
des lipides
,
ce qui
se traduisai
t par
une
augmentation d
e
cholestérol dans les selles. Plus important encore,
l'augmentation croissante de l'élimination des lipides est accompagnée d'une
réduction significative
des dimensions de la paroi vasculaire
d'artères
ath
é
roscl
é
rotiques
chez
les patients atteints de défauts génétiques
entrainant de
faible
s

taux de HDL
.
Ceci est aussi
cohérent
avec la réduction des dimensions de la paroi vasculaire observ
ée
chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie
familiale
après
une
perfusion de CER-001
tous les quinze jours durant
24 semaines dans l'
étude
clinique MODE
. Les résultats de
ce
s
étude
s
soutiennent
l'utilisation
future de CER-001
par administration chronique en vue de réduire les risques cardiovasculaires élevés chez les patients ayant un taux faible de HDL et
ne bénéficiant pas
de traitement efficace.
»

Le Dr John F. Paolini, Cardiologue, Responsable de la Recherche et du Développement Clinique chez Cerenis, souligne : « CER-001 a aujourd'hui
démontré
un b
é
n
é
fice dans les
é
tudes cliniques de phase II

chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires
accélérées
ou
aggravées
engendrées par
des défauts
génétiques
au
x
deux
extrémités
du spectre
de l'homéostas
i
e du cholestérol.
La
démonstration de l'innocuité
de CER-001
a été
observée dans toutes les
études réalisées
à ce jour
.
»

Le Dr Jean-Louis Dasseux, MBA, Directeur Général de Cerenis, conclut : «CER-001 a le potentiel de démontrer sa valeur thérapeutique
non seulement
pour le traitement
de maladies rare
s
comme l'HA
F
P
, pour laquelle il n'existe pas d'autres options thérapeutiques mais aussi
pour le traitement de populations plus large
s
tel
le que celle des

patients atteints de syndrome coronarien aigu
.
Ces deux
désignation
s
de médicament
orphel
in
accordées par l'EMA valide notre approche, nous permettra
d'accélérer le développement du CER-001
et
offrira
aux patients une nouvelle option de traitement.
»

A propos de Cerenis

Cerenis Therapeutics est une société biopharmaceutique internationale dédiée à la découverte et au développement de thérapies nouvelles HDL pour le traitement des maladies cardiovasculaires et métaboliques. Le HDL est le principal médiateur du transport inverse du cholestérol, voie par laquelle l'excès de cholestérol est transporté des artères vers le foie pour élimination par les voies naturelles. Cerenis développe un portefeuille de thérapies HDL, incluant des mimétiques des HDL pour promouvoir la régression rapide de la plaque d'athérome chez les patients à risque élevé et des molécules augmentant la concentration des HDL chez les patients qui en ont peu.

Depuis sa création en 2005, la société a levé 117 millions d'euros en fonds propres auprès

d'investisseurs prestigieux comme Sofinnova Partners, HealthCap, Alta Partners, EDF Ventures, DAIWA Corporate Investment, TVM Capital, Orbimed, IRDI/IXO Private Equity et Bpifrance. Cerenis bénéficie aussi du soutien d'Oséo, qui a versé 10,7 millions d'euros pour contribuer au financement du développement de CER-001.

A propos du CER-001

CER-001 est un complexe formé à partir d'apolipoprotéine A-I humaine recombinante, la principale protéine constituant le HDL, et de phospholipides naturels chargés. CER-001 a été conçu afin d'imiter la structure et les fonctions des HDL naturelles naissantes, les particules pré-Beta HDL, aussi appelées « bon cholestérol ». Le mécanisme d'action de CER-001 est lié a l'augmentation transitoire d'apolipoprotéine A-I et du nombre de particules HDL afin de promouvoir et stimuler l'élimination par le foie de l'excès de cholestérol et d'autres lipides des tissus, et en particulier des parois des artères, via le transport inverse des lipides.

HypoAlphalipoprotéinémie Familiale Primaire (HAFP)

L'hypoalphalipoprotéinémie (faible taux de LDL), a historiquement été définie par un taux de HDL-C (HDL cholestérol) inférieur à 40mg/dL (1 mmol/L) chez les hommes et 50mg/dL (1,3 mmol/L) chez les femmes. Plusieurs étiologies (facteurs de cette maladie), souvent d'ordre métabolique, peuvent induire un taux réduit de cholestérol circulant dans la fraction de HDL, comme par exemple le diabète, le syndrome métabolique, l'obésité et le manque d'activité physique (ce sont les hypoalphalipoprotéinémies secondaires). Au sein d'un très faible pourcentage de la population, particulièrement chez les patients ayant le taux le plus bas de HDL-C, certains patients sont atteints d'un défaut génétique (appelé hypoalphalipoprotéinémie primaire) affectant les composants structuraux des particules pré-Beta HDL, les étapes du processus de synthèse des particules pré-Beta, les étapes de maturation en particules HDL matures ou leur catabolisme. Ces conséquences, seules ou en combinaison, peuvent alors

conduire à une maladie héréditaire liée au très faible nombre de particules de HDL en circulation.

L'HypoAlphalipoprotéinémie Familiale Primaire (HAFP) concerne les patients ayant un défaut génétique de l'un des gènes clés impliqués dans la synthèse ou la maturation des particules HDL (gènes codant pour l'apoA-I, l'ABCA-1, ou la LCAT), et qui sont individuellement rares (prévalence de moins d'une naissance sur un million pour la forme homozygote). A la fois chez les homozygotes et chez les hétérozygotes, chacune de ces mutations peut agir de manière autosomique dominante et provoquer de faibles niveaux d'apoA-I et un faible nombre de particules de HDL, soit par diminution de la production, soit par augmentation du métabolisme et la destruction prématurée des particules HDL et, finalement, aboutir à une athérosclérose accélérée provenant au final d'une seule cause pathophysiologique : un transport inverse des lipides déficient et une accumulation de cholestérol dans le corps, en particulier le système vasculaire. HAFP résultant de mutations homozygotes du gène ABCA-1 porte aussi le nom de la maladie de Tangier. Les patients HAFP présentent un risque élevé de maladies cardiovasculaires, conséquence de l'héritage d'un système endogène de transport inverse des lipides pratiquement absent. Au vu des caractéristiques spécifiques de cette maladie et du nombre limité d'approches thérapeutiques actuellement disponibles sur le marché, l'hypoalphalipoprotéinémie familiale reste un grand besoin médical non satisfait et un facteur de risque mortel pour les patients.

Désignation de médicament orphelin

La désignation de médicament orphelin apporte un soutien réglementaire pour les activités de développement de médicaments qui ont le potentiel d'offrir un bénéfice substantiel aux patients souffrant de maladies rares qui mettent leur vie en péril. Cette désignation permet également aux entreprises l'accès à une assistance dans l'élaboration des protocoles cliniques et à une réduction des frais réglementaires, ainsi que des avantages fiscaux et une exclusivité commerciale après l'autorisation de mise sur le marché.