

L'étude d'extension de phase IIb ANGEL-MS de GeNeuro confirme et étend les effets neuroprotecteurs de temelimab dans la sclérose en plaques

Les données confirment le potentiel de temelimab pour freiner la progression de la sclérose en plaques

- Effets neuroprotecteurs à long terme confirmés pour les patients traités pendant deux ans
- Bénéfices durables sur les atrophies du cortex et du thalamus, ainsi que sur l'intégrité de la myéline
- Observation d'effets encourageants dépendants de la dose administrée sur des marqueurs cliniques de la progression de la maladie
- Excellente tolérance à nouveau observée, sans signal de sécurité incitant à limiter les doses
- GeNeuro tiendra une conférence téléphonique avec slideshow de présentation aujourd'hui, mardi 12 mars, à 14h30 CET / 9h30 EDT, pour commenter ces résultats cliniques (voir détails de connexion en fin de CP)

Genève, Suisse, le 12 mars 2019 – 07h00 heure locale – GeNeuro (Euronext Paris : CH0308403085 - GNRO), société biopharmaceutique qui développe de nouveaux traitements contre les maladies neurodégénératives et les maladies auto-immunes, telles que la sclérose en plaques (SEP), le diabète de type 1 ou la maladie de Charcot, annonce ce jour les résultats positifs de l'étude ANGEL-MS consacrée à son produit phare, temelimab. Temelimab est un anticorps monoclonal humanisé visant à neutraliser la protéine rétrovirale pathogène pHERV-W, qui pourrait être un facteur causal dans le développement de la SEP.

Les données de l'étude ANGEL-MS ont confirmé qu'un traitement de deux ans avec temelimab avait un effet positif continu sur les principaux marqueurs de progression de la maladie, mesurés par IRM, ce qui confirme et étend les résultats publiés à la semaine 48 de l'essai de phase IIb [CHANGE-MS](#). Ces effets positifs incluent la réduction de l'atrophie cérébrale, en particulier dans les régions du cortex et du thalamus, et le maintien de l'intégrité de la myéline, telle que mesurée par imagerie via le Ratio de Transfert d'Aimantation (MTR : magnetization transfer ratio). Surtout, pour la première fois, des effets encourageants dépendants de la dose administrée ont été constatés sur des marqueurs cliniques de la progression de la SEP. Cela a été mis en évidence par la proportion moindre de patients présentant une progression confirmée de leur handicap à 12 semaines sur l'échelle EDSS, ou via la détérioration de 20% du temps nécessaire pour le test de marche de 25 pieds (« Timed 25 Foot Walk »).

Jesús Martin-Garcia, Président-Directeur général de GeNeuro, déclare : « *Nous sommes heureux de ces données qui confirment clairement les effets robustes et cohérents de temelimab sur les principaux marqueurs de la neuroprotection, mesurés par IRM, et nous nous réjouissons de voir des signes encourageants de bénéfice clinique. Les résultats d'ANGEL-MS confirment le potentiel de temelimab pour agir contre la progression de la maladie, qui est le principal besoin médical non*

satisfait pour cette indication. Cela renforce encore davantage notre détermination à poursuivre le développement de temelimab dans la SEP.»

« Ces résultats sont remarquables et cohérents avec le mode d'action nouveau du temelimab qui vise à stopper l'activation de l'immunité innée du cerveau ainsi qu'à restaurer le système de réparation de la myéline », indique **le professeur Hans-Peter Hartung, président du département de neurologie du CHU de Düsseldorf et investigateur principal de l'étude.** « Cela pourrait permettre de traiter les patients atteints de la forme progressive avec une faible activité inflammatoire, comme la possibilité de développer des synergies avec les médicaments anti-inflammatoires existants pour les patients souffrant d'une forme récurrente de SEP.»

L'étude ANGEL-MS (*Assessing the HERV-W Env ANtagonist GNbAC1 (temelimab), for Evaluation in an open label Long-term Safety Study in patients with Multiple Sclerosis*) était une étude d'extension de 2 ans de CHANGE-MS portant sur l'innocuité et l'efficacité du temelimab. L'étude a permis la poursuite du traitement des patients qui avaient déjà participé à la première étude de 12 mois. 94% des patients éligibles (n=219) ont choisi de poursuivre avec ANGEL-MS et ont continué à recevoir le traitement à la même dose de temelimab que celle qui leur était administrée à la fin de CHANGE-MS. ANGEL-MS a été intégralement financée par Servier. Bien que l'étude ait dû être arrêtée prématurément suite à la décision de Servier de mettre fin à son partenariat avec GeNeuro, tous les patients ont reçu une visite de fin d'étude. Dans le cadre des deux études, 154 patients au total ont été traités avec temelimab pendant 96 semaines ou plus. Pour les patients n'ayant pas effectué les 96 semaines, les visites de fin d'étude ont été utilisées pour l'analyse (report de la dernière observation).

À des fins de cohérence, l'analyse des critères d'évaluation de l'étude ANGEL-MS a été basée sur la comparaison des groupes utilisés dans l'étude CHANGE-MS : temelimab (18 mg/kg, 12 mg/kg, 6 mg/kg) et le Groupe Témoin (c'est-à-dire les patients randomisés au début de l'étude pour recevoir un placebo pendant six mois dans le cadre de CHANGE MS, puis de nouveau randomisés pour intégrer l'un des trois groupes traités, pendant les six derniers mois de CHANGE-MS).

ANGEL-MS a confirmé que la dose de temelimab de 18 mg/kg continuait d'apporter des bénéfices constants par rapport à tous les autres groupes sur la base des mesures principales par IRM liées à la progression de la maladie, confirmant et étendant les résultats de CHANGE-MS publiés à la semaine 48.

Mesures paracliniques par IRM	Comparaison de 18 mg/kg de temelimab contre Groupe Témoin
Réduction de l'atrophie cérébrale Cortex Thalamus	42% de réduction relative, dose-réponse ¹ p=0,058 43% de réduction relative, dose-réponse ¹ p=0,038
Maintien de l'intégralité de la myéline Signal MTR au travers des bandes cérébrales corticales Signal MTR au travers des bandes de substance blanche d'apparence normale	Amélioration homogène de 1,5-2 unités % MTR du signal, dose-réponse ¹ p<0,03, dans toutes les bandes Amélioration homogène de 1,5-2,3 unités % MTR du signal, dose-réponse ¹ p<0,02, dans toutes les bandes

¹ Analyse dose-réponse par régression linéaire sur tous les groupes, analyse SAS selon GLM.

Le groupe traité à 18 mg/kg affichait également une moindre probabilité de progression confirmée de la maladie à 12 semaines (analyse de survie par le test de Wilcoxon, $p=0,34$).

Progression confirmée sur 12 semaines (échelle EDSS)	18 mg/kg	12 mg/kg	6 mg/kg	Placebo
Pourcentage de patients présentant une aggravation confirmée des troubles neurologiques à 12 semaines entre le début de CHANGE-MS et la semaine 48 de ANGEL-MS	3,8	4,8	8,3	9,1

Le temps mesuré pour marcher sur 25 pieds (« Timed 25-Foot Walk ») s'est révélé remarquablement stable pour le groupe traité à 18 mg/kg, avec une péjoration de plus de 20% pour seulement 2,4% des patients en deux ans (dose-réponse², $p=0,03$).

Temps nécessaire pour effectuer 25 pieds	18 mg/kg	12 mg/kg	6 mg/kg	Placebo
Pourcentage de patients dont le temps nécessaire pour marcher sur 25 pieds a péjoré de plus de 20% par rapport au début de CHANGE-MS	2,4	23,1	13,3	10,2

Bien que ces résultats cliniques soient très encourageants, la forme récurrente de la cohorte et la taille limitée des groupes pour mesurer la progression des symptômes cliniques ne permet pas de tirer de conclusions formelles.

Des analyses de sensibilité ont été menées. Elles consistaient à reproduire toutes les analyses d'efficacité par groupe de dose (quelle que soit la durée du traitement) et par exposition totale au temelimab (indépendamment du poids corporel) dans le cadre des deux études combinées CHANGE-MS et ANGEL-MS. Ces analyses de sensibilité livrent les mêmes conclusions, attestant la solidité des résultats IRM sur des marqueurs liés à la progression de la maladie, ainsi que les effets cliniques encourageants en fonction de la dose.

GeNeuro tiendra une conférence téléphonique en anglais avec slideshow de présentation le mardi 12 mars à 14h30, heure de Paris, pour présenter les résultats à 12 mois de son étude clinique de Phase IIb. La présentation sera suivie d'une séance de questions-réponses.

Pour accéder à la conférence téléphonique, veuillez composer l'un des numéros suivants, suivi du code PIN : **43761937#**

- France : +33 (0)172727403

- Suisse : +41 445831805

- Royaume-Uni : +44 2071943759

- États-Unis : +1 6467224916

Pour accéder au webcast avec la présentation, veuillez cliquer sur le lien suivant :

[https://www.anywhereconference.com?Conference=418838056&PIN=43761937&UserAudioMode=D
ATA](https://www.anywhereconference.com?Conference=418838056&PIN=43761937&UserAudioMode=DATA)

La conférence téléphonique sera disponible par la suite sur le site internet de GeNeuro : www.geneuro.com

² Test exact de Fisher ; 15 patients présentant un handicap extrême à la marche ont été exclus de l'analyse.

À propos de temelimab

Le développement de temelimab (GNbAC1) est le résultat de 25 ans de recherche sur les rétrovirus endogènes humains (HERV), dont 15 ans à l'Institut Mérieux et à l'INSERM avant la fondation de GeNeuro en 2006. Les HERV sont présents dans le génome humain et certains ont été associés à différentes maladies auto-immunes. La protéine d'enveloppe pathogène codée par un HERV de la famille HERV-W (« pHERV-W Env ») a été identifiée dans le cerveau des patients atteints par la SEP, en particulier dans les lésions actives, mais aussi dans le pancréas de diabétiques de type 1 lors de l'examen de la pathologie. En neutralisant la pHERV-W Env, temelimab pourrait simultanément bloquer le processus neurodégénératif pathologique et aider à reconstituer la myéline chez les patients souffrant de SEP, et maintenir la production d'insuline chez les diabétiques de type 1. Étant donné que la protéine pHERV-W Env n'a aucune fonction physiologique connue, temelimab devrait présenter un bon profil d'innocuité, sans effet sur le système immunitaire des patients, ce qu'ont confirmé tous les essais cliniques menés jusqu'ici.

About GeNeuro

La mission de GeNeuro est de développer des traitements sûrs et efficaces contre les troubles neurologiques et les maladies auto-immunes, comme la sclérose en plaques, en neutralisant les facteurs causaux codés par les HERV, qui représentent 8% de l'ADN humain.

GeNeuro est basé à Genève, en Suisse, et dispose d'installations de R&D à Lyon, en France. Elle compte 26 employés et 17 familles de brevets protègent sa technologie.

Pour plus d'informations, visitez : www.geneuro.com

Contacts GeNeuro

GeNeuro	NewCap (France)	Halsin Partners	LifeSci Advisors
Jesús Martin-Garcia	Louis-Victor Delouvrier / Mathilde Bohin (investors)	Mike Sinclair (media)	Chris Maggos (investors)
Chairman and CEO +41 22 552 4800	+33 1 44 71 98 52 Nicolas Merigeau (media)	+44 20 7318 2955 msinclair@halsin.com	+1 646 597 6970 +41 79 367 6254
investors@geneuro.com	+33 1 44 71 94 98 geneuro@newcap.eu		chris@lifesciadvisors.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.