

Inclusion des premiers patients dans l'étude clinique de phase II CARAT qui évalue l'efficacité de CER-001 dans la régression de la plaque d'athérome chez les patients post Syndrome Coronarien Aigu (SCA)

- CER-001 est un nouveau mimétique de HDL, développé afin d'imiter les propriétés bénéfiques de la particule HDL naissante (HDL pré-β)
- Une étude dirigée par le Pr Stephen Nicholls, Directeur du prestigieux département de recherche cardiovasculaire du SAHMRI (South Australian Health and Medical Research Institute, Adelaïde, Australie) et expert mondial en maladies cardiovasculaires et imagerie médicale
- Le critère de jugement principal (« primary endpoint ») de l'étude CARAT est le changement du pourcentage du volume d'athérome (PAV), comparé au placebo chez les patients ayant un PAV ≥30%

Toulouse, FRANCE, Ann Arbor, ETATS-UNIS, 8 septembre 2015 – Cerenis Therapeutics (FR0012616852 - CEREN - Eligible PEA-PME), une société biopharmaceutique internationale dédiée à la découverte et au développement de nouvelles thérapies HDL ("bon cholestérol") pour le traitement des maladies cardiovasculaires et métaboliques, annonce aujourd'hui que les premiers patients ont été inclus dans l'étude clinique de phase II CARAT conçue de façon à maximiser l'efficacité thérapeutique de CER-001 chez les patients post-SCA.

L'étude CARAT a débuté au 3^{ème} trimestre 2015, comme annoncé aux investisseurs à l'occasion de l'introduction en bourse de la société. L'étude progresse conformément au calendrier établi avec des résultats attendus au 1^{er} trimestre 2017. L'étude CARAT sera suivie d'une étude de phase III pivotale pour l'enregistrement de CER-001, CALMS.

- CER-001 est un nouveau mimétique de HDL, développé afin d'imiter les propriétés bénéfiques de la particule HDL naissante (HDL pré-β)

CER-001 est un nouveau mimétique du HDL obtenu par bio-ingénierie, composé d'une apoA-I humaine recombinante et de phospholipides, qui imite les propriétés bénéfiques de la particule HDL naissante (HDL pré-β), en particulier sa capacité à réduire les plaques d'athérosclérose.

- Une étude dirigée par le Pr Stephen Nicholls, Directeur du prestigieux département de recherche cardiovasculaire du SAHMRI et expert mondial en maladies cardiovasculaires et imagerie médicale

Coordonnée par le South Australian Health and Medical Research Institute (SAHMRI) et dirigée par le Pr Stephen Nicholls, CARAT est une étude clinique de phase II, en double-insu, avec groupe placebo, multicentrique. Elle sera menée aux Etats-Unis, en Hongrie, aux Pays-Bas et en Australie. Le mimétique innovant de HDL, CER-001, sera administré à la dose de 3 mg/kg, une fois par semaine pendant neuf semaines, soit un nombre total de dix administrations pour chaque patient. Ces derniers, admis en milieu hospitalier suite à un SCA (infarctus du

myocarde, angine de poitrine), recevront les perfusions de CER-001 ou de placebo en plus du traitement conventionnel recommandé par les autorités médicales (incluant des hypolipidémiants tels que les statines).

Le comité de pilotage de CARAT est composé d'experts de renommée mondiale : Pr Stephen Nicholls (investigateur principal, SAHMRI), Pr Steven Nissen (Cleveland Clinic, Etats-Unis), Pr John Kastelein (Academic Medical Center, Amsterdam, Pays Bas), Pr Kausik Ray (Department of Primary Care and Public Health, Imperial College London, Londres, Royaume-Uni), Pr Gregory Schwartz (University of Colorado, Denver, États-Unis), Pr Béla Merkely (Heart and Vascular Center, Semmelweis University, Budapest, Hongrie) et Pr Stephen Worthley (CVIU, Royal Adelaide Hospital, Adelaide, Australie).

- **Le critère de jugement principal (« primary endpoint ») de l'étude CARAT est le changement du pourcentage du volume d'athérome (PAV), comparé au placebo chez les patients ayant un PAV $\geq 30\%$**

Le critère de jugement principal (« primary endpoint ») de l'étude CARAT est le changement du pourcentage du volume de plaque d'athérome mesuré par la différence du pourcentage du volume de plaque d'athérome (PAV), comparé au placebo chez les patients ayant un PAV $\geq 30\%$ à l'entrée dans l'étude dans la coronaire, examinée par la Sonde Vasculaire à Ultra-Sons (IVUS). Malgré l'administration des meilleurs traitements hypolipidémiants (agissant sur le cholestérol LDL et incluant les statines), les patients présentent souvent de nouveaux événements cardiovasculaires (récidives) dans les semaines ou les mois après l'événement initial. CER-001 est destiné à traiter les patients dans la période immédiate après le SCA, lorsque le risque de récurrence d'événement cardiovasculaire est élevé, car les médicaments diminuant le cholestérol LDL affectent de manière plus tardive la morbidité et la mortalité post-SCA.

Le Pr Stephen Nicholls, principal investigateur en charge de l'étude CARAT commente : *« Nous sommes très heureux d'avoir inclus les premiers patients dans cette étude très importante. Le protocole de l'étude CARAT s'appuie sur les résultats de CHI-SQUARE, l'étude de phase II précédente qui a montré de façon statistique significative que CER-001, administré à la dose de 3 mg/kg, entraîne une régression de l'athérosclérose chez les patients ayant un PAV $\geq 30\%$ à l'entrée de l'étude, un marqueur prédictif directement lié au risque d'événements cardiovasculaires. CARAT devrait permettre de démontrer de façon convaincante l'intérêt thérapeutique majeur de l'administration d'un mimétique de HDL. CER-001 est un produit enthousiasmant et les résultats de CARAT seront capitaux dans la compréhension du bénéfice thérapeutique qu'il apportera aux patients post-SCA ».*

Le Dr Renée Benghozi, Directeur de la Recherche Clinique de Cerenis déclare : *« Le recrutement des premiers patients dans l'étude CARAT est une étape importante pour Cerenis qui marque notre détermination à délivrer un programme d'études cliniques solide à partir des études de phase II et III de CARAT et TANGO, respectivement. Ces résultats nous permettront d'évaluer la capacité de CER-001 à réduire le risque de récurrence d'événements cardiovasculaires chez les patients post-SCA et de corriger les déficiences en apoA-I et HDL chez les patients avec une hypoalphalipoprotéïnémie familiale primaire, conduisant ainsi à une régression de la plaque d'athérome. Avec CER-001, nous espérons pouvoir adresser un fort besoin médical non satisfait chez ces patients afin d'aider à lutter contre les maladies cardiovasculaires ».*

Notes aux rédacteurs

L'athérosclérose est une maladie résultant de la formation de plaques, dites plaques d'athérome, provoquées par des dépôts de lipides, en particulier de cholestérol, dans la paroi des artères, ce qui conduit à la manifestation de maladies cardiovasculaires, dont l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde (« crise cardiaque »), regroupées sous le nom de Syndrome Coronarien Aigu (SCA). L'athérosclérose affecte l'ensemble du système vasculaire et conduit aussi à de nombreuses autres complications comme l'accident vasculaire cérébral ischémique (AVC), l'insuffisance rénale et l'artériopathie des membres inférieurs.

Les principaux transporteurs du cholestérol dans le sang sont les lipoprotéines, celles de basse densité (LDL) et celles de haute densité (HDL). Au sein d'un organisme en bonne santé, l'apport et l'élimination du cholestérol sont équilibrés. Les particules LDL apportent le cholestérol aux organes, où il peut être utilisé pour produire des hormones, maintenir l'intégrité des cellules ou être transformé/métabolisé en d'autres

molécules comme, par exemple, les acides biliaires. Les particules HDL (communément appelées « bon cholestérol ») enlèvent l'excès de cholestérol des artères et des tissus pour le ramener vers le foie par une voie appelée « transport retour des lipides » (ou Reverse Lipid Transport, RLT) afin qu'il y soit stocké, recyclé ou éliminé.

Les études épidémiologiques ont démontré que le risque de développer une maladie cardiovasculaire est plus élevé chez les patients avec des taux bas de cholestérol HDL, indépendamment du taux de cholestérol LDL, même lorsque ces patients sont traités avec les meilleurs traitements disponibles. Cette observation peut s'expliquer par le rôle de la particule HDL dans le « transport retour des lipides » (ou Reverse Lipid Transport, RLT), le seul mécanisme naturel capable d'éliminer le cholestérol des tissus périphériques et de le transporter vers le foie où il est éliminé. Les particules HDL qui assurent l'efflux de cholestérol au travers de chaque étape de la voie RLT agissent en contrebalançant l'apport du cholestérol aux artères par les particules LDL. La voie RLT est une voie qui pourrait protéger contre l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires en éliminant l'excès de cholestérol des parois artérielles. « L'ATP-binding cassette transporter », appelée ABCA-I est la protéine qui assure la première étape du transport retour des lipides et ainsi agit comme la sentinelle contrôlant l'élimination de l'excès de cholestérol des tissus.

A propos de Cerenis : www.cerenis.com

Cerenis Therapeutics Holding est une société biopharmaceutique internationale dédiée à la découverte et au développement de thérapies HDL innovantes pour le traitement des maladies cardio-vasculaires et métaboliques. Le HDL est le médiateur primaire du transport retour du cholestérol (ou RLT), la seule voie métabolique par laquelle le cholestérol en excès est retiré des artères et transporté vers le foie pour élimination du corps.

Cerenis développe un portefeuille de thérapies HDL, dont des mimétiques de particules HDL pour induire la régression rapide de la plaque d'athérome chez des patients à risque tels ceux atteints de syndrome coronarien aigu et les patients souffrant de déficience en HDL, ainsi que des molécules qui augmentent le nombre de particules HDL afin de traiter les patients atteints d'athérosclérose et de maladies métaboliques associées.

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

Depuis sa création en 2005, Cerenis est soutenu par un actionnariat historique prestigieux (Sofinnova Partners, HealthCap, Alta Partners, EDF Ventures, DAIWA Corporate Investment, TVM Capital, Orbimed, IRDI/IXO Private Equity et Bpifrance) et a réussi son entrée en bourse sur l'Euronext en levant 53,4 millions d'euros en mars 2015.

A propos du CER-001

CER-001 est un complexe obtenu par bioingénierie contenant de l'apoA-I humaine recombinante, la protéine naturelle des HDL, et des phospholipides dont un chargé négativement. Sa composition a été optimisée afin d'imiter la structure et les propriétés bénéfiques des HDL naturelles naissantes, autrement connues sous la dénomination pré-bêta HDL. Son mécanisme d'action est d'augmenter l'apoA-I et le nombre de particules HDL de façon transitoire. Ceci afin de stimuler l'élimination du cholestérol et autres lipides en excès des tissus dont la paroi artérielle puis de les transporter vers le foie pour élimination via la voie métabolique appelée Transport Retour des Lipides ("Reverse Lipid Transport" ou RLT). Les précédentes études cliniques de phase II ont apporté d'importants résultats démontrant l'efficacité de CER-001 à faire régresser l'athérosclérose dans plusieurs lits vasculaires distincts chez des patients représentant l'ensemble du spectre de l'homéostasie du cholestérol. La totalité des résultats à ce jour indiquent que CER-001 effectue toutes les fonctions des pré-bêta HDL naturelles et a le potentiel de devenir sur le marché le meilleur de la classe des mimétiques de HDL.



Contacts :

Cerenis
Jean-Louis Dasseux
CEO
info@cerenis.com
05 62 24 09 49

NewCap
Relations investisseurs
Emmanuel Huynh / Louis-Victor Delouvrier
cerenis@newcap.fr
01 44 71 98 53

NewCap
Relations Médias
Nicolas Merigeau
cerenis@newcap.fr
01 44 71 94 98