



Lymphatica Medtech SA

EPFL Innovation Park – Building E
Lausanne – Switzerland

www.lymphatica.ch

valentina.triacca@lymphatica.ch



“Innovations biotechnologiques dans le traitement du lymphœdème”

Valentina Triacca

Symposium LymphoSuisse sur le lymphœdème

01.12.2022 CHUV - Lausanne

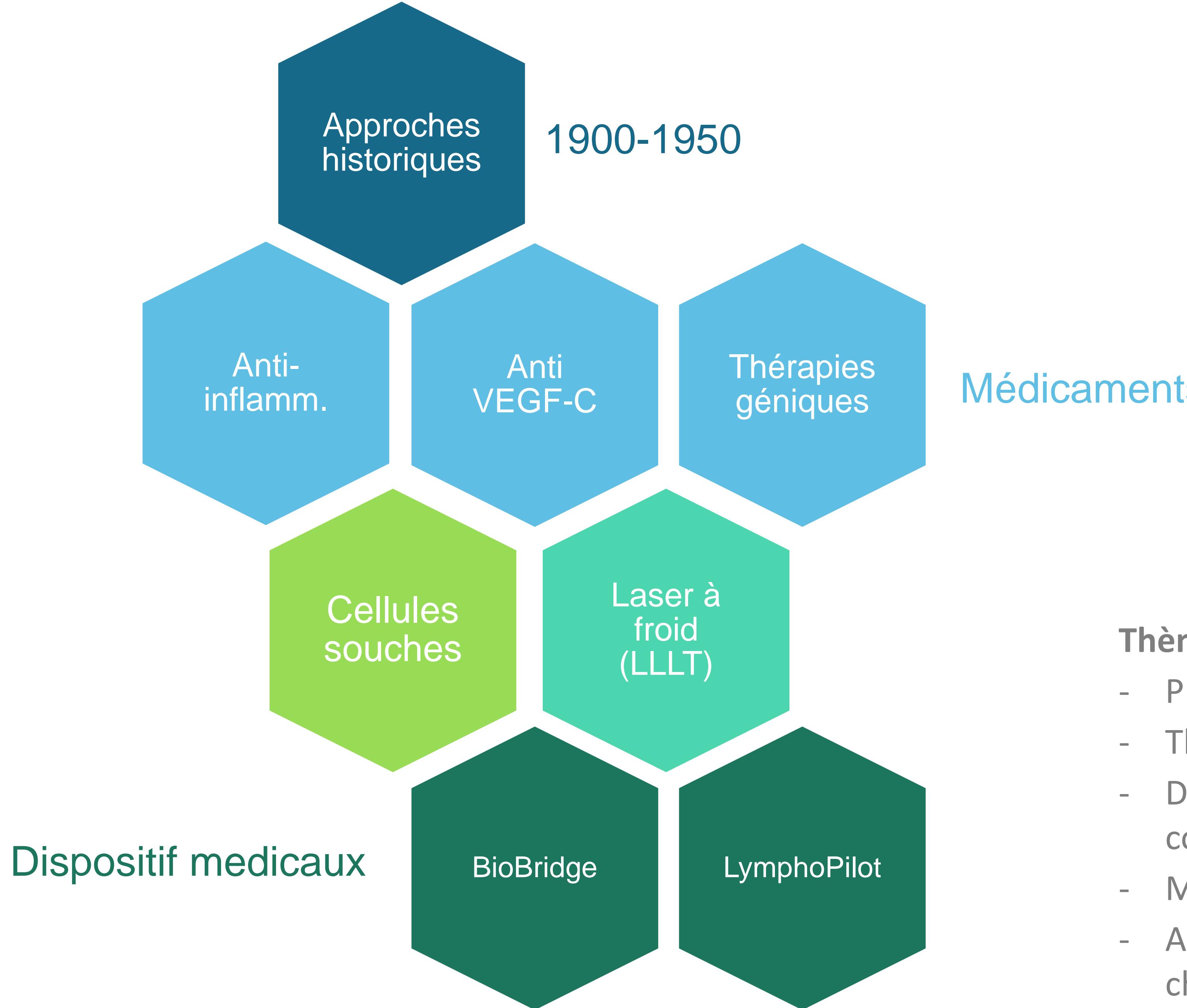
Déclaration de conflit d'intérêts

Je suis co-fondatrice de Lymphatica Medtech SA (Lausanne), startup active dans la recherche et le développement des dispositifs implantables pour le traitement du lymphoœdème.

www.lymphatica.ch



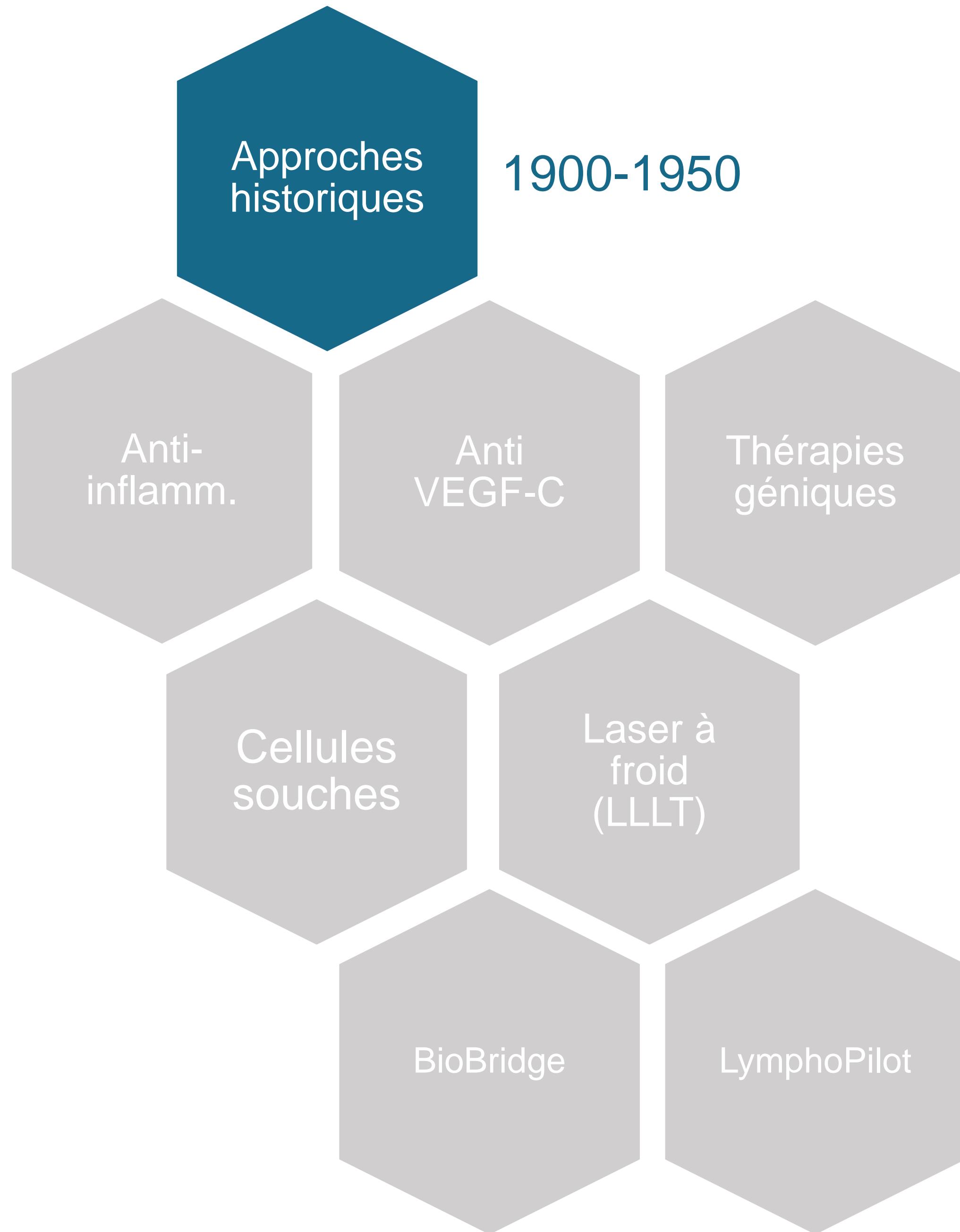
THÈMES TRAITÉS DANS LA PRÉSENTATION



Thèmes exclus :

- Procédures chirurgicales
- Thérapies géniques pour LO primaire
- Dispositif de compressions (manchons, bas de contention, pompes de compressions)
- Médicaments contre la filariose
- Acupuncture / médecine traditionnelle chinoise

APPROCHES HISTORIQUES



LYMPHANGIOPLASTIE D'HANDLEY – FIL DE SOIE

Fils de soie implantés dans le tissu sous-cutanée, entre le poignet et l'aisselle ou entre la cheville et l'aine.

Hypothèse: la lymphe remontes sur le fils de soie par force capillaire

LYMPHANGIOPLASTY:

A NEW METHOD FOR THE RELIEF OF THE BRAWNY
ARM OF BREAST-CANCER AND FOR SIMILAR
CONDITIONS OF LYMPHATIC OEDEMA.

By W. SAMPSON HANDLEY, M.S. LOND., F.R.C.S. ENG.,

1908, The Lancet

no solution. Obviously, the limb requires an entirely new set of lymphatics, and the maxim that correct pathology is the key to treatment seemed here to have no application. I believe, however, that I have found a way of providing an artificial lymphatic system for the limb, a system which though clumsy is nevertheless efficient. The details of the method are not yet fully settled and I propose here only to indicate its principles. It was necessary to provide permanent conduits to lead the lymph from the obstructed area into areas of normal lymphatic circulation. But any perforated drainage-tube buried in the tissues is certain to become blocked either by organisation or coagulation within its interior. Was it possible to drain the limb permanently by capillary attraction?

	Feb. 6th.	Feb. 13th.	Feb. 18th.	Feb. 19th.	Feb. 21st.	Feb. 24th.
Circumference of arm—	ins.	ins.	ins.	ins.	ins.	ins.
At wrist	7 $\frac{1}{4}$	6 $\frac{7}{8}$	6 $\frac{5}{8}$	6 $\frac{3}{4}$	6 $\frac{1}{2}$	6 $\frac{3}{8}$
4 $\frac{1}{2}$ ins. above wrist	8 $\frac{1}{2}$	8 $\frac{1}{8}$	8 $\frac{1}{4}$	8	7 $\frac{3}{4}$	7 $\frac{3}{8}$
Just below the elbow	10 $\frac{1}{2}$	9 $\frac{1}{2}$	10 $\frac{1}{4}$ *	10 $\frac{1}{8}$	9 $\frac{3}{8}$	9 $\frac{5}{8}$
8 $\frac{7}{8}$ ins. below the acromion...	11	8 $\frac{7}{8}$	10 $\frac{1}{2}$ *	10 $\frac{3}{8}$	9 $\frac{1}{2}$	9 $\frac{3}{8}$

A PROSPECTIVE CURE FOR ELEPHANTIASIS.²

BY W. SAMPSON HANDLEY, M.S., M.D. LOND.,
F.R.C.S. ENG.,

1909, The Lancet



The condition of the leg before operation.



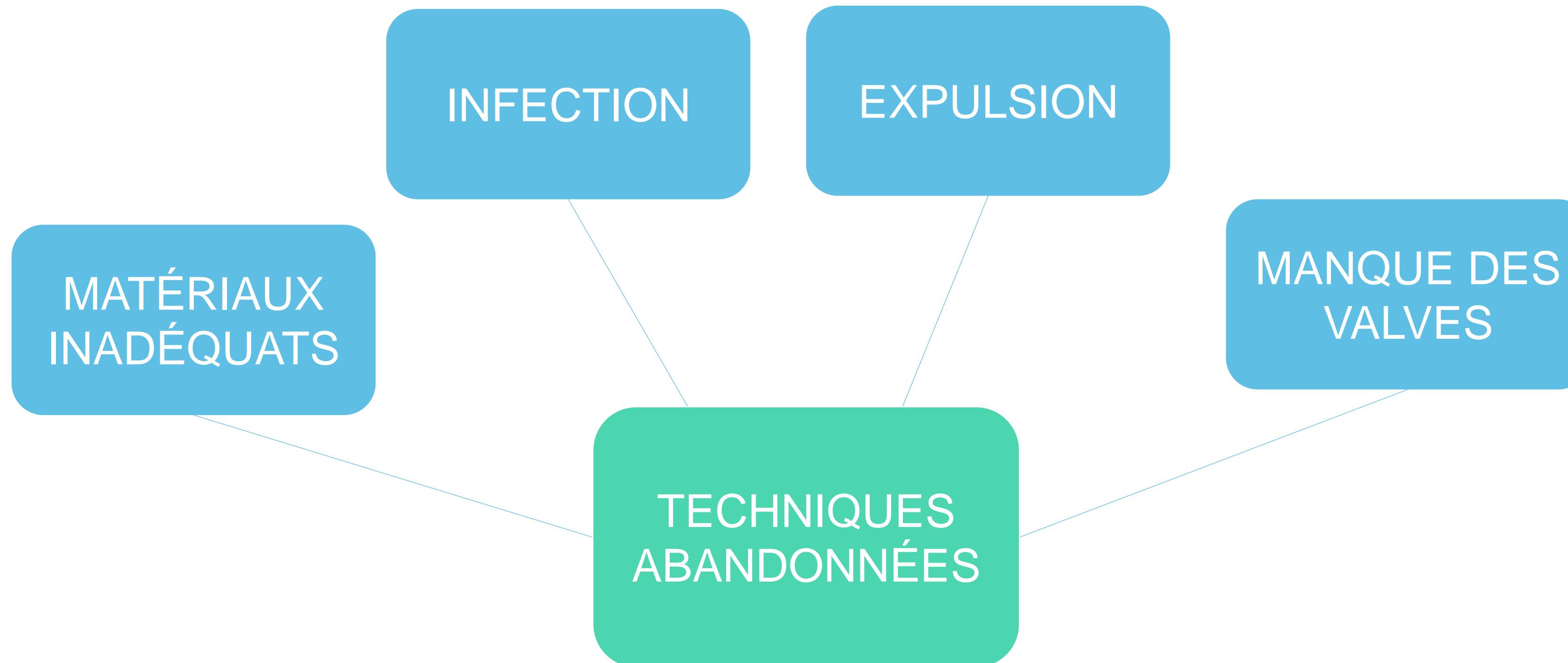
The condition of the leg 18 days after the operation of lymphangioplasty.

	Oct. 14th.	Oct. 27th.
Circumference at mid-tarsal joint ...	Inches. 14 $\frac{1}{2}$	Inches. 11 $\frac{1}{2}$
„ above ankle	21 $\frac{3}{4}$	13 $\frac{1}{2}$
„ of leg below knee ...	25 $\frac{3}{8}$	17
„ at knee-joint...	20	16 $\frac{3}{4}$
„ of thigh 9 inches }	24 $\frac{3}{4}$	21 $\frac{1}{4}$
above knee }		

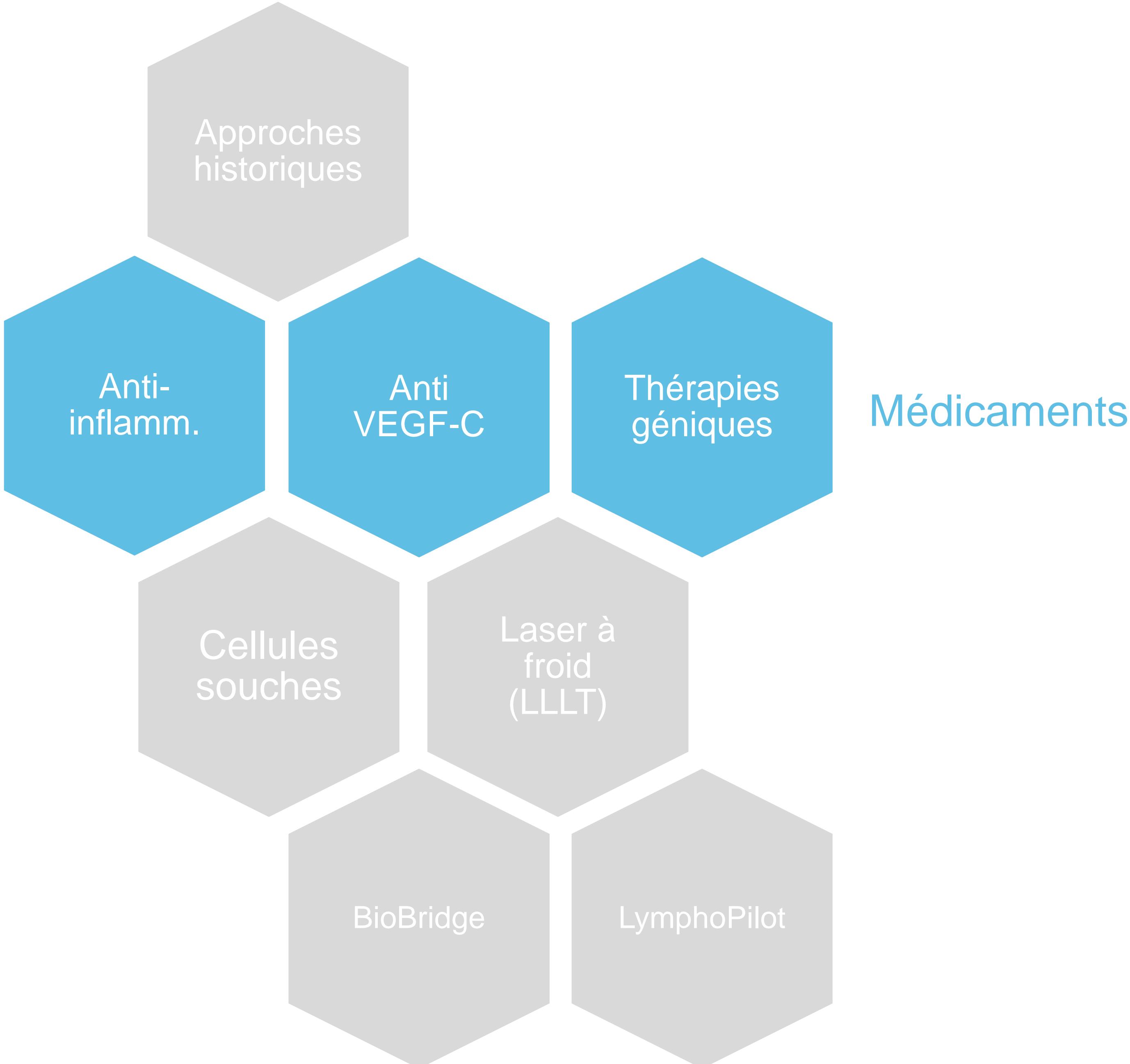
LYMPHANGIOPLASTIE AVEC DES MATÉRIAUX SYNTHÉTIQUES

Différents matériaux testés après Handley:

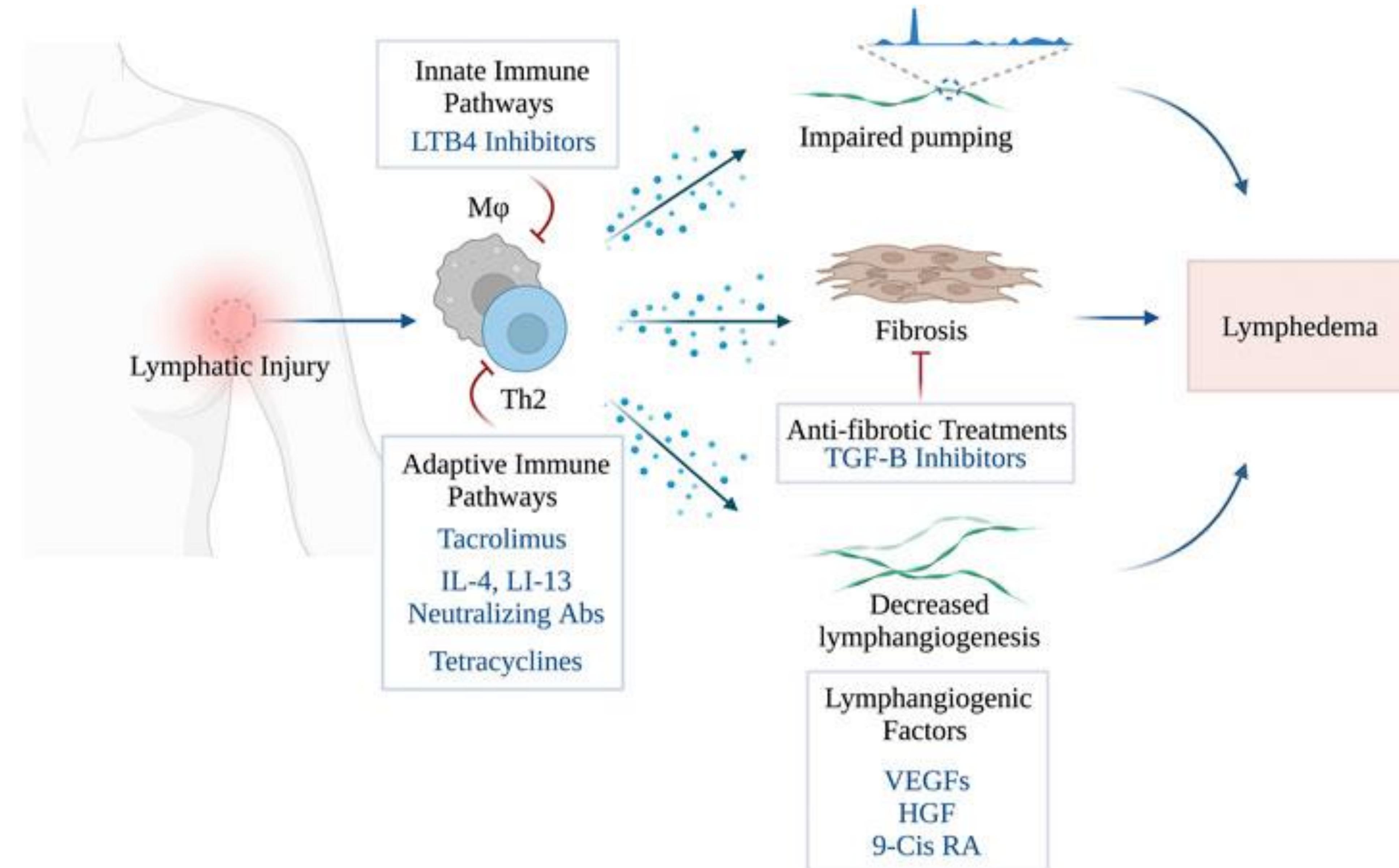
- Walther (1918): tubes en caoutchouc
- Ranshoff (1945), Zieman (1951): fils en Nylon
- Hogeman (1955), Kinmonth (1959): tubes en polyéthylène
- Beck (1914): bandes de celloïdine dans l'aisselle, enlevés après 3 semaines



MÉDICAMENTS



MÉDICAMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES

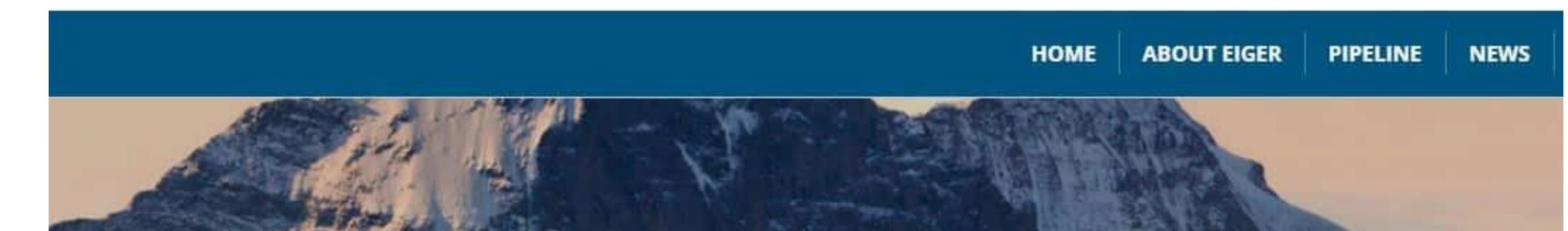


MÉDICAMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES – Contrôle des réponses immunitaires innées

- Inhibiteur du LTB4:
 - Kétoprofène (anti-COX et anti 5-LOX):
 - Amélioration de la structure de la peau
 - **Aucun effet sur le volume et sur la bioimpédance**
 - L'utilisation prolongée provoque une **toxicité** cardiovasculaire, rénale et gastro-intestinale (FDA warning)



Stanford
University



- Ubenimex (bestatin, no anti-COX)
 - Inhibiteur sélectif du LTB4
 - Etude Clinique ULTRA avec 46 patients atteintes des LO du membre inférieur
 - Résultats négatifs**

Eiger BioPharmaceuticals Announces Phase 2 ULTRA Results of Ubenimex in Lower Leg Lymphedema: Study Did Not Meet Primary or Secondary Endpoint

PALO ALTO, Calif., October 16, 2018 — Eiger BioPharmaceuticals, Inc. (Nasdaq:EIGR), focused on the

MÉDICAMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES – Contrôle des réponses immunitaires adaptatives

- **Tissu lymphoédémateux riche en lymphocytes T-helper et CD4⁺:**
 - **Tacrolimus**
 - Réduit les effets immunosuppresseurs des cellules CD4+
 - Approuvé pour usage topique
 - Effets systémiques de l'utilisation topique prolongée (bras entier, jambe entière) inconnus
 - Essai clinique récemment achevé sur 20 patients atteints du LO du bras en Danemark (Odense University) – **Résultats non encore publiés**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04541290>

- **Anticorps monoclonaux anti IL-4, anti IL-13**
 - Etude clinique sur 9 patientes atteintes de LO secondaire du bras après un cancer du sein
 - Résultats similaires au kétoprofène:
Amélioration de la structure de la peau mais aucun effet sur le volume et la bioimpédance

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02494206>

LYT-100 (déupirfénidone) – ANTI-FIBROTIQUE

Essai clinique en cours pour évaluer la tolérabilité des médicaments et leurs effets sur le lymphœdème secondaire du bras (la phase IIa vient de se terminer, aucun résultat n'est encore disponible)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04243837>



Acebilustat – inhibiteur LTB4

Essai clinique en cours pour évaluer les effets des médicaments sur le lymphœdème secondaire du bras

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05203835>

Celltaxis LLC

LYMPHANGIOGENÈSE : LA FAVORISER OU LA BLOQUER ?



Inhibition du VEGF-C

- **Hypothèse:** taux sériques plus élevés de VEGF-C chez les patients atteints de LO → Les inhibiteurs du VEGF-C pourraient moduler la perméabilité lymphatique et réduire l'accumulation de liquide dans l'espace interstitiel
- **Bevacizumab:** 3 essais cliniques terminés
- Étude pilote chez 9 patients atteints du LO du bras : 2 patients ont montré une réduction de 25 % de l'excès de volume

Miller et al, J Clin Oncol 2009



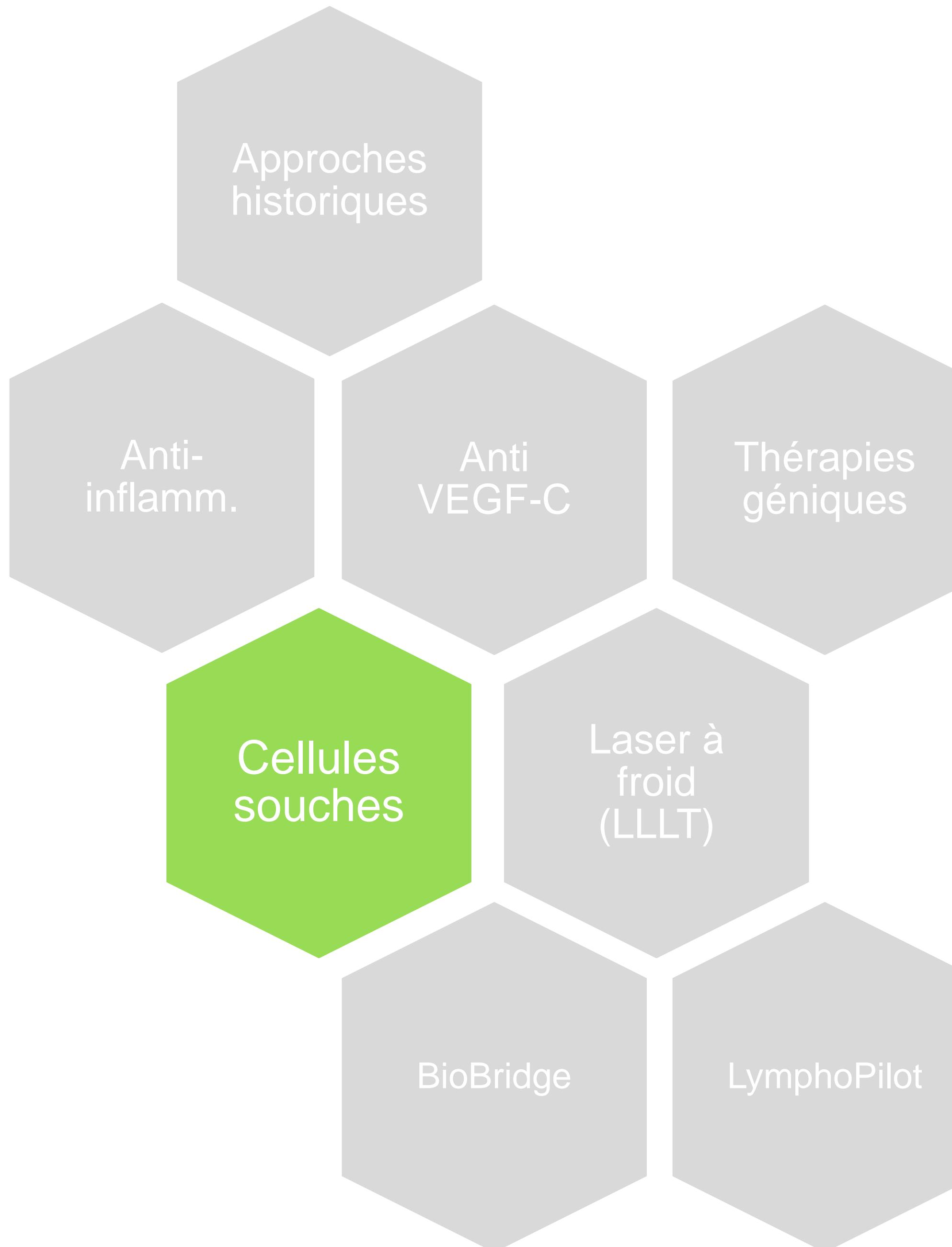
Approches pro-lymphangiogéniques

- **Hypothèse:** favoriser le développement de nouveaux vaisseaux lymphatiques
- **Lymfactin:** thérapie génique pour la production de VEGF-C en combinaison avec la transplantation de ganglions lymphatiques
- **Étude clinique:** Lymfactin + transplantation vs placebo + transplantation
- **Aucune différence entre les deux groupes**

HERANTIS
PHARMA

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03658967>

CELLULES SOUCHES



CELLULES SOUCHES

- **Transplantation autologue de cellules régénératives dérivées adipeuses (ADRC) dans la cavité axillaire**
- **ADRC:** Mélange de cellules souches, endothéliales, péricytaires, progénitrices et hématopoïétiques
- **Hypothèse:** Sécrétion de cytokines et de facteurs de croissance pour favoriser la revascularisation

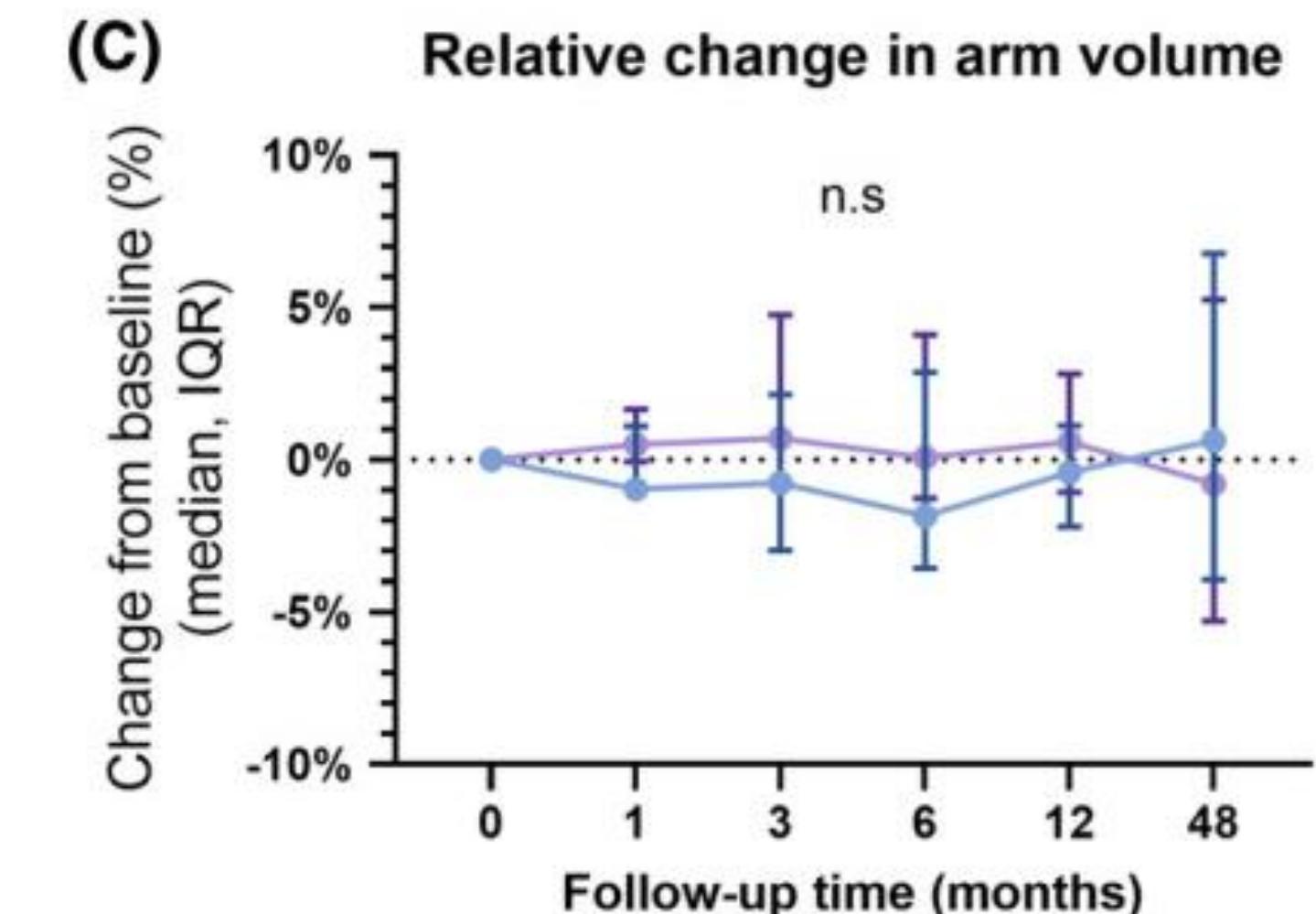
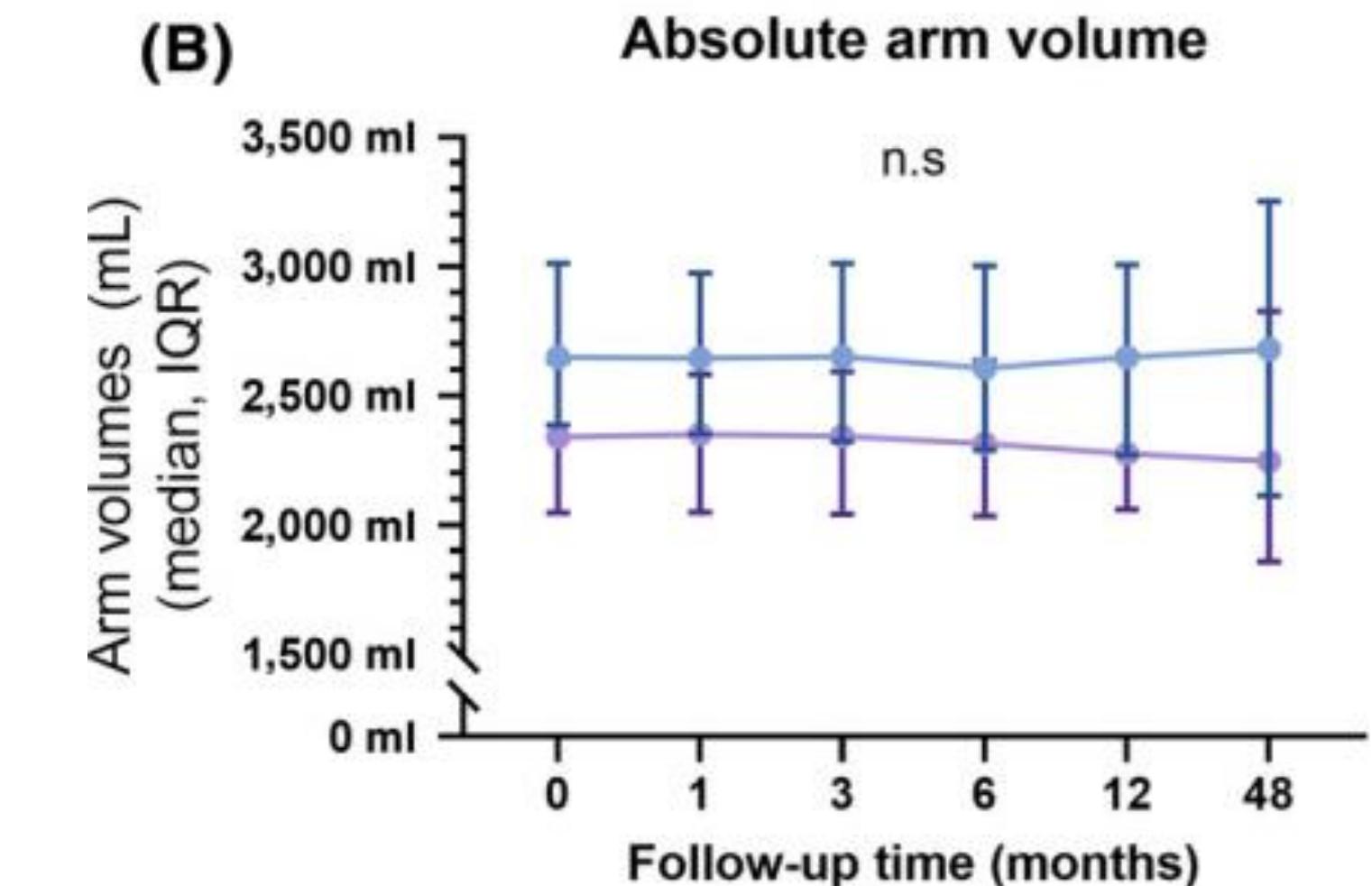
Étude pilote sur 10 patients atteints de LO des membres supérieurs :

Toyserkani et al. Stem Cells Transl Med, 2017 (follow-up 6 Mois)

- Toyserkani et al. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2019 (follow-up 1 année)

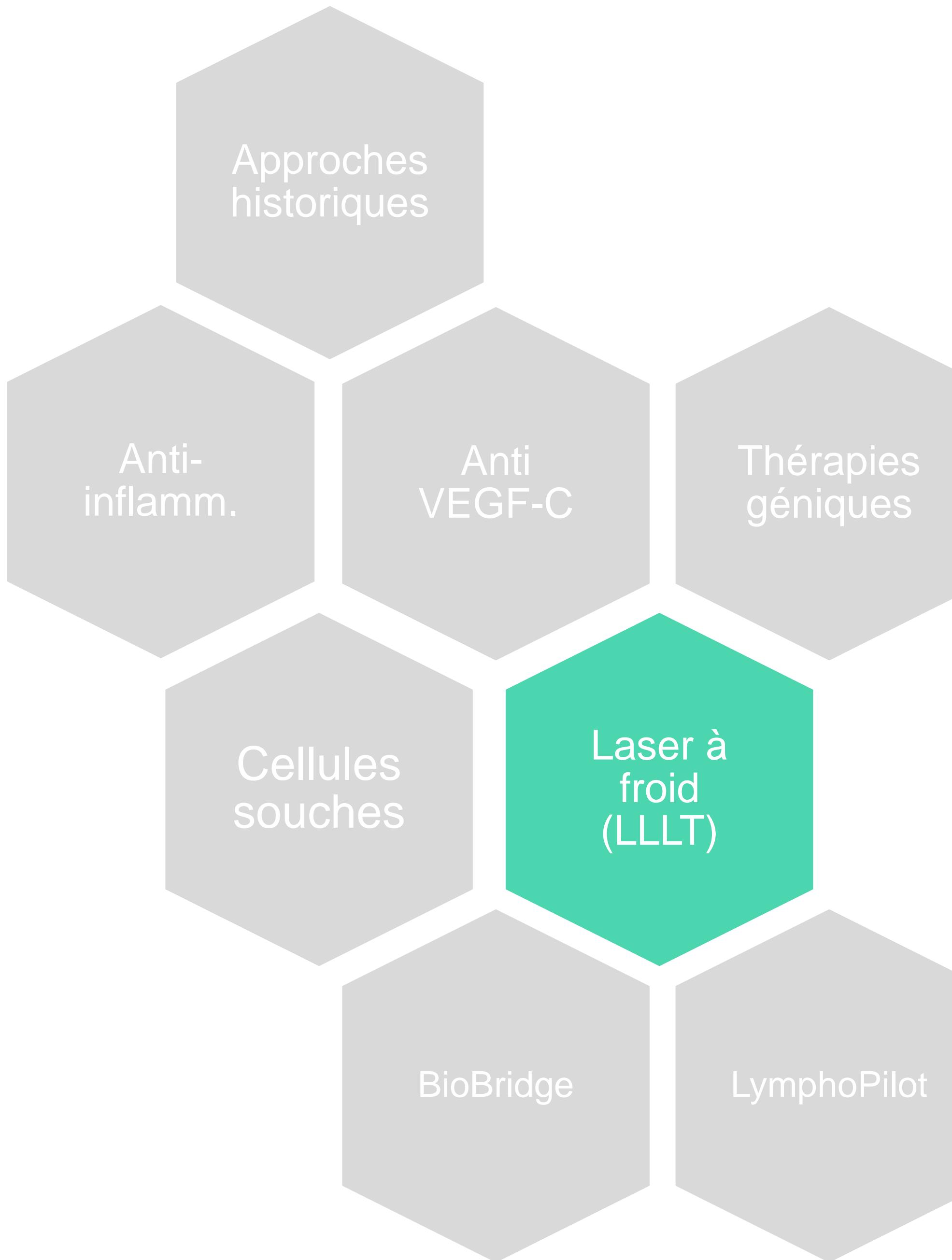
- Jørgensen et al. Stem Cells Transl Med, 2021 (follow-up 4 ans)

- **Pas d'effet sur le volume mais amélioration des symptômes et dans certains cas réduction de l'utilisation de manchons de compression**

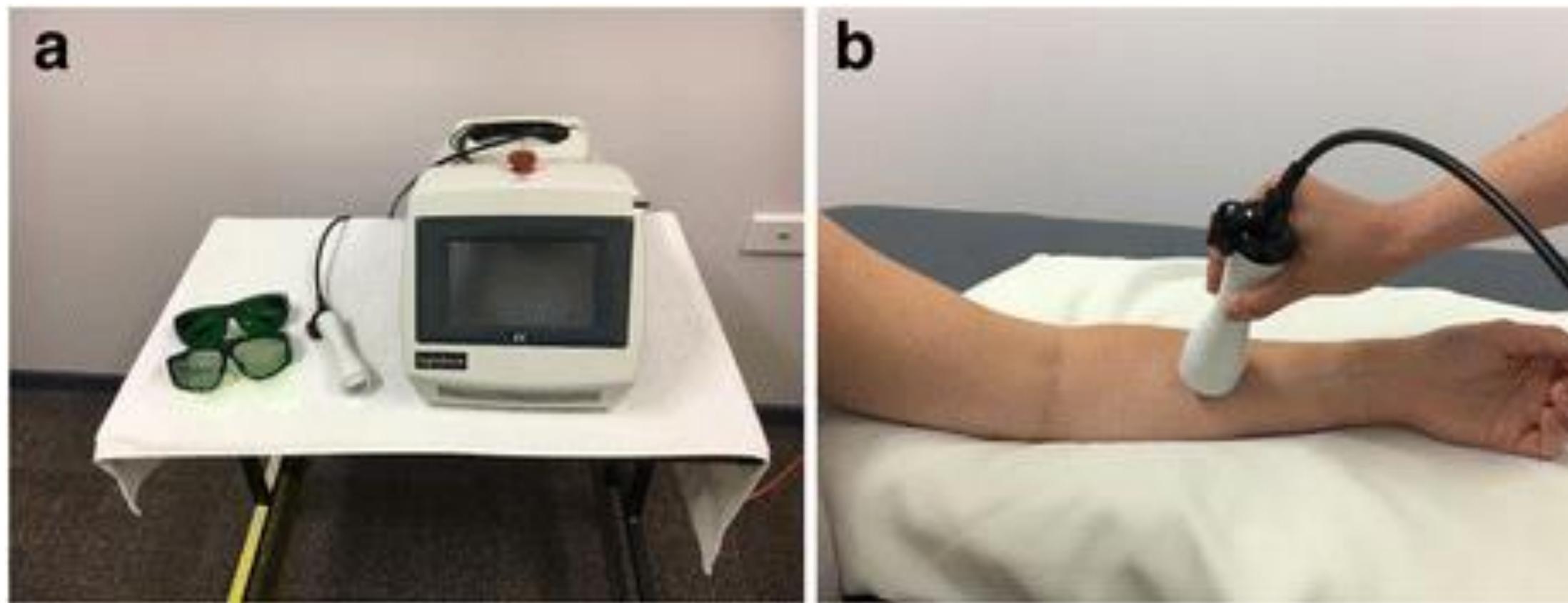


Legend:
— Lymphedematous arm size
— Healthy arm size

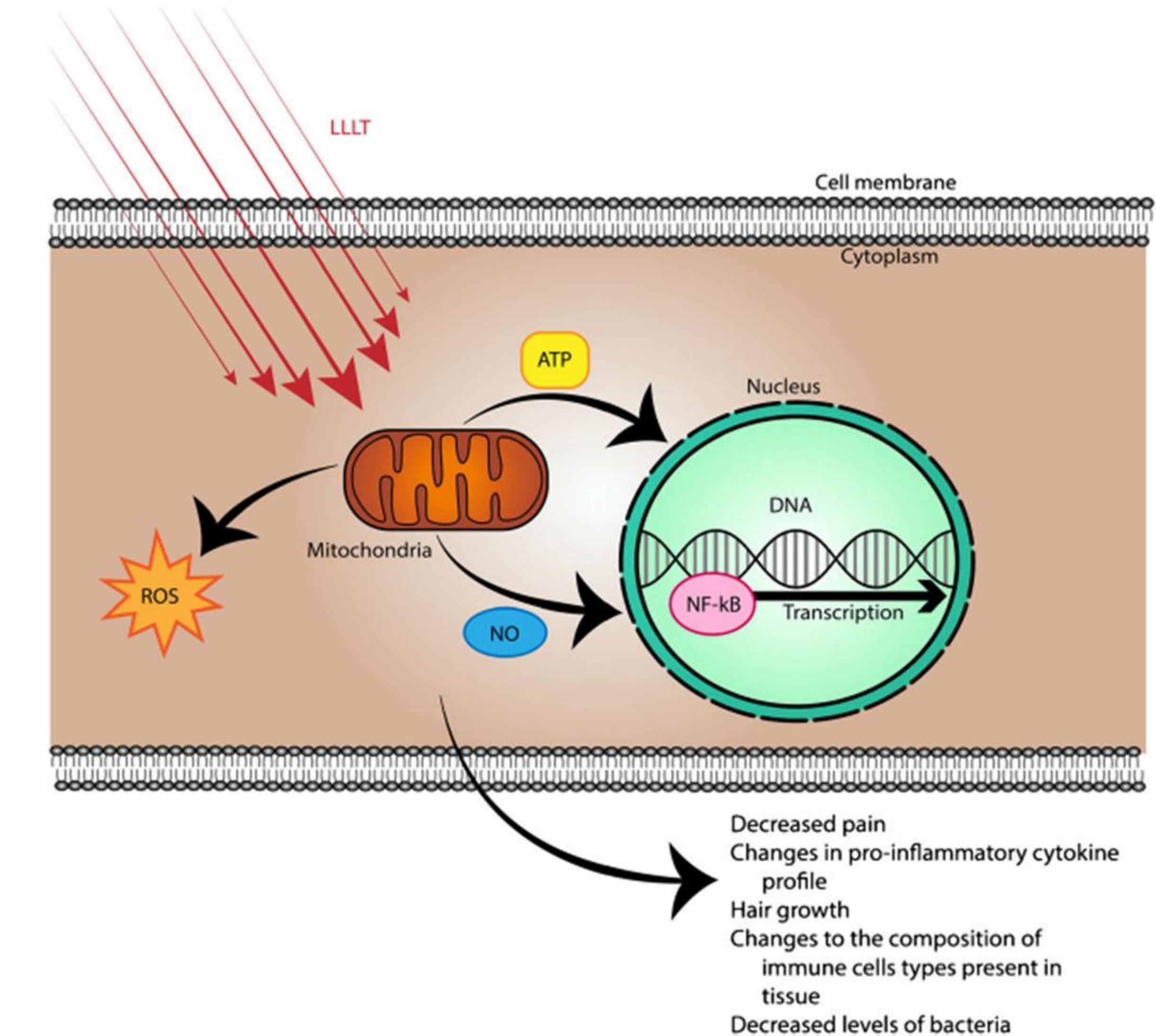
LASER À FROID (LOW LEVEL LASER THERAPY LLLT)



LASER À FROID (LOW LEVEL LASER THERAPY LLLT)



LLLT (PBM) is a non-invasive form of phototherapy that utilizes wavelengths of light between 650 and 1000 nm to deliver low irradiance and doses to the target tissue. It has been used to reduce inflammation, promote lymph vessel regeneration, improve lymphatic motility, and prevent tissue fibrosis.



LASER À FROID (OU PHOTOBIOMODULATION)

Table 4 Summary of results of RCTs included in subgroup analysis

Studies	Limb circumference/volume		Pain intensity		Range of motion	
	Immediately after end of all sessions	Short-term follow-up (< 6 months)	Immediately after end of all sessions	Short-term follow-up (< 6 months)	Immediately after end of all sessions	Short-term follow-up (< 6 months)
LLLT (PBM) vs. sham laser						
Omar et al. 2011 [48]	+	+	NR	NR	+	NR
Kaviani et al. 2006 [47]	NR	+*	NR	+	NR	-
Carati et al. 2003 [46]	-	+*	NR	NR	-	-
LLLT (PBM) vs. conventional therapy						
Ridner et al. 2013 [49]	-	NR	NR	NR	NR	NR
Kozanoglu et al. 2009 [50]	+	-	-	-	NR	NR
Maiya et al. 2008 [51]	+	NR	+	NR	NR	NR
LLLT (PBM) vs. a waiting list control						
Lau and Cheing 2009 [52]	-	+	NR	NR	NR	NR

+: LLLT was more effective than the control group; -: LLLT was not more effective than the control group; *comparison at 1 month post treatment

LLLT low level laser therapy, PBM photobiomodulation, NR not reported

Résultats cliniques incohérents

2 essais cliniques en cours pour valider la PBM:

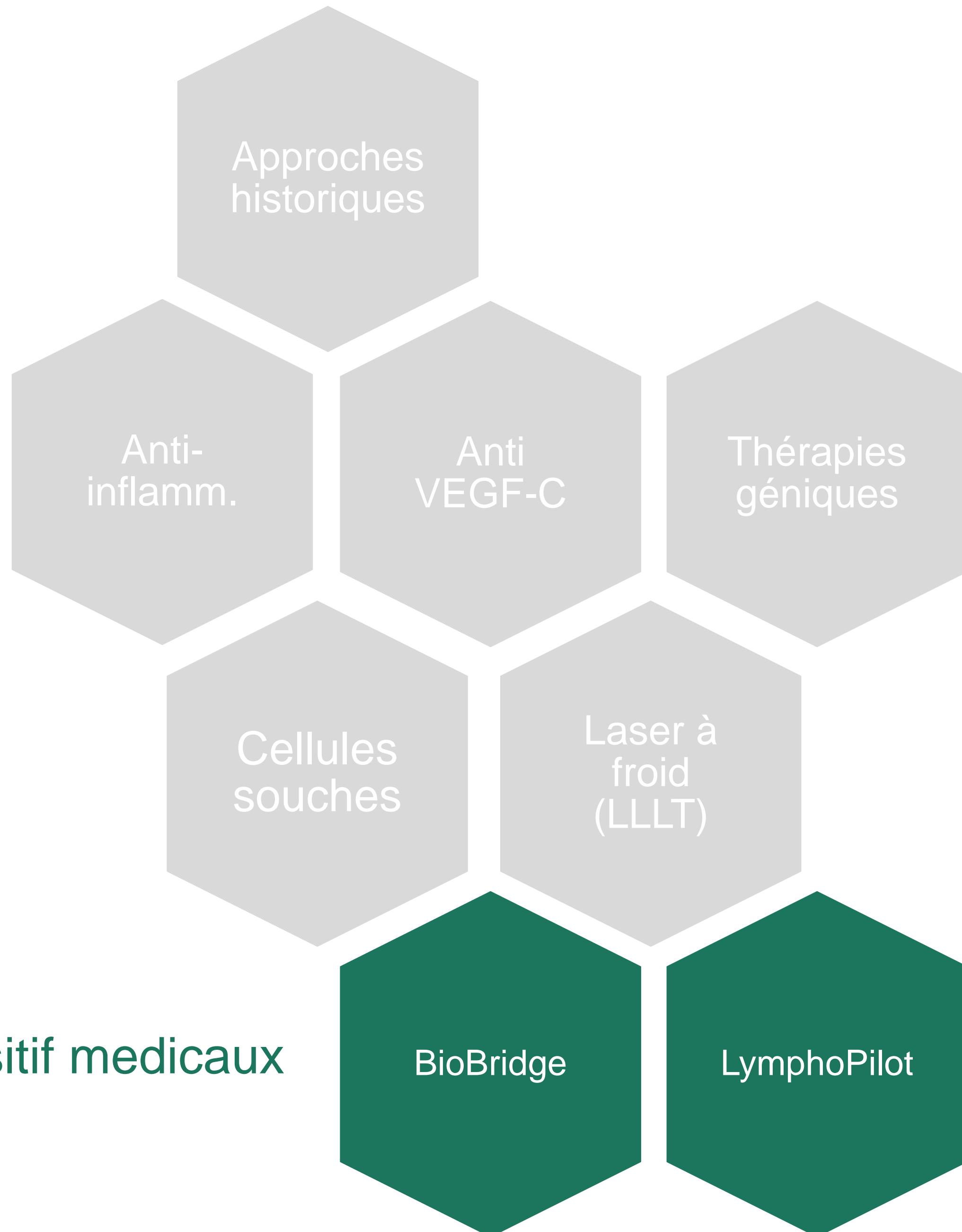
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04690439>

lymphœdème des membres supérieurs : drainage manuel + PBM vs drainage manuel, n = 104

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04482855>

Lymphœdème du cou et de la tête : PBM vs liste d'attente, n = 30

DISPOSITIF MEDICAUX



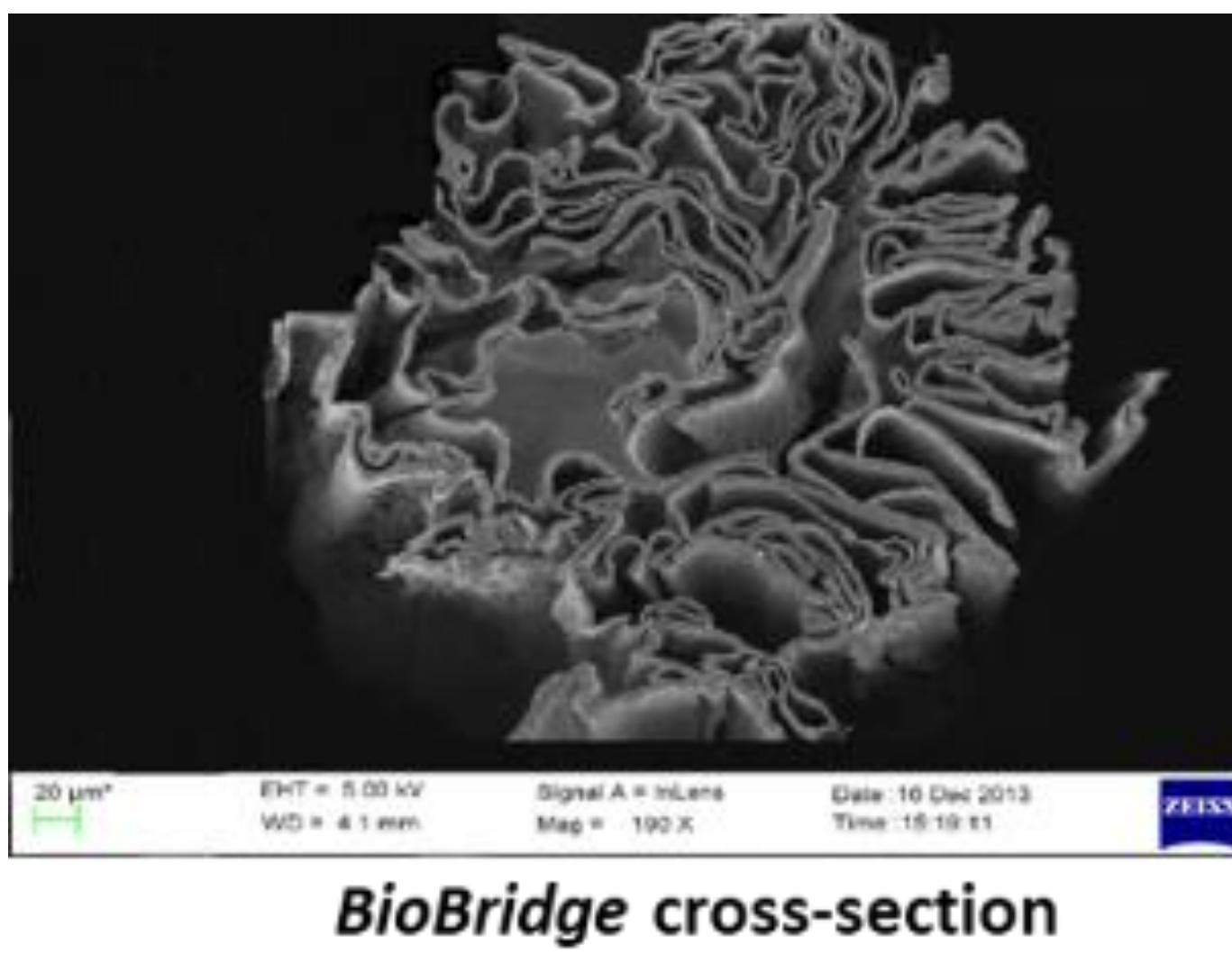
Fibralign

Therapeutic Results

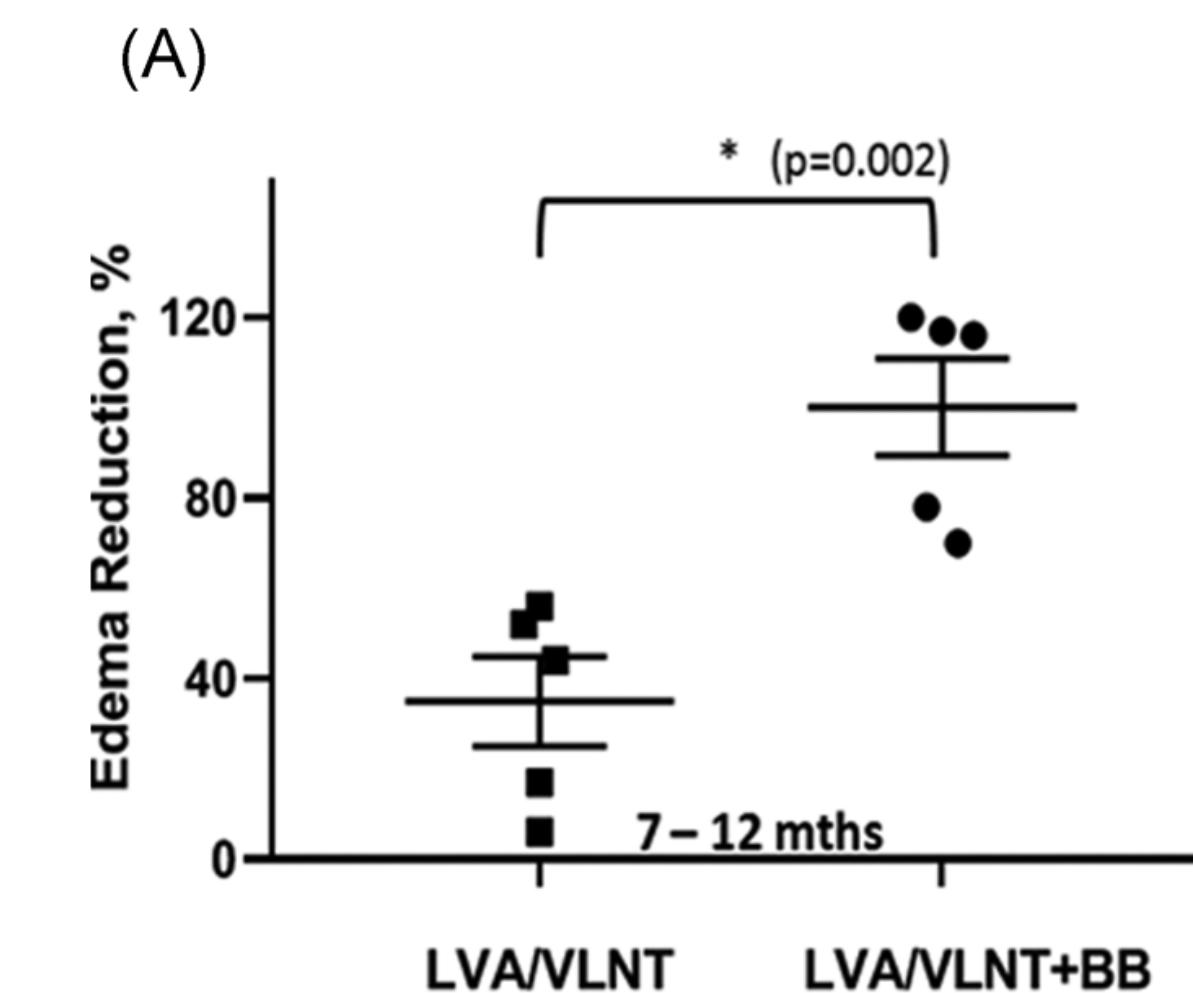
Matrice de collagène nanofibrillaire inséré lors d'une transplantation de ganglions lymphatiques pour faciliter la régénération des vaisseaux lymphatiques



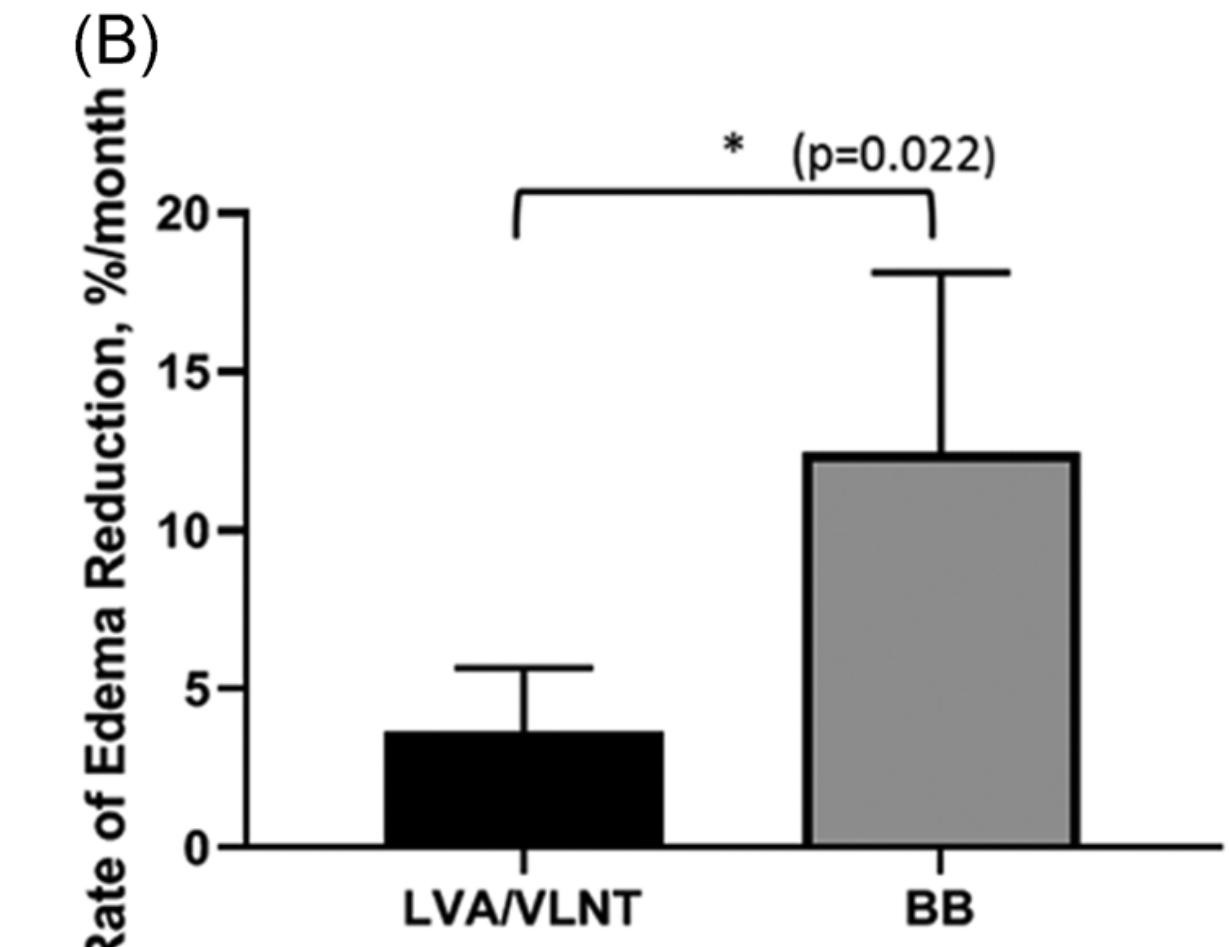
BioBridge
(at 30x magnification)



BioBridge cross-section
(at 190x magnification)



Rochlin et al. J Surg Oncol, 2019



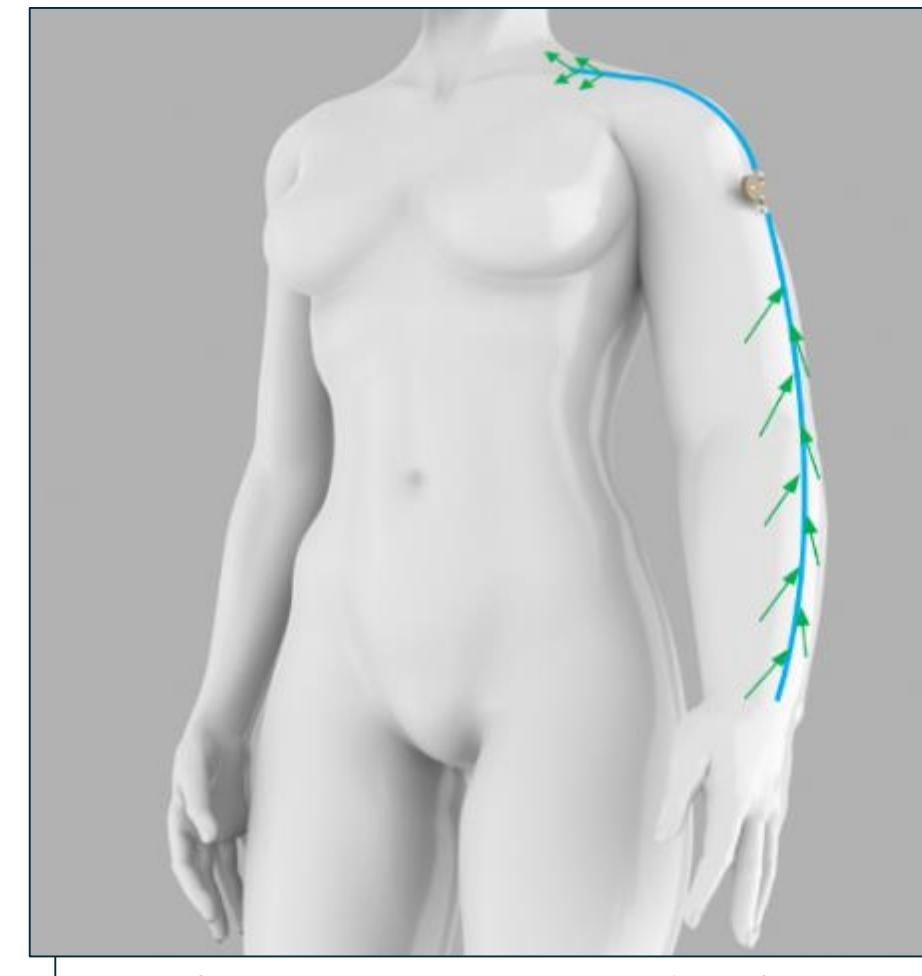
Étude LymphBridge en cours pour valider les résultats sur LO des membres supérieurs :
BioBridge + greffe de ganglions lymphatiques vs transplantation ganglionnaire

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04606030>

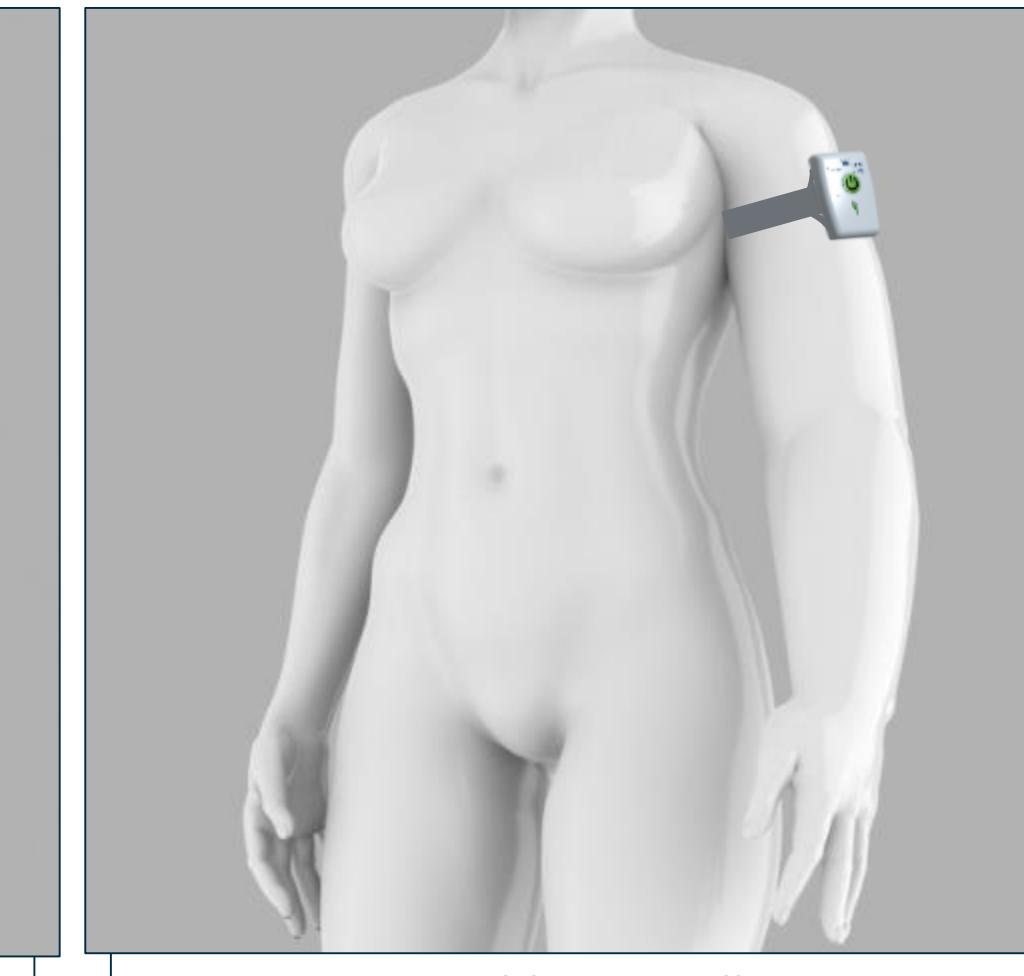
Parmi les critères d'inclusion : utilisation de bas élastiques (utilisation diurne).

LymphoDRAIN™: LE PREMIER SYSTEME DE PONTAGE LYMPHATIQUE

Dispositif médical implantable de classe 3

IMPLANTABLE PUMP HEAD
IPHSUBCUTANEOUS CATHETERS
ICA and OCAWEARABLE CONTROLLER
WCDMOBILE/DESKTOP APPS
LymphoDOC and LymphoDRAIN mobile

Subcutaneous pump and catheters

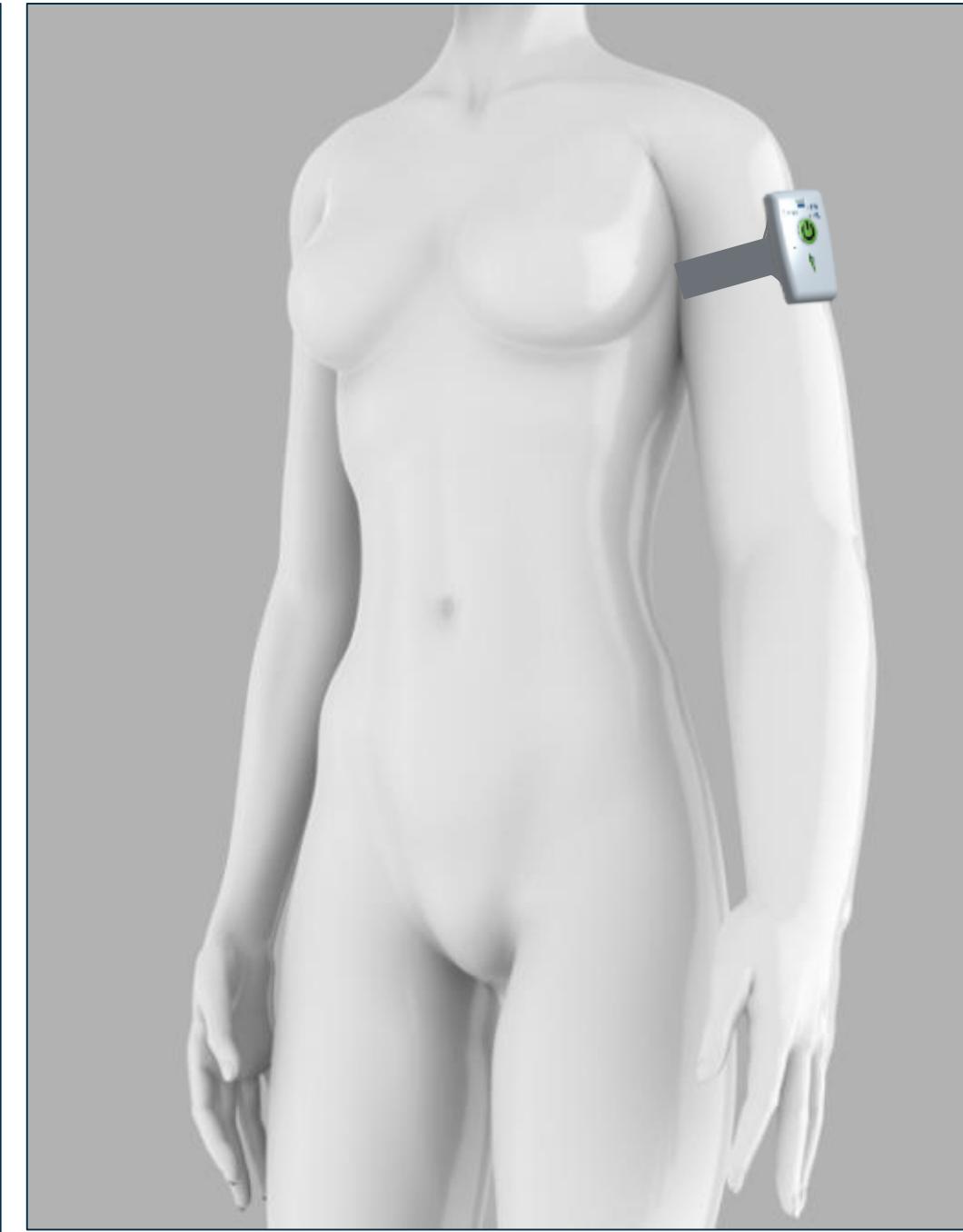
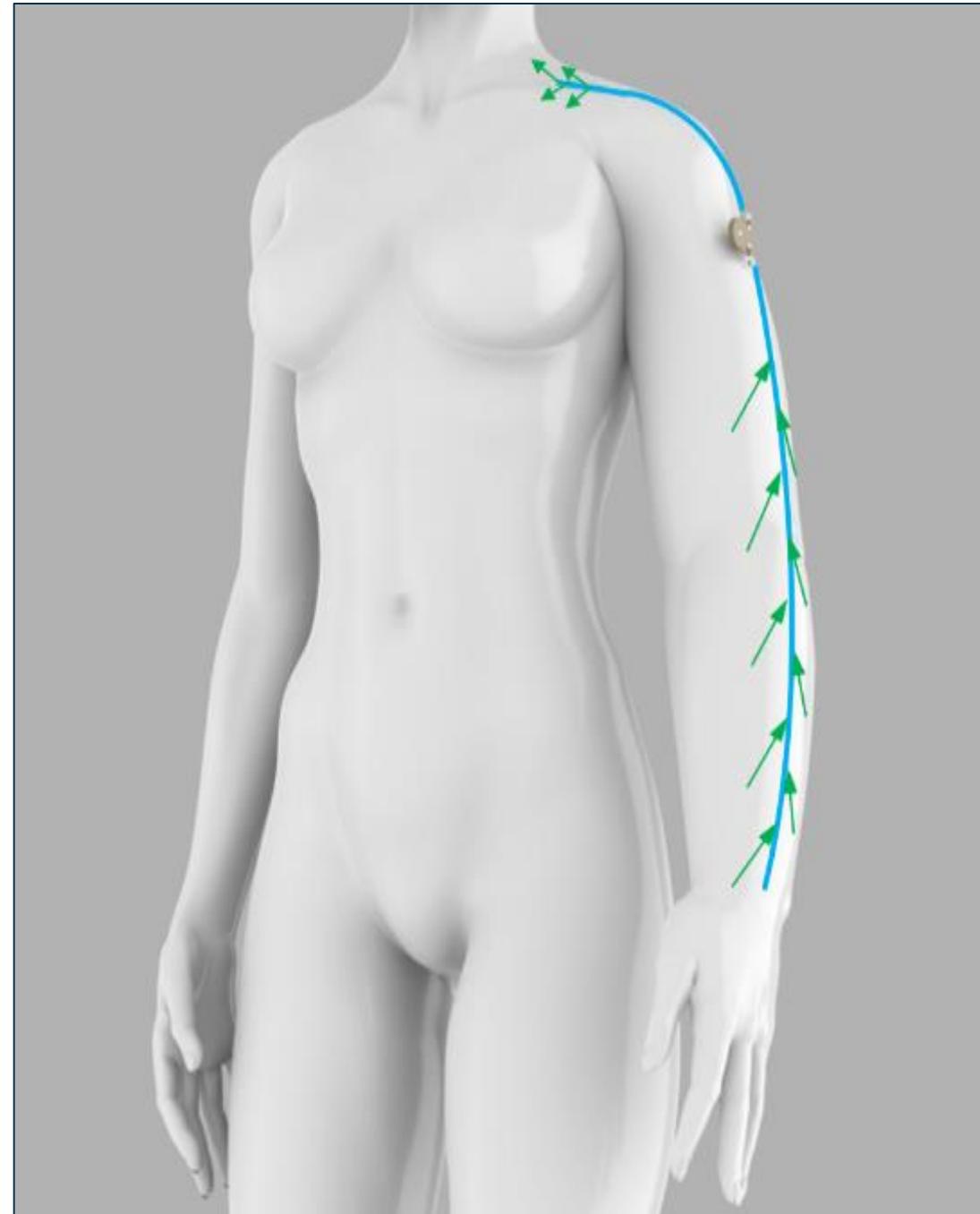


Wearable controller

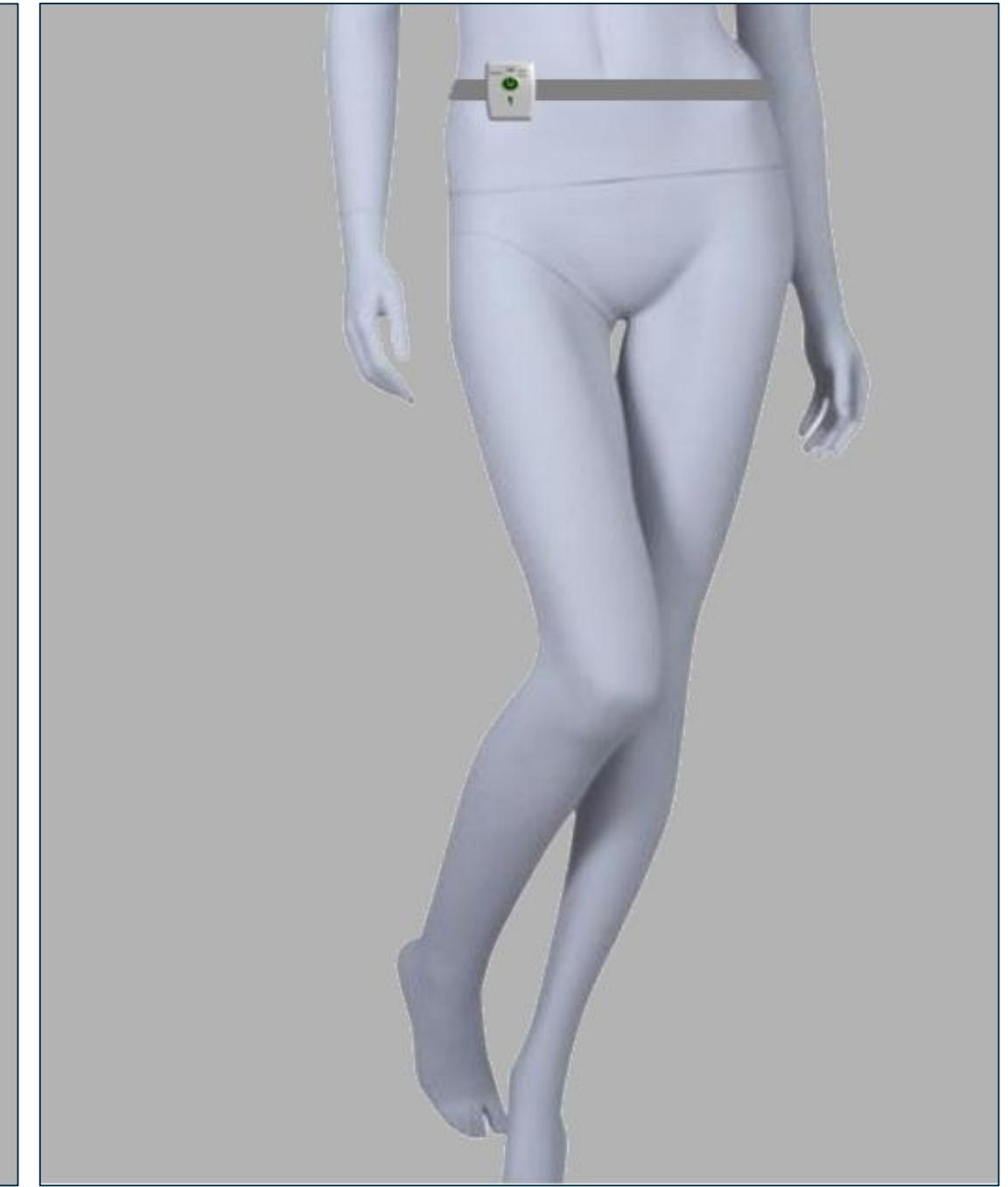
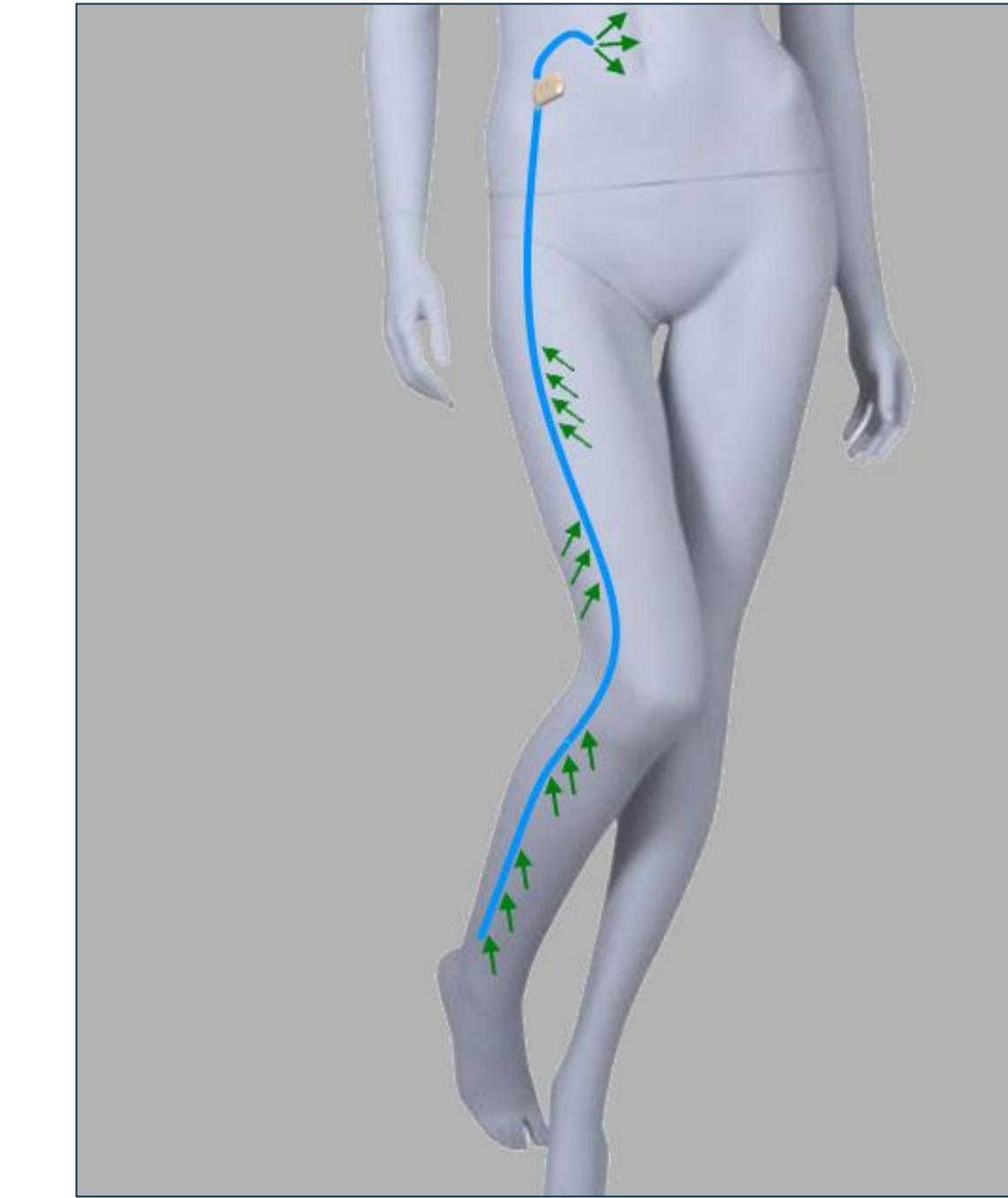
LymphoDRAIN™: LE PREMIER SYSTEME DE PONTAGE LYMPHATIQUE

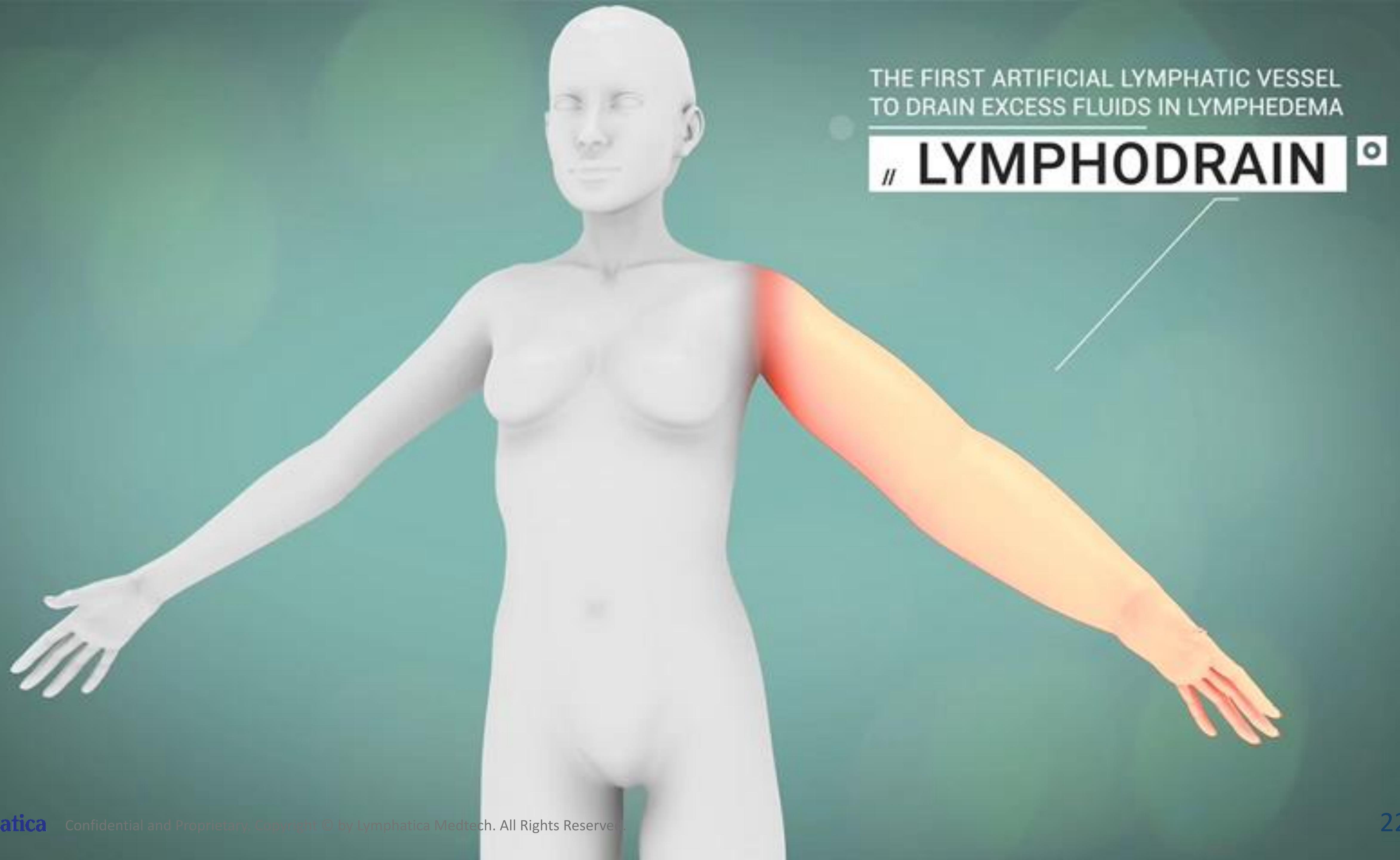
DEUX VERSIONS:

LymphoDrain^{ARM}



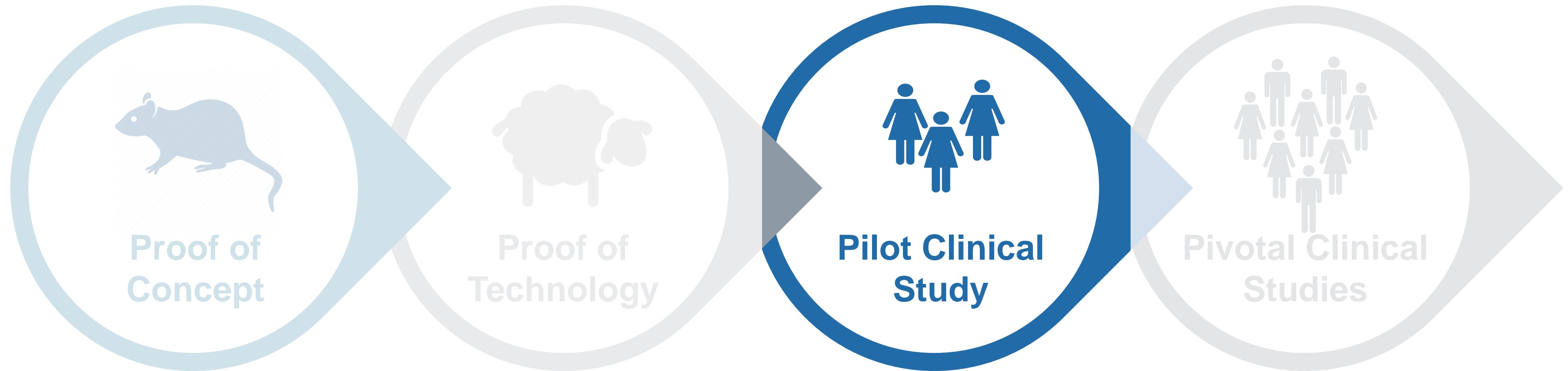
LymphoDrain^{LEG}





THE FIRST ARTIFICIAL LYMPHATIC VESSEL
TO DRAIN EXCESS FLUIDS IN LYMPHEDEMA

// LYMPHODRAIN ◻



Rat Lymphedema Model

Limb volume reduction through continuous recirculation of accumulated lymph

Implant Study in Sheep

Magnetic coupling technology tested in an acute edema model in sheep

First-in-Human Pilot Study

10 patients
1 study center
Focus on safety and device tolerability

Market Authorization Studies

Multicenter studies for FDA approval and CE marking of LymphoDrain^{ARM} and LymphoDrain^{LEG}
Focus on device performance

Début de l'étude: 08/09/2021

Objectif primaire:

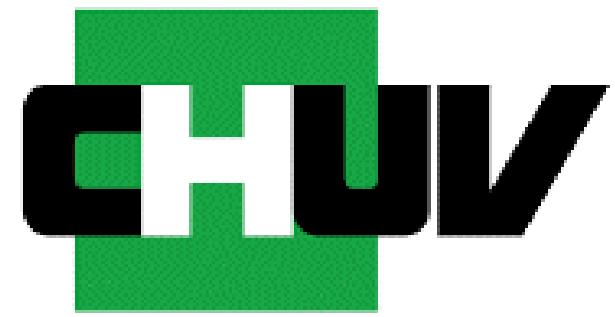
Evaluer la sécurité et la tolérance du dispositif

Objectifs secondaires:

- Recueillir des données de performance préliminaires
- Recueillir des informations pour finaliser la conception de la prochaine investigation (étude pivot)



Prof. Lucia Mazzolai



Paramètres clés

- Vitesse de drainage fixe, 120 mL/jour
- Appareil testé seul (pas de drainage manuel, pas de compression)
- Dispositif implanté pendant 8 semaines
- 10 patients, lymphœdème secondaire unilatéral du bras

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04858230>

RÉSULTATS CLINIQUES PRÉLIMINAIRES



6 patients implantés à ce jour

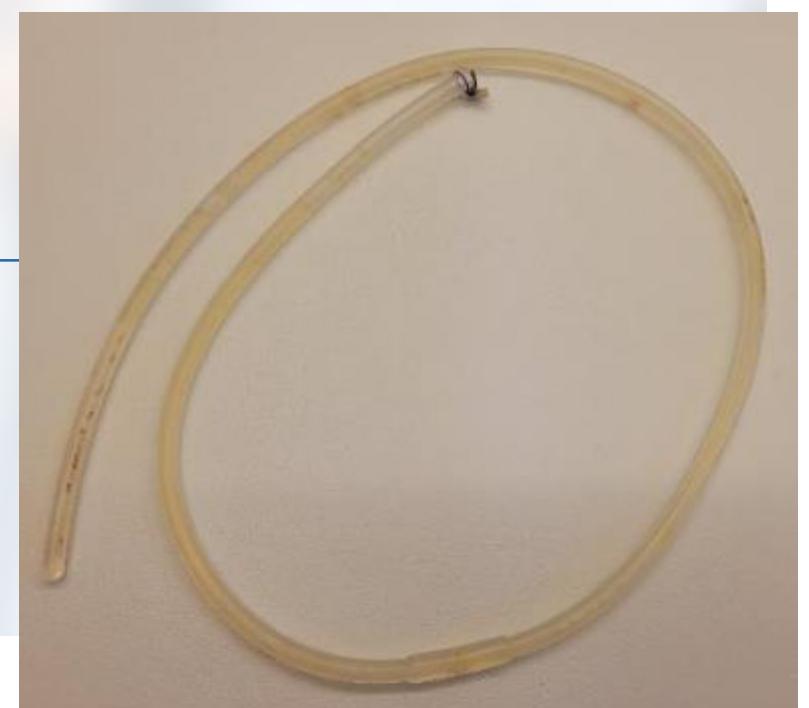
Aucun événement indésirable grave enregistré

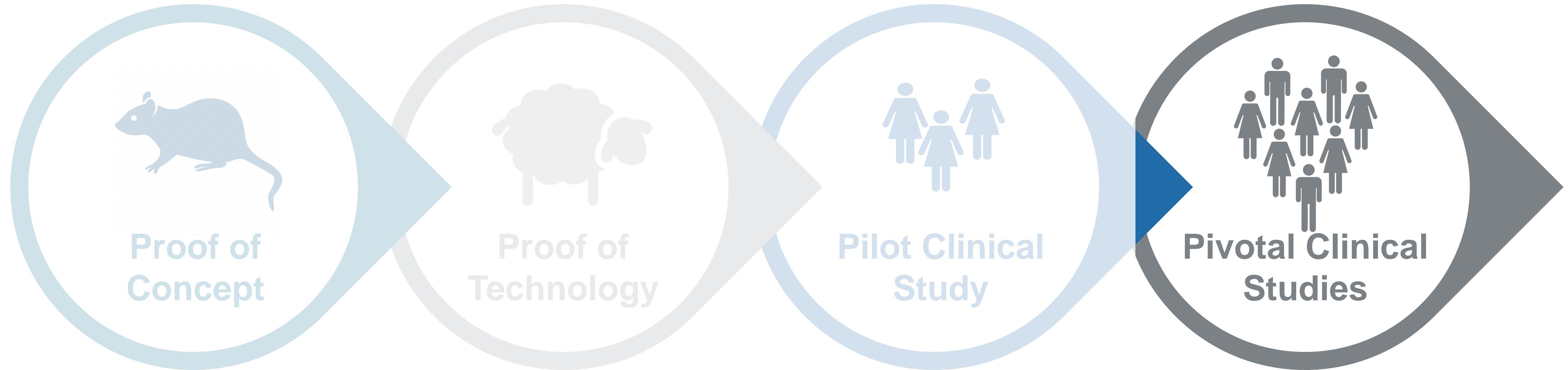
Durée de la procédure d'implantation: ~**45 minutes – ambulatoire**

Flux de la lymphe détecté dans le dispositif tout au long de la période d'implantation

Retrait de la pompe et des cathéters **rapide (~5 min)**

Pompe et cathéters après retrait (8 semaines): **pas de signe d'obstruction**





Rat Lymphedema Model

Limb volume reduction through continuous recirculation of accumulated lymph

Implant Study in Sheep

Magnetic coupling technology tested in an acute edema model in sheep

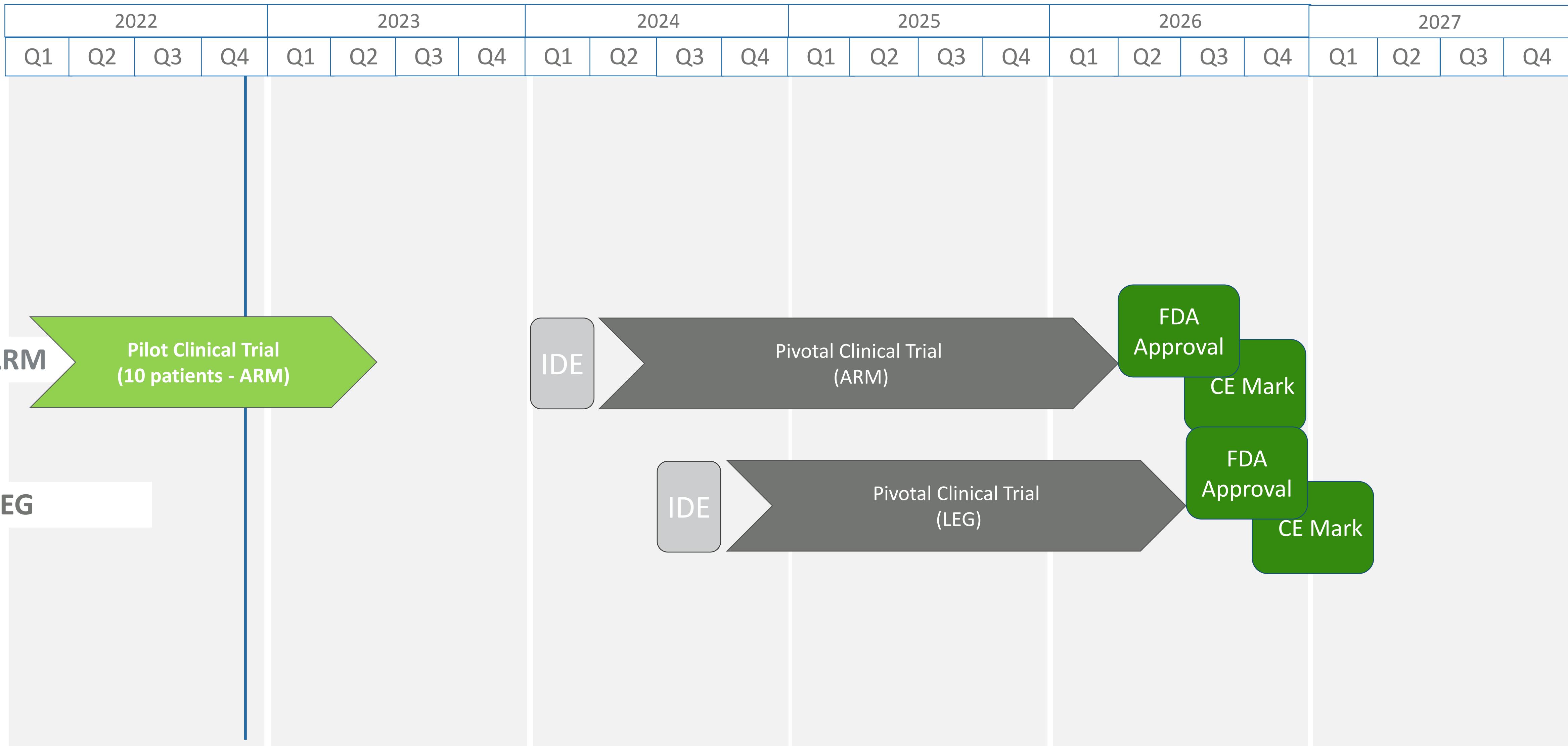
First-in-Human Pilot Study

10 patients
1 study center
Focus on safety and device tolerability

Market Authorization Studies

Multicenter studies for FDA approval and CE marking of LymphoDrain^{ARM} and LymphoDrain^{LEG}
Focus on device performance

TIMELINE



ÉQUIPE LYMPHATICA

Lymphatica's Team



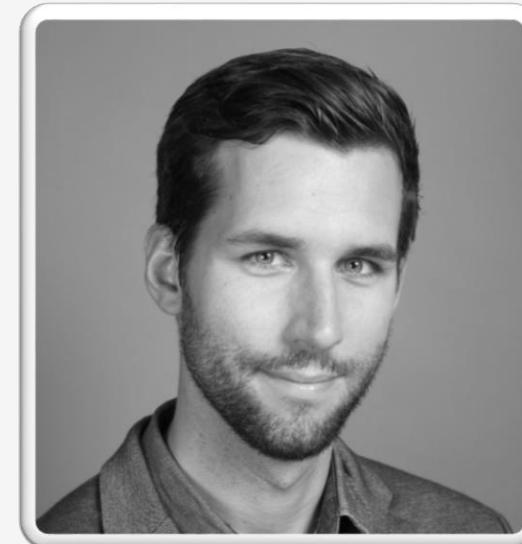
MARCO PISANO,
Ph.D., eMBA
CEO & FOUNDER



VALENTINA
TRIACCA, Ph.D.
COO & FOUNDER



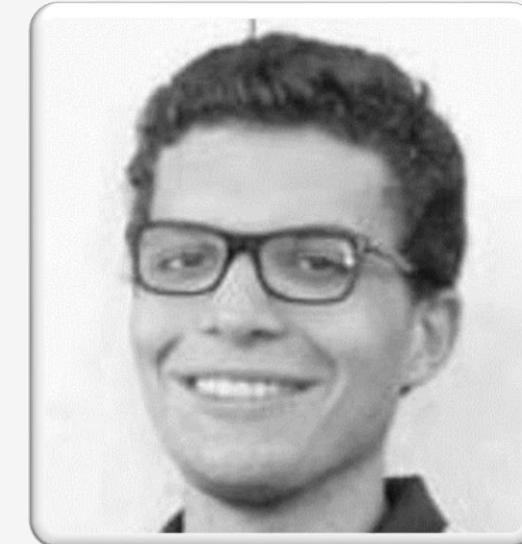
VICKY
BOUCARD
Responsible for QARA
Clinical engineer



MATHIEU
ABERLE
Head of R&D



RICARDO CAMILO
MOREIRA
R&D Engineer



VALENTIN
CHAPLET
QARA and Clinical
engineer



MELINA
NOEL
R&D Engineer

Directors



NANCI GOVINDER, LAURENT DUHOUX
MBA
MBA



INDEPENDENT BOARD
MEMBER
INVESTOR DIRECTOR



Eduard
VIDOVIC, M.D.
Chief Medical Officer



Prof. Lucia
MAZZOLAI, M.D.
CHUV, Lausanne – (CH)
President of
LymphoSuisse



Prof. Marianne
BRODMANN, M.D.
Gratz (Austria)
Former president - European
Soc. for Vascular Medicine



Prof. Francesco
BOCCARDO, M.D.
San Martino, Genova (Italy)
President of the European Society
of Lymphology (ESL)



Prof. Dr. Christoph
Hehrlein
Freiburg (Germany)
Medical Director of
Vascular Center

Clinical Partners

Un grand merci à l'équipe du CHUV pour l'étude LymphoPilot

Prof. Lucia Mazzolai
Dr. Sébastien Déglice
Dr. Samuel Staubli
Marie-Josée Brochu Vez
Valentina Ferrari
Claudia Lessert
Monique Salvi



<https://www.kofam.ch/fr/portail-snctp/rechercher-des-essais-cliniques/etude/55755>



Lymphatica



PHONE

+41 76 776 54 72



EMAIL

contact@lymphatica.ch



WEBSITE

www.lymphatica.ch