



Immunotherapy to fight cancer and infectious diseases

TG4001 (MVA-HPV-IL2)

Vaccination Thérapeutique
pour le Traitement des
Dysplasies Cervicales de Haut-Grade (CIN2/3)

Paris, 25 avril 2006

Agenda

- § Le virus
- § Les maladies du col de l'utérus
- § Le dépistage
- § Les options thérapeutiques
- § La vaccination

Agenda

§ Le virus

§ Les maladies du col de l'utérus

§ Le dépistage

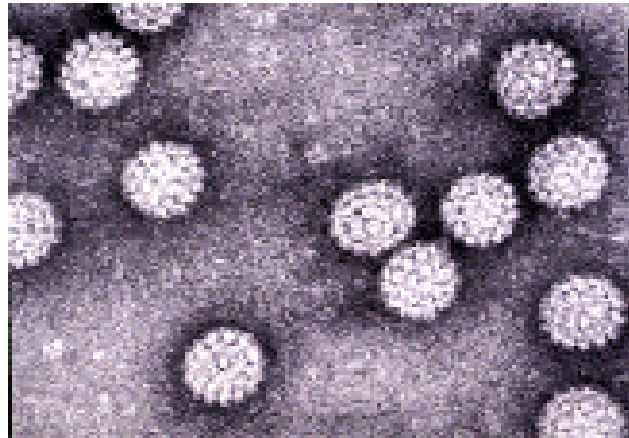
§ Les options thérapeutiques

§ La vaccination

Virus du Papillome Humain (VPH)

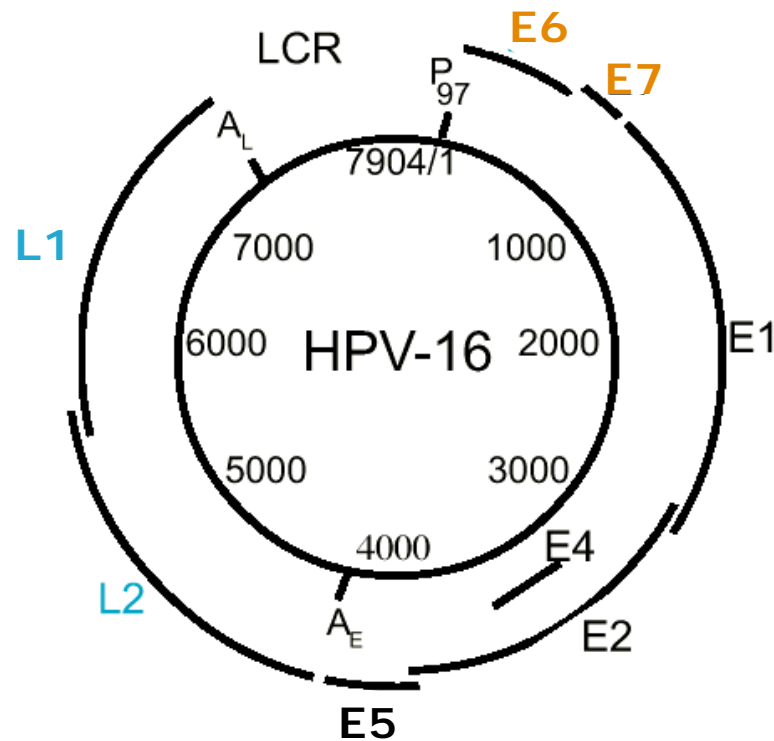
§ Virus à ADN qui infecte les épithéliums

ü Plus de 100 génotypes de VPH ont été identifiés (basé sur séquences des gènes L1, E6, E7- >10% différence de séquence définit un nouveau type)



VPH par microscopie
électronique

Genome du VPH



Carte génomique du VPH

§ Six genes précoces: E1, E2, E4, E5, E6 and E7

ü E1 & E2 protéines nécessaires pour la réplication virale

ü E1 è aide le virus à échapper au système immunitaire

ü E6 & E7 des HR-HPV sont responsables de la transformation des cellules infectées è dysplasies è cancer

§ Deux gènes tardifs L1 and L2

ü L1 & L2: protéines de capside

Infection par le VPH

§ L' infection sexuellement transmissible la plus répandue

- ü 80 à 85% des individus seront infectés au moins une fois dans leur vie par le VPH, habituellement sans manifestation clinique.
- ü Les taux d'infection les plus élevés se trouvent chez les jeunes âgés de moins de 25 ans.
- ü Une éradication spontanée de l'infection a lieu dans 80% des cas, en moins d'un an.

Deux grandes familles de VPH

§ Bas-risque (LR-HPV): HPV6, 11, 42, 43, 44

ü Le virus **ne s'intègre pas** dans le génome de la cellule infectée

ü **Verrues génitales**: maladie bénigne la plus courante liée au VPH.

§ Haut-risque (HR-HPV): HPV16, 18, 45, 31, 33, 35, etc.

ü Le virus **s'intègre** dans le génome de la cellule infectée

ü **Protéines E6 & E7** du virus responsables de la **transformation** des **cellules cervicales**, apparition de lésions pré-cancéreuses (dysplasies / Cervical Intraepithelial Neoplasia - CIN) pouvant évoluer vers un cancer invasif

Agenda

§ Le virus

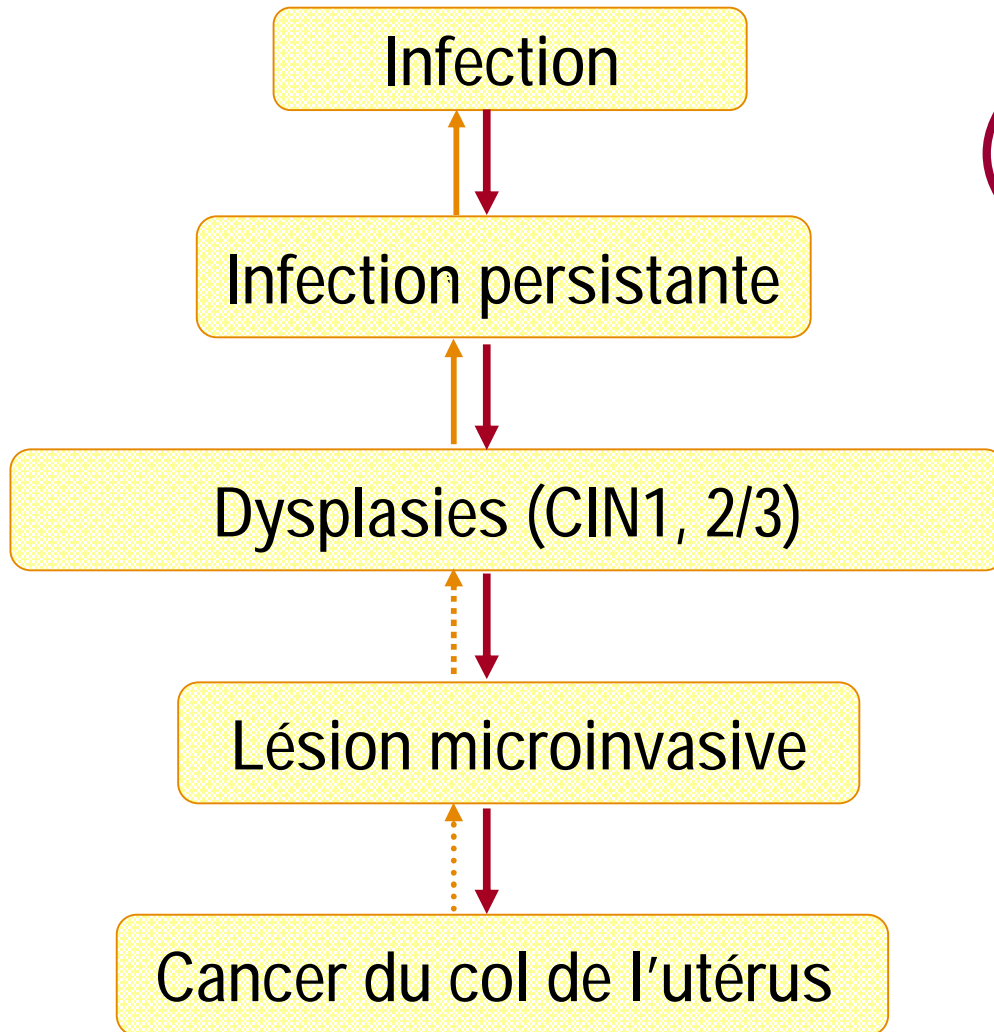
§ *Les maladies du col de l'utérus*

§ Le dépistage

§ Les options thérapeutiques

§ La vaccination

Lésions cervicales liées au VPH

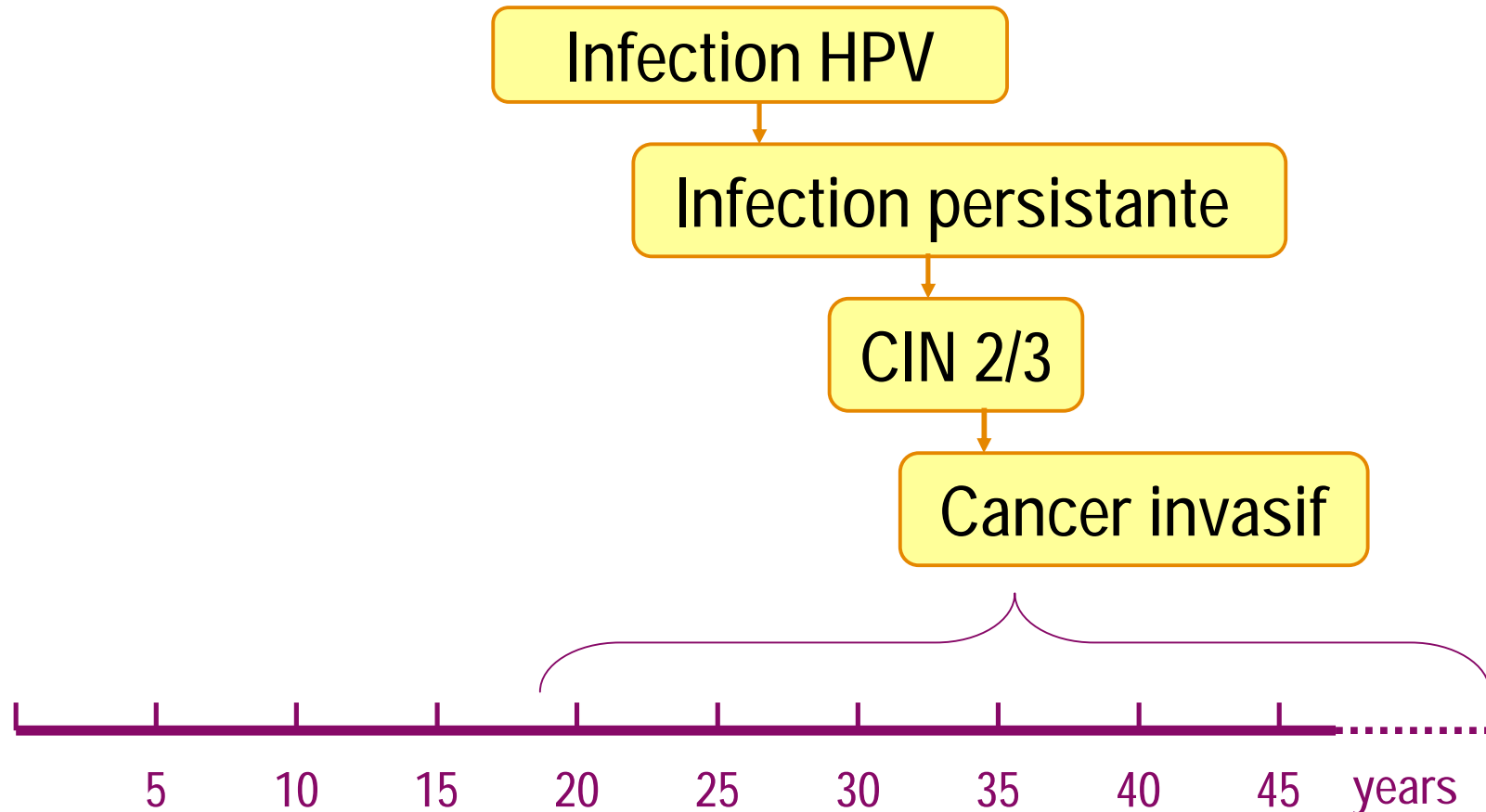


Expression de tous les gènes du VPH et production de virions

Intégration de l'ADN viral dans la cellule infectée

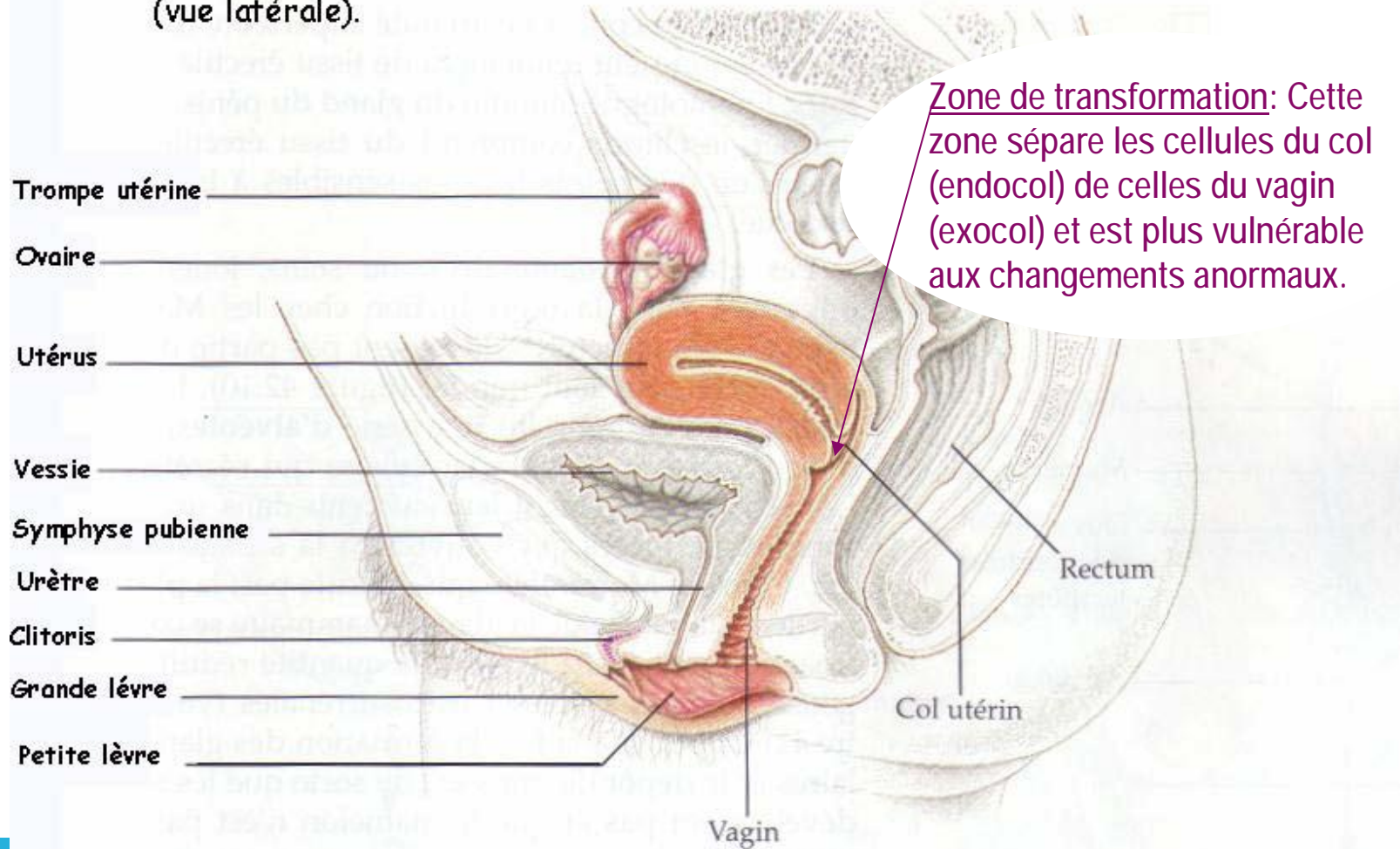
Expression des gènes E6 & E7 de VPH à haut risque

Histoire naturelle de l'infection par HPV

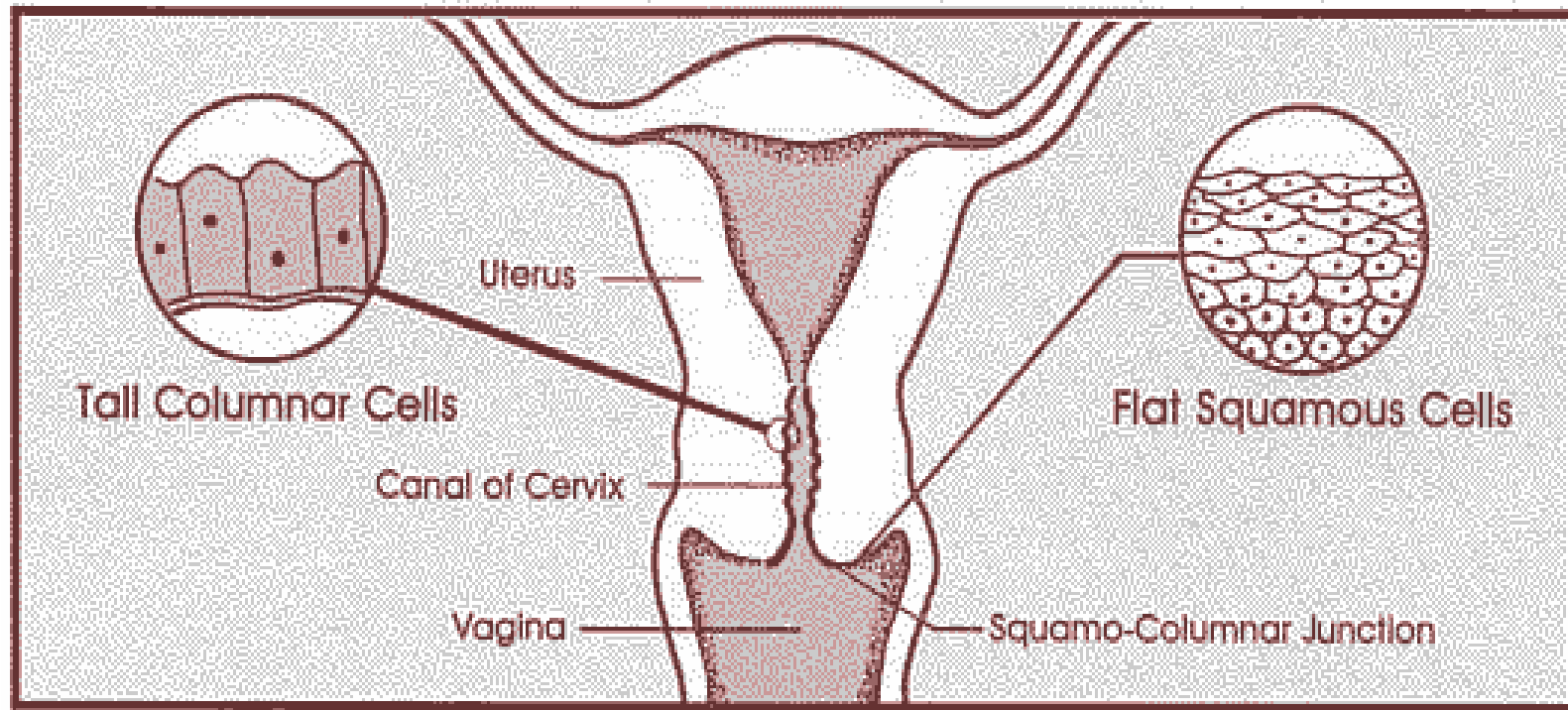


Anatomie du col de l'utérus

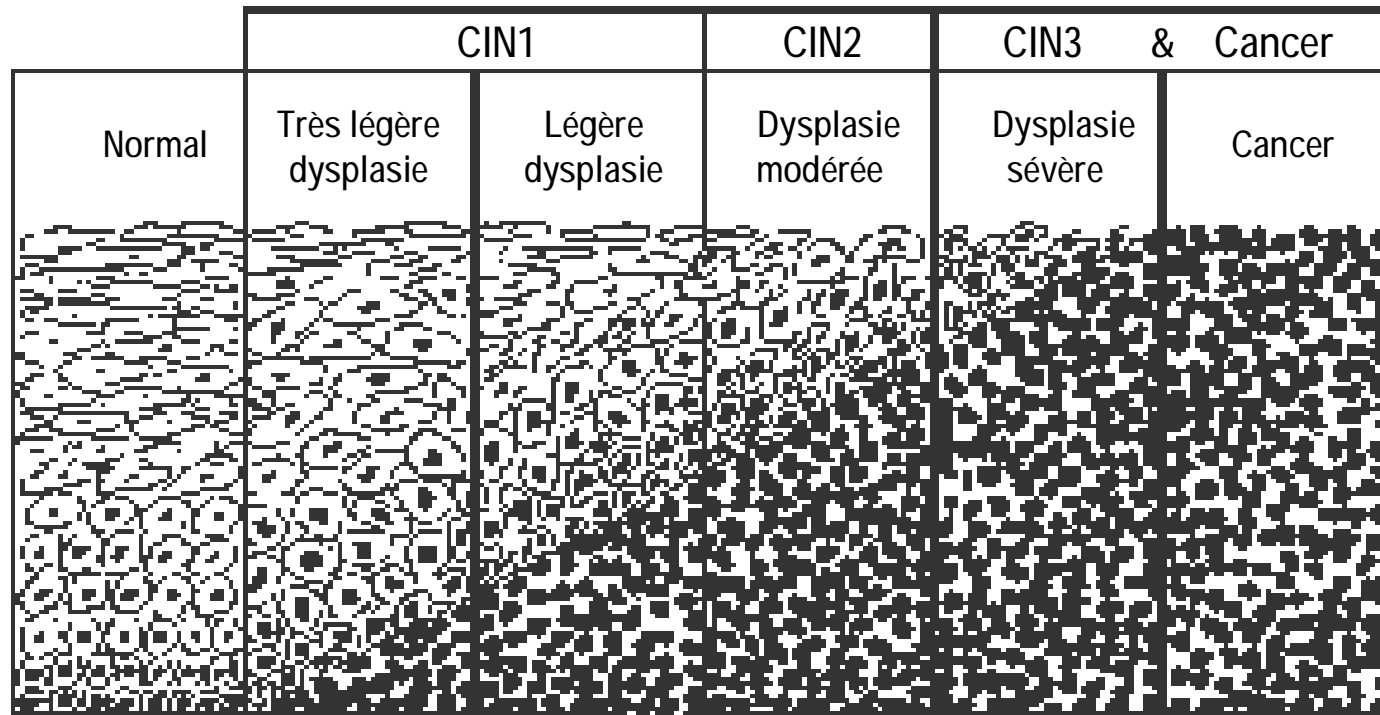
Anatomie du système reproducteur de la femme
(vue latérale).



Zone de transformation



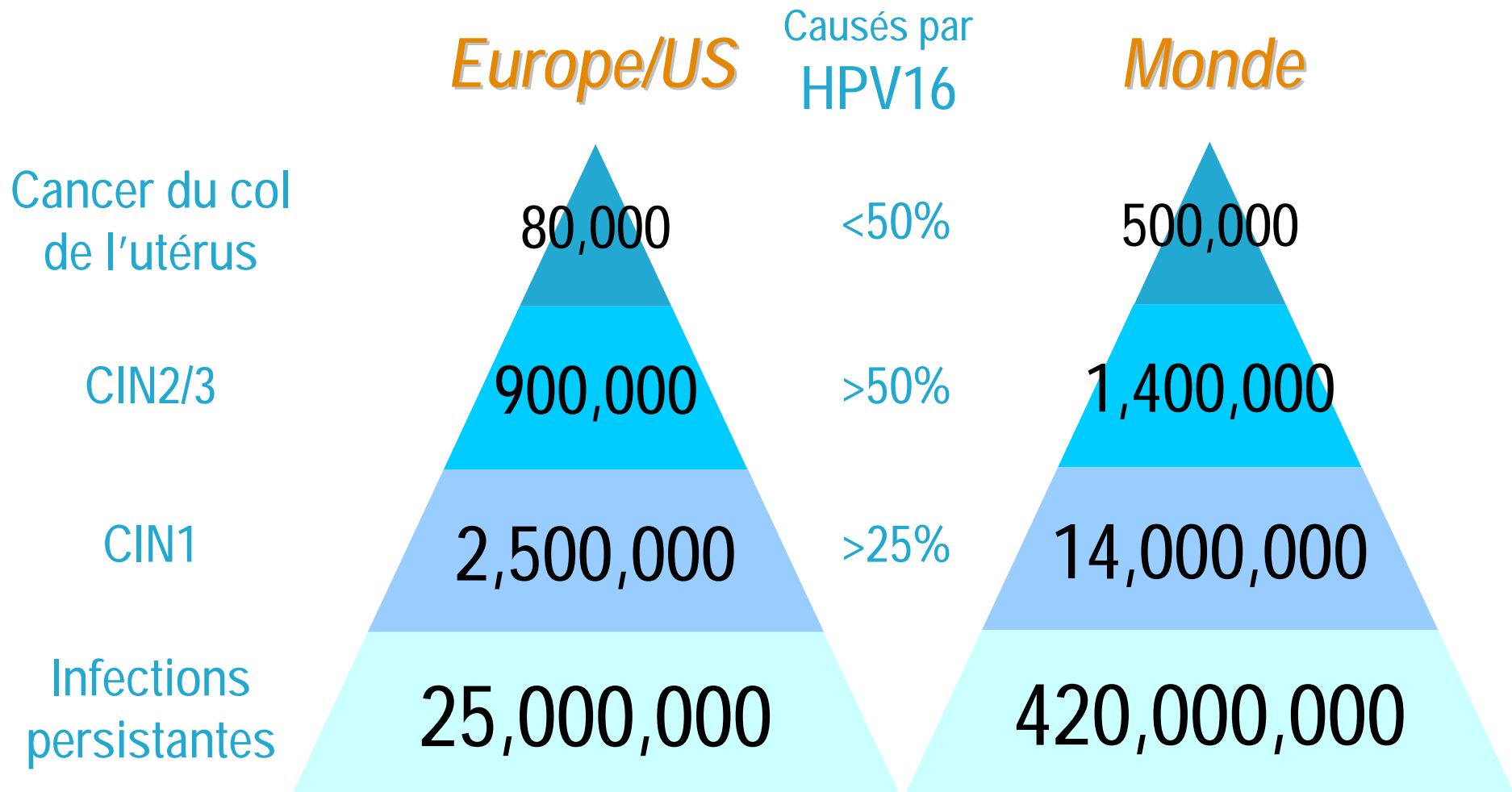
Anomalies histologiques



EPITHELIUM



Incidence des maladies liées au VPH



Agenda

- § Le virus
- § Les maladies du col de l'utérus
- § Le dépistage
- § Les options thérapeutiques
- § La vaccination

Dépistage des anomalies du col

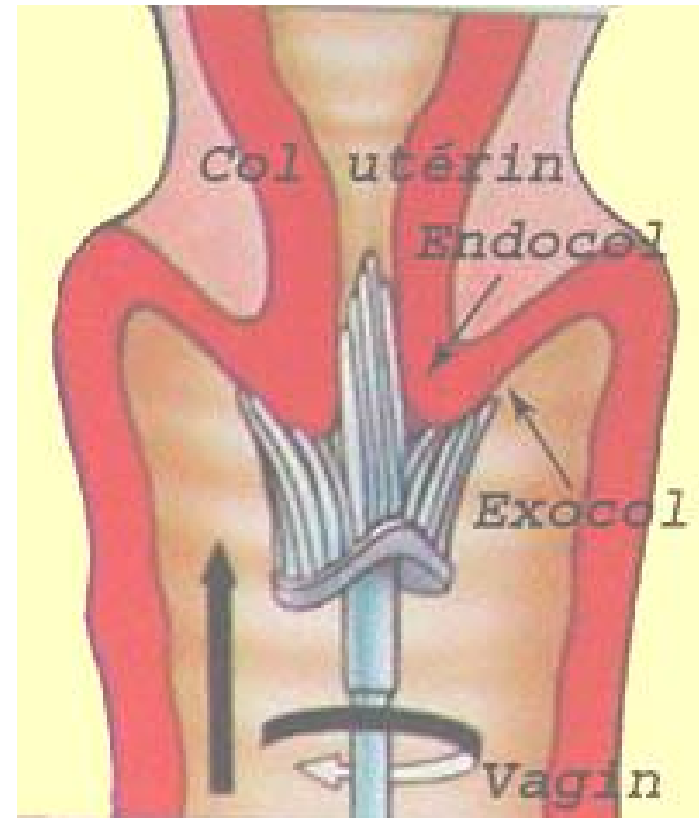
- § Existence de lésions pré-invasives (CIN 2/3)
- § Pendant plusieurs années
- § Accessibles à l'examen clinique (frottis)

è Le dépistage primaire, efficace, a permis une régression de 75% de l'incidence des cancers du col de l'utérus, depuis les années 70, dans les pays industrialisés

Frottis du col de l'utérus

Prélevement, à l'aide d'une brosse adaptée, des cellules superficielles du col, tout particulièrement dans la zone de transformation qui est le siège privilégié des infections HPV et donc des lésions précancéreuses (dysplasies).

1



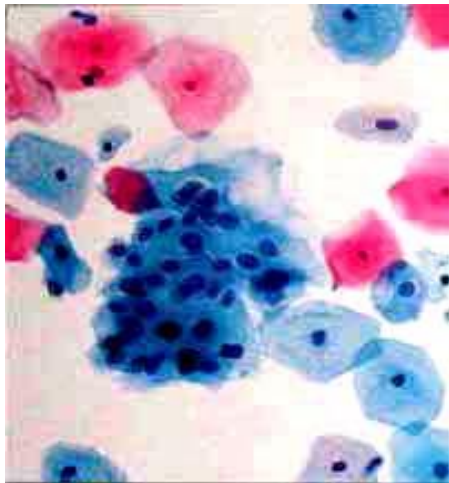
Frottis du col de l'utérus

2



La brosse est placée dans un flacon rempli d'un liquide spécial de conservation cellulaire

3



Les cellules présentes sur la brosse vont se disperser de manière homogène dans le liquide et c'est à partir de ce dernier que l'on réalise des étalements sur lames de verre, colorés et examinés au microscope

Digene Hybrid Capture II (HCII) â

(4)



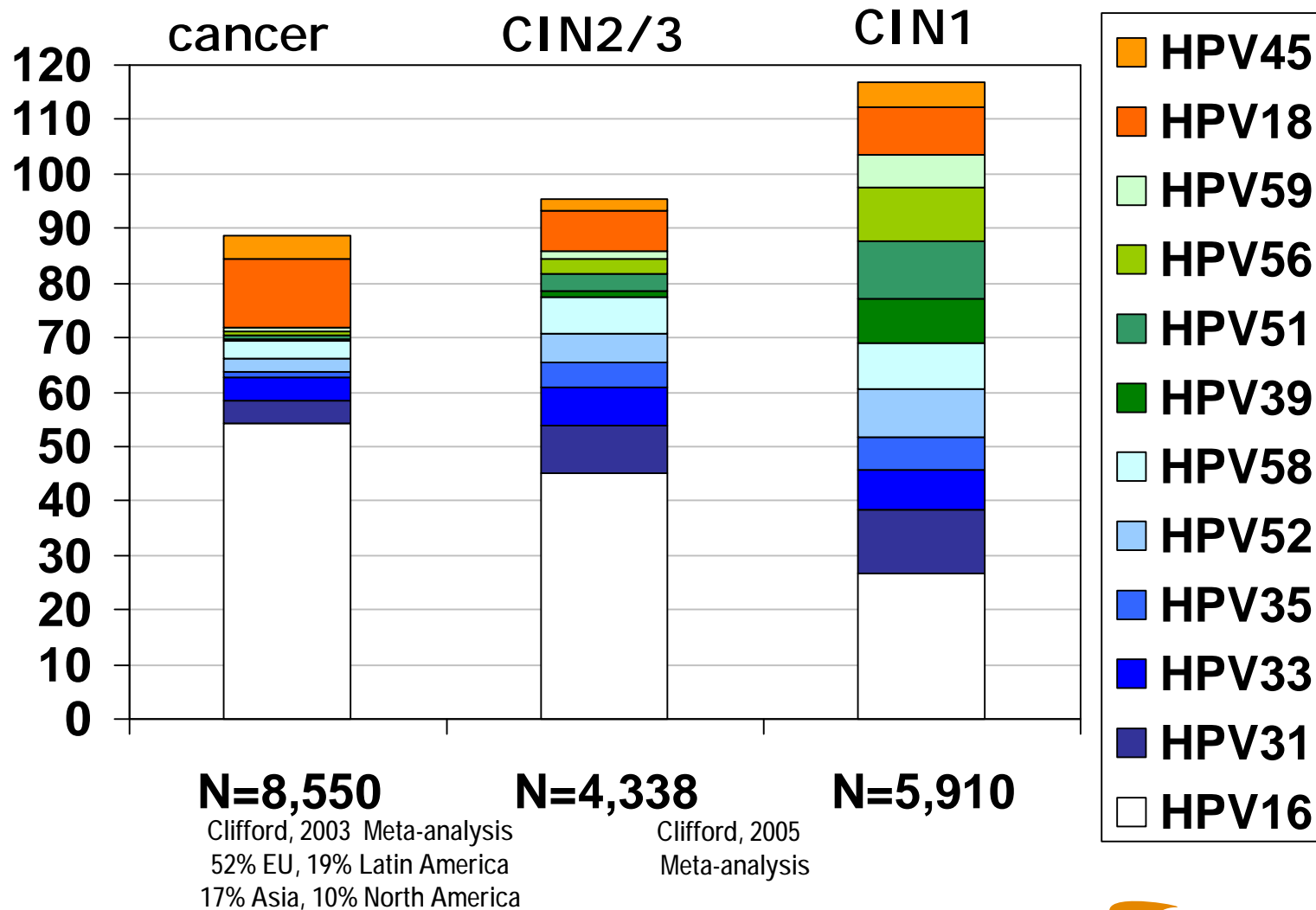
§ 5 HPV de bas risque :
Ü 6, 11, 42, 43, 44

§ 13 HPV de haut risque :
Ü 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45,
51, 52, 56, 58, 59, 68

Présence de virus VPH dans
les cellules du prélèvement?

Prévalence des différents types de VPH

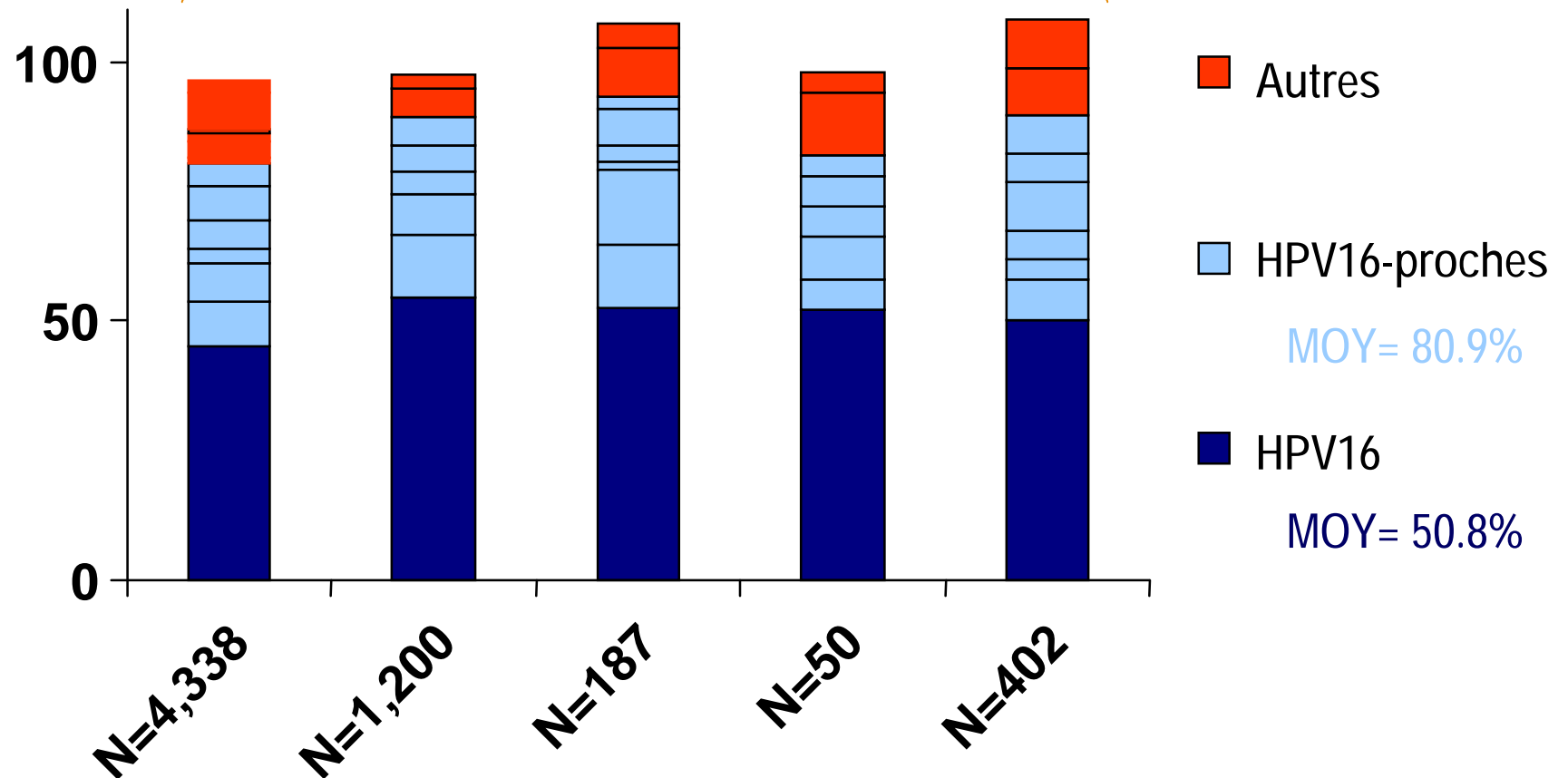
Statistiques sur population mondiale



Prévalence des différents types de VPH

Statistiques sur population Europe + USA

CIN2/3



Clifford, 2003 Meta-analysis
52% EU, 19% Latin America
17% Asia, 10% North America

Padilla, 2003
Albuquerque
USA

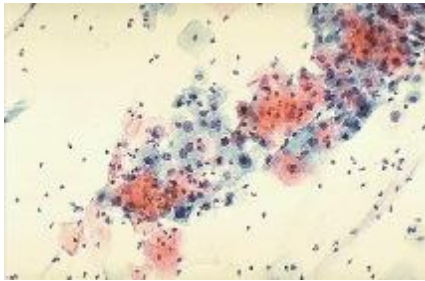
Becker, 1994
Albuquerque
USA

Schiffman, 1993
Portland
USA

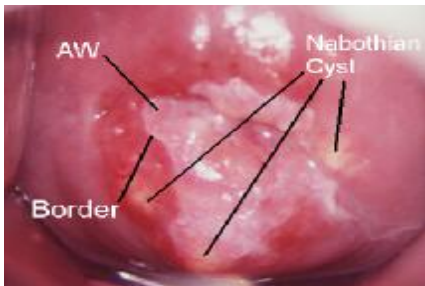
Roda Husman, 1994
Amsterdam
The Netherlands



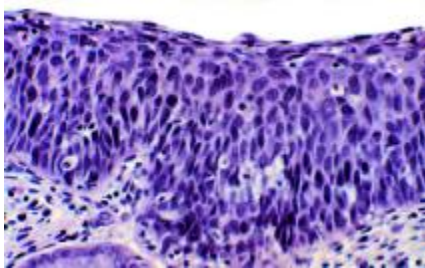
Diagnostic des Dysplasies de haut-grade



Suspectées sur un frottis de dépistage



Visualisée en **colposcopie** à **biopsie** (prélèvement de tissu) **dirigée** sur une zone acidophile

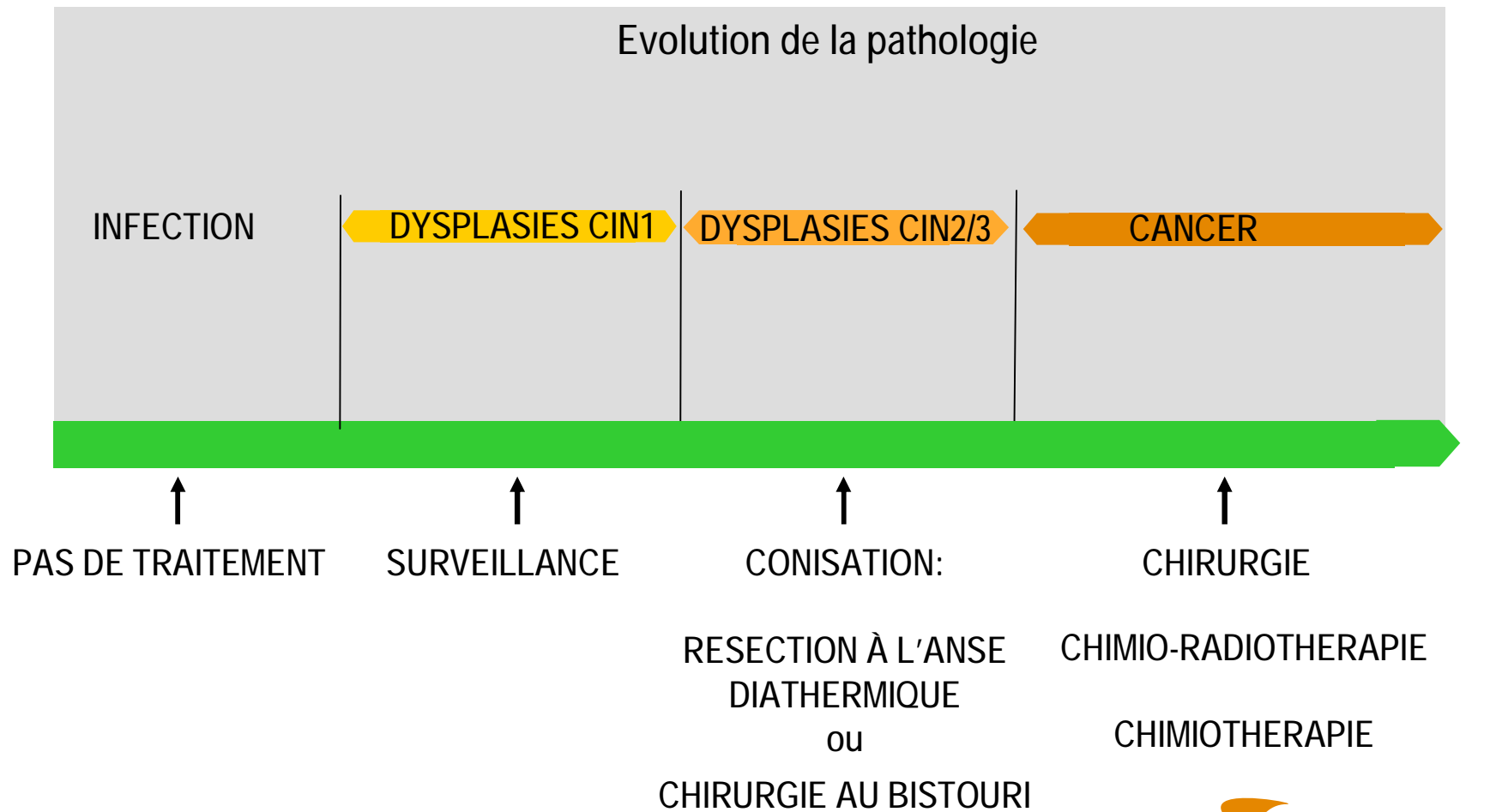


CIN 2/3 diagnostiqué en **histologie** (examen du prélèvement au microscope)

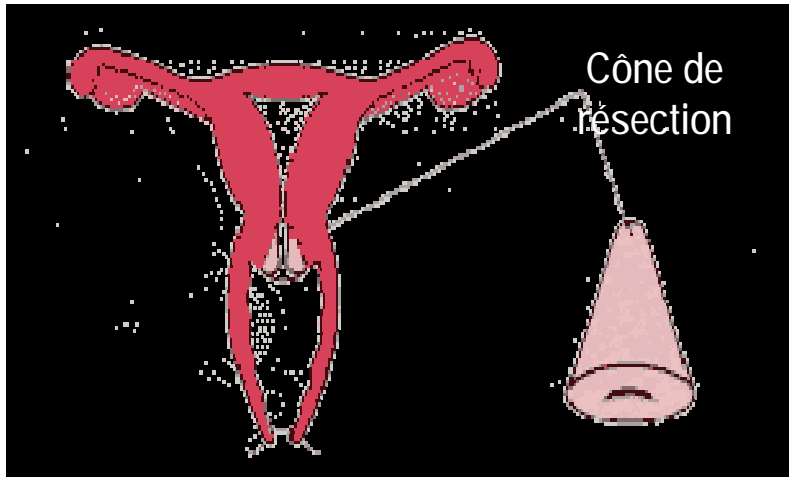
Agenda

- § Le virus
- § Les maladies du col de l'utérus
- § Le dépistage
- § *Les options thérapeutiques*
- § La vaccination

Options thérapeutiques



Traitement actuel des CIN2/3: conisation (1)



§ Résection à l'anse diathermique (RAD)

Les électrodes de coupure (transformation de l'énergie électrique en chaleur) ont l'aspect de très fines anses coniques (0.2 mm) métalliques

§ Conisation chirurgicale (bistouri)

Prélèvement par voie chirurgicale d'un fragment, de forme conique, du tissu du col utérin

Traitement actuel des CIN2/3 : Conisation (2)

§ Sous **anesthésie** générale ou loco-régionale, en milieu **hospitalier** (24H à 48H)

§ Efficace à plus de 90%

§ Hémorragie dans 3.5 - 5% des cas (International Agency for Research on Cancer)

§ Problème possible de fertilité

§ Récidive dans 10 à 20% des cas

Agenda

- § Le virus
- § Les maladies du col de l'utérus
- § Le dépistage
- § Les options thérapeutiques
- § *La vaccination*

Vaccination(s): mécanismes d'action

Stimuler les mécanismes immunitaires de l'organisme

§ Préventive

ü Production d'anticorps

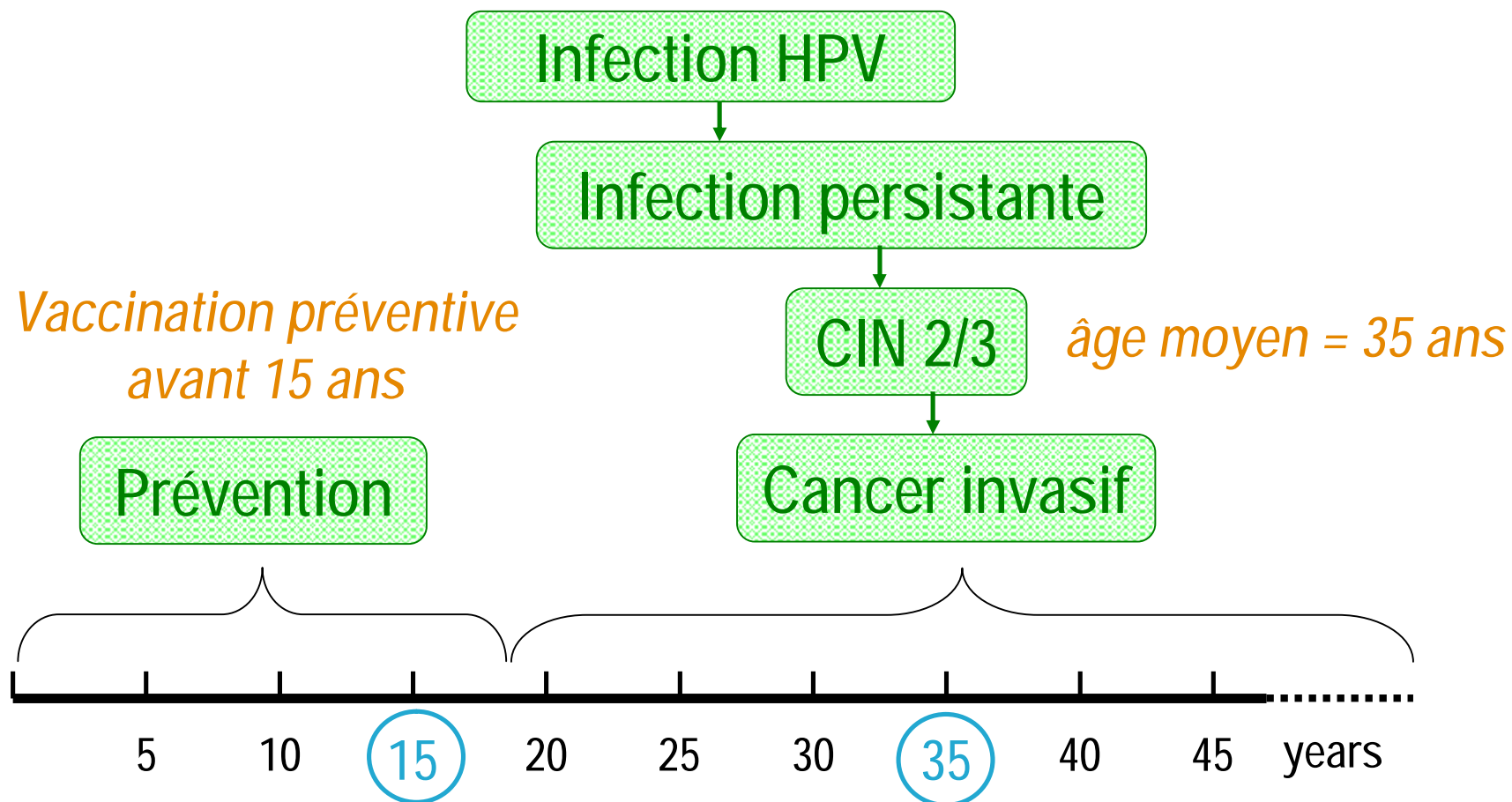
è Prévention de l'infection de l'épithélium

§ Thérapeutique

ü Production de cellules tueuses

è Elimination les cellules infectées/transformées

Positionnement de la vaccination préventive



Vaccin préventif

§ Merck:

Ü VLP L1

Gardasil[®]

HPV6/11/16/18

§ GSK/MedImmune:

Ü VLP L1

Cervarix[®]

HPV16/18

Vaccin Préventif

§ Quelle population sera couverte en Europe et aux USA?

ü Prix élevé (300 US \$)

ü Problème de société : les parents peuvent ne pas être disposés à faire vacciner leurs jeunes enfants pour une MST

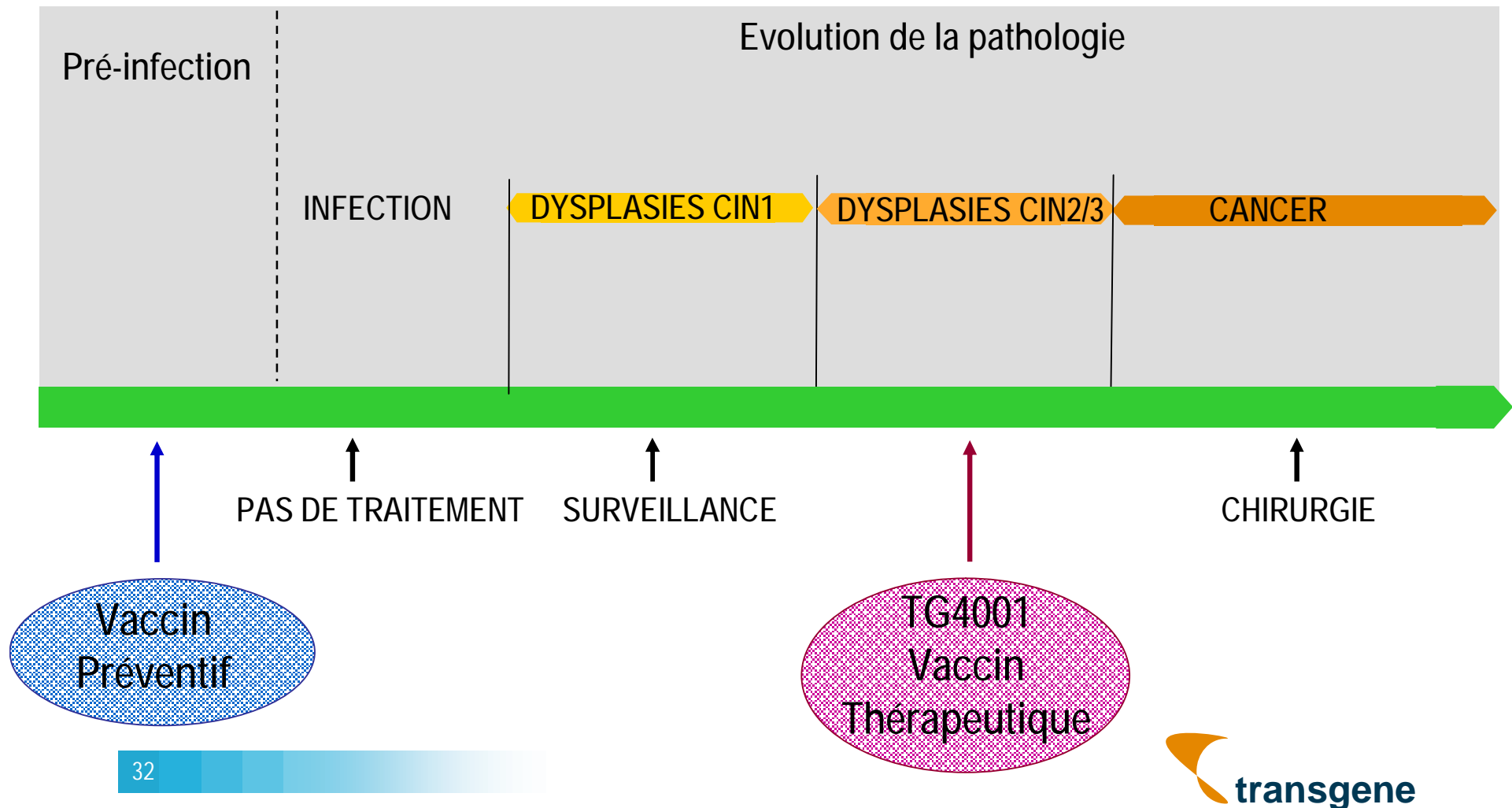
ü Quelle sera la durée de protection ?

§ On n'attend pas d'impact significatif sur l'incidence des dysplasies avant plusieurs décennies suivant la commercialisation

§ Pas d'effet attendu sur les femmes présentant des lésions précancéreuses

è Besoin d'un vaccin thérapeutique pour traiter les lésions liées au VPH

Vaccin thérapeutique: traiter les dysplasies de haut grade pour prévenir le cancer



But de la vaccination thérapeutique

Proposer un traitement simple, efficace et sans effet indésirable en alternative aux conisations

§ Injections sous-cutanées pendant la visite chez le gynécologue

ü Pas d'hospitalisation programmée

§ Excellente tolérance

ü Eviter les complications de la conisation

§ Diminuer le risque de rechute

ü Eradication du virus et mise en place d'une réponse immunitaire mémoire

TG4001 : Etude de Phase II (1)

- § 3 injections sous-cutanées à 1 semaine d'intervale, dans la cuisse
- § A la dose de $5 \cdot 10^7$ pfu
- § Réaction inflammatoire au site d'injection, régressant spontanément en quelques jours
- § Rares effets indésirables généraux

TG4001 : Etude de Phase II (2)

- § Présentation au congrès Eurogin 2006 à Paris ce jour
- § 9 centres cliniques en France
- § 21 patientes traitées, **18 évaluable**s à ce jour
- § Age : 25 à 44 ans, moyenne de 34 ans
- § Régression spontanée dans ce type de population :
environ 20 %

TG4001 : Etude de Phase II (3)

§ Résultats obtenus 6 mois après la première injection :

- ü Colposcopie normale : 10 patientes / 18
- ü Eradication du CIN 2/3 : 9 patientes / 18
- ü Absence d'ARNm du virus : 9 patientes / 18
- ü 9 conisations évitées / 18 patientes

TG4001 : Etude de Phase II (4)

- § Une **première** dans le domaine de la vaccination thérapeutique anti-infectieuse
- § Une validation de notre **approche technologique** (vecteur MVA)
- § Un taux de regression des CIN 2/3 de 50 % présente **un intérêt clinique** (AACR)
- § Une base solide pour la **poursuite du développement** clinique du produit

Conclusion

- § Prévenir le cancer du col en traitant les dysplasies de haut grade
- § Eviter les complications des traitements actuels
- § La vaccination thérapeutique est complémentaire de la vaccination préventive
- § Résultats positifs de la Phase II de TG4001