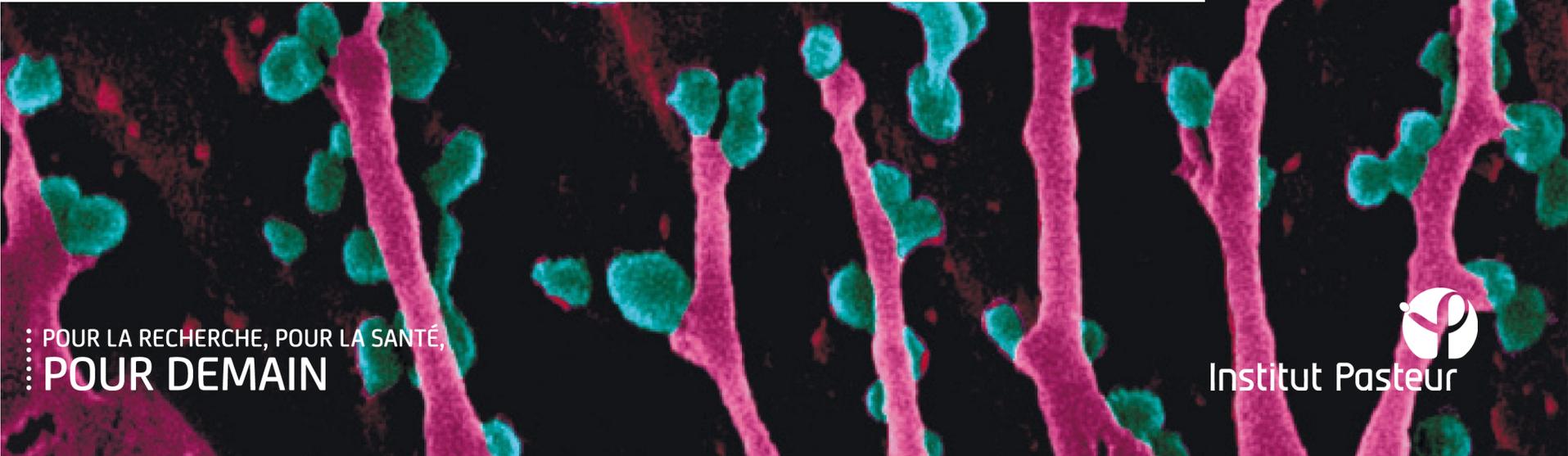


Vaccins anti-cancer: progrès et perspectives ?



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

Mercredi 5 décembre 2012



... POUR LA RECHERCHE, POUR LA SANTÉ,
... **POUR DEMAIN**



Institut Pasteur



Le cancer en France



Le cancer: un problème majeur de santé publique

- ✓ **Le cancer est la première cause de mortalité en France, soit environ 30 % des décès:**
- ✓ **365 500 nouveaux cas de cancers estimés en 2011.**
- ✓ **147 500 décès par cancer estimés en 2011: 84 500 chez l'homme et 63 000 chez la femme.**
- ✓ **Les cancers de la prostate chez l'homme et du sein chez la femme sont les plus fréquents.**



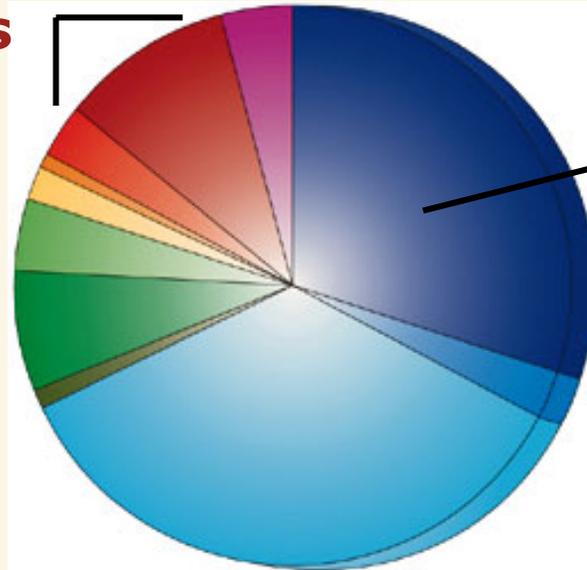


Les causes des cancers



Infections

8 à 26%



Tabac



Epidémiologie des cancers

Colditz GA *et al.* *Epidemiology - identifying the causes and preventability of cancer?* *Nat. Rev. Cancer.* 2006





Infections et Cancers



Infections et Cancers

15 % (8 à 26 %) des cancers sont dus à des infections:

- **Cancers du foie: Virus des Hépatites B et C**
- **Cancers de l'estomac: *Helicobacter pylori***
- **Cancers du col de l'utérus: Papillomavirus (HPV 16 et 18)**
- **Sarcome de Kaposi: Herpès virus de type 8 (HHV8)**
- **Lymphome de Burkitt: virus d'Epstein Barr**
- **Leucémies dues au rétrovirus HTLV-1**





Infections et Cancers



Les infections chroniques et l'inflammation persistante favorisent l'apparition de cancers:

- **Importance de la vaccination préventive (Hépatite B et papillomavirus) qui prévient la survenue des cancers associés à ces infections.**





Virus du papillome



**Prix Nobel de
Médecine en 2008**

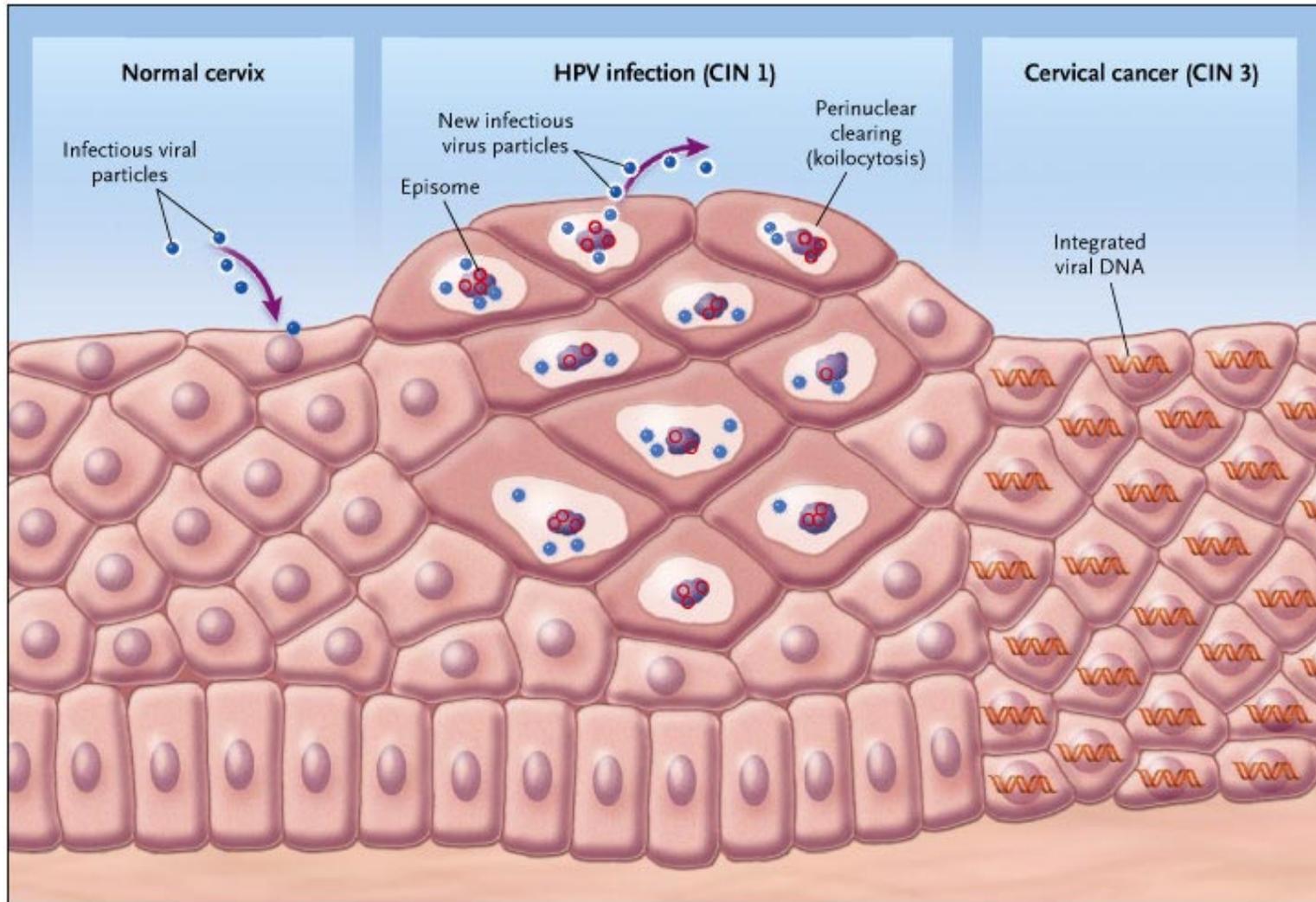


Harald zur Hausen

**"for his discovery of human papilloma viruses
causing cervical cancer"**



Infection par HPV et cancer du col de l'utérus



Goodman A., Wilbur D. C.



Infections et Cancers



Importance de la vaccination préventive contre les papillomavirus qui prévient la survenue des cancers associés à ces infections

Deux vaccins préventifs:

Cervarix®: vaccin Papillomavirus Humain (types 16 et 18) recombinant, avec adjuvant, adsorbé (GSK)

Gardasil®: vaccin Papillomavirus Humain (types 6,11,16 et 18) recombinant, avec adjuvant, adsorbé (Merck)





Infections et Cancers



Ces vaccins n'ont aucune efficacité thérapeutique directe contre les cancers

- **Il s'agit de vaccins qui protègent contre des agents infectieux (virus) et donc contre la survenue des cancers associés à ces infections chez certains individus.**





Le concept d'immunosurveillance



Les réponses immunitaires jouent un rôle important dans la prévention des cancers



**Théorie de
l'immunosurveillance :
Burnet et Thomas (1957)**





La vaccination thérapeutique anti-cancer



Les réponses immunitaires ont un rôle favorable chez les patients atteints de cancer

- ✓ **Régression spontanée de certaines tumeurs**
- ✓ **L'immunocompétence des patients est un facteur de bon pronostic**



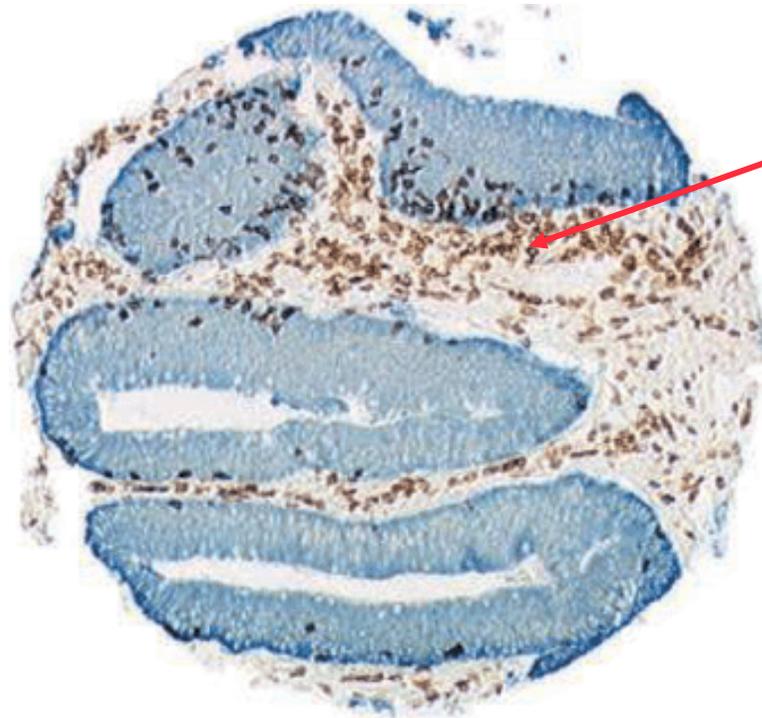


Les réponses immunitaires ont un rôle favorable chez les patients atteints de cancer

- ✓ Régression spontanée de certaines tumeurs
- ✓ L'immunocompétence des patients est un facteur de bon pronostic
- ✓ Mise en évidence de réponses immunitaires spécifiques de la tumeur chez les patients
- ✓ L'infiltration des tumeurs par des lymphocytes T effecteurs est en corrélation avec une évolution favorable



Mise en évidence de lymphocytes au sein de tumeurs colorectales



Lymphocytes T

J. Galon et al., Science 2006: Vol. 313, pp. 1960 - 1964



La vaccination thérapeutique anti-cancer



Les réponses immunitaires ont un rôle favorable chez les patients atteints de cancer

- ✓ **Augmentation de la fréquence des cancers chez les patients transplantés**



Augmentation de la fréquence des cancers chez les patients transplantés:

Cancers liés à une infection

Table 2. Risk of Infection-Related Malignancies in US Transplant Recipients

Cancer Site	No. of Cases		SIR (95% CI)	P Value	Incidence/100 000 Person-Years ^a		EAR/100 000 Person-Years (95% CI)
	Observed	Expected			Observed	Expected	
Non-Hodgkin lymphoma	1504	199.4	7.54 (7.17 to 7.93)	<.001	194.0	25.7	168.3 (158.6 to 178.4)
Nodal	831	136.6	6.08 (5.68 to 6.51)	<.001	107.2	17.6	89.6 (82.4 to 97.1)
Extranodal	673	62.8	10.72 (9.93 to 11.56)	<.001	86.8	8.1	78.7 (72.3 to 85.5)
Liver	930	80.5	11.56 (10.83 to 12.33)	<.001	120.0	10.4	109.6 (102.0 to 117.6)
Stomach	152	90.9	1.67 (1.42 to 1.96)	<.001	19.6	11.7	7.9 (4.9 to 11.3)
Kaposi sarcoma	120	2.0	61.46 (50.95 to 73.49)	<.001	15.5	0.3	15.2 (12.6 to 18.3)
Oropharynx including tonsil	106	52.8	2.01 (1.64 to 2.43)	<.001	13.7	6.8	6.9 (4.4 to 9.7)
Anus	90	15.4	5.84 (4.70 to 7.18)	<.001	11.6	2.0	9.6 (7.3 to 12.3)
Hodgkin lymphoma	85	23.7	3.58 (2.86 to 4.43)	<.001	11.0	3.1	7.9 (5.7 to 10.5)
Vulva	58	7.6	7.60 (5.77 to 9.83)	<.001	7.5	1.0	6.5 (4.7 to 8.7)
Cervix	45	43.6	1.03 (0.75 to 1.38)	.88	5.8	5.6	0.2 (-1.4 to 2.1)
Penis	22	5.3	4.13 (2.59 to 6.26)	<.001	2.8	0.7	2.2 (1.1 to 3.6)
Nasopharynx	8	8.3	0.96 (0.42 to 1.90)	>.99	1.0	1.1	0 (-0.6 to 1.0)
Vagina	7	3.0	2.35 (0.94 to 4.84)	.07	0.9	0.4	0.5 (0 to 1.5)
Total ^b	10 656	5080.6	2.10 (2.06 to 2.14)	<.001	1374.7	655.4	719.3 (693.3 to 745.6)

Abbreviations: EAR, excess absolute risk; SIR, standardized incidence ratio.

^aIncludes invasive cancers arising during 775 147 person-years. Incidence is presented for the entire cohort, but can be calculated separately for males or females for sex-specific malignancies based on follow-up of 465 521 person-years in males and 309 626 person-years in females. Cancer types are listed in order of decreasing frequency.

^bIncludes non-infection-related malignancies presented in Table 3.

Augmentation de la fréquence des cancers chez les patients transplantés: Cancers non liés à une infection

Table 3. Risk of Non-infection-Related Malignancies in US Transplant Recipients

Cancer Site	No. of Cases		SIR (95% CI)	P Value	Incidence/100 000 Person-Years ^a		EAR/100 000 Person-Years (95% CI)
	Observed	Expected			Observed	Expected	
Lung	1344	682.8	1.97 (1.86 to 2.08)	<.001	173.4	88.1	85.3 (76.2 to 94.8)
Prostate	1039	1126.9	0.92 (0.87 to 0.98)	.009	134.0	145.4	-11.3 (-19.4 to -2.9)
Kidney	752	161.8	4.65 (4.32 to 4.99)	<.001	97.0	20.9	76.1 (69.3 to 83.3)
Colorectum	627	504.9	1.24 (1.15 to 1.34)	<.001	80.9	65.1	15.8 (9.5 to 22.3)
Breast	481	567.9	0.85 (0.77 to 0.93)	<.001	62.1	73.3	-11.2 (-16.6 to -5.4)
Melanoma	381	160.3	2.38 (2.14 to 2.63)	<.001	49.2	20.7	28.5 (23.7 to 33.7)
Thyroid	238	80.8	2.95 (2.58 to 3.34)	<.001	30.7	10.4	20.3 (16.5 to 24.4)
Urinary bladder	225	148.1	1.52 (1.33 to 1.73)	<.001	29.0	19.1	9.9 (6.2 to 14.0)
Skin (nonmelanoma, nonepithelial)	184	13.3	13.85 (11.92 to 16.00)	<.001	23.7	1.7	22.0 (18.7 to 25.7)
Pancreas	157	107.3	1.46 (1.24 to 1.71)	<.001	20.3	13.8	6.4 (3.4 to 9.8)
Other oral cavity and pharynx	149	58.2	2.56 (2.17 to 3.01)	<.001	19.2	7.5	11.7 (8.8 to 15.1)
Lip	130	7.7	16.78 (14.02 to 19.92)	<.001	16.8	1.0	15.8 (13.0 to 18.9)
Plasma cell neoplasms	118	64.3	1.84 (1.52 to 2.20)	<.001	15.2	8.3	6.9 (4.3 to 9.9)
Acute myeloid leukemia	102	33.9	3.01 (2.45 to 3.65)	<.001	13.2	4.4	8.8 (6.4 to 11.6)
Larynx	97	60.8	1.59 (1.29 to 1.95)	<.001	12.5	7.8	4.7 (2.3 to 7.4)
Esophagus	96	61.5	1.56 (1.26 to 1.91)	<.001	12.4	7.9	4.4 (2.1 to 7.2)
Uterine corpus	94	109.3	0.86 (0.70 to 1.05)	.15	12.1	14.1	-2.0 (-4.3 to 0.7)
Soft tissue including heart	65	28.8	2.25 (1.74 to 2.87)	<.001	8.4	3.7	4.7 (2.8 to 7.0)
Salivary gland	56	12.3	4.55 (3.44 to 5.91)	<.001	7.2	1.6	5.6 (3.9 to 7.8)
Ovary	54	56.7	0.95 (0.72 to 1.24)	.79	7.0	7.3	-0.3 (-2.1 to 1.8)

Le système immunitaire peut reconnaître les cellules cancéreuses des cellules normales

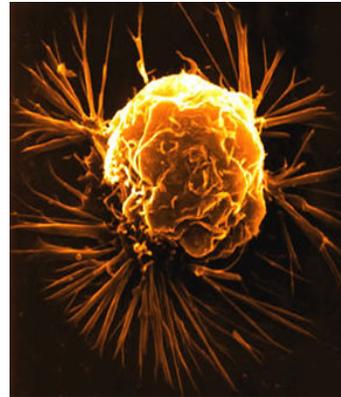
- **Expression à très haut niveau de protéines/antigènes présents sur les cellules normales**
- **Expression spécifiques de protéines/antigènes non exprimés par des cellules normales**

Antigènes spécifiques/associés aux tumeurs

Antigènes de différenciation

Antigènes du soi
surexprimés

Antigènes
du soi mutés



Antigènes du soi
altérés
modifications post-
translation/
transcription

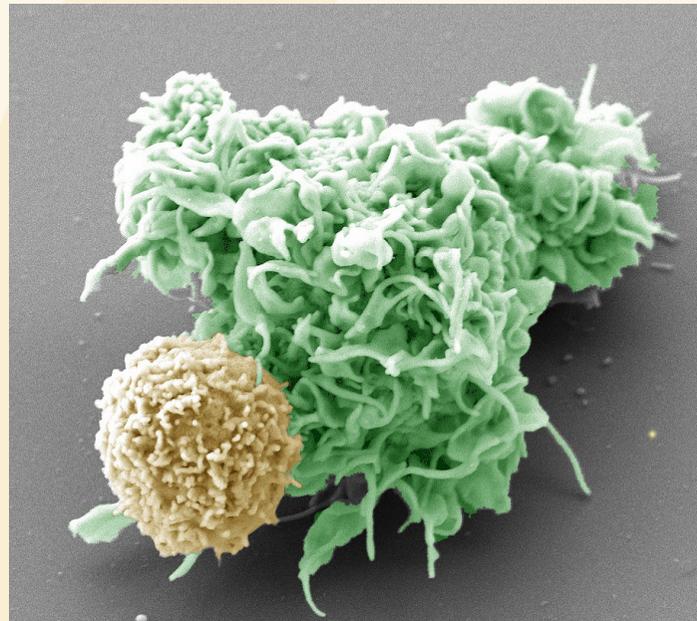
Antigènes du
non-soi: oncovirus



La vaccination thérapeutique anti-cancer



La vaccination thérapeutique anti-cancer: état des lieux



Vaccins anti-cancer: les approches

- **Cellules tumorales:** + BCG or DETOX, e.g. vaccin Melacine (lysats cellulaires), CancerVax (lignées de mélanome irradiées), cellules tumorales irradiées (plus GM-CSF)
- **Protéines tumorales:** MAGE-1, MAGE-3, MART-1/Melan-A, tyrosinase, gp100, MUC-1, CEA, etc.
- **Peptides:** ras muté, p53 muté, Her-2/neu, MART -1, gp100, MUC-1
- **Protéines de choc thermique**
- **Vaccins ADN**
- **Cellules dendritiques autologues**

Current human cancer vaccines show very low objective clinical response rate

Vaccine type	Cancer type	Vaccine	Total patients	Patients responding	
Peptide	Melanoma	Tyrosinase + GMCSF	16	0	
	Melanoma	Peptides in IFA or on DC	26	3	
	Melanoma	MART-1 + IL-12	28	2	
	Prostate	Peptides	10	0	
	Melanoma	Peptides on PBMC + IL-12	20	2	
	Breast & prostate	Telomerase	7	0	
	Cervix	HPV16 E7	17	0	
	Colorectal	Peptides in IFA	10	0	
	Multiple	NY-ESO-1	12	0	
	Multiple	Ras in DETOX adjuvant	15	0	
	Multiple	Peptides in IFA	14	0	
	Virus	Prostate	Vaccinia-PSA	33	0
		Prostate	Vaccinia-PSA	42	0
		Colorectal	Vaccinia-CEA	20	0
Colorectal		Vaccinia-CEA and B7-1	18	0	
Multiple		Avipox-CEA (IGMCSF)	60	0	
Multiple		Avipox-CEA	15	0	
Multiple		Vaccinia + avipox-CEA	18	0	
Tumor cells	Melanoma	Transduced with GM-CSF	26	1	
	Melanoma	Membranes on silicone beads	17	1	
	Lung	Transduced with GMCSF	26	1	
	Lung	Transduced with GMCSF	43	3	
	Breast	Transduced with B7-1	30	0	
Dendritic cells	Melanoma	Pulsed with peptides	17	0	
	Melanoma	Pulsed with peptides or lysates	33	3	
	Melanoma	Pulsed with peptides or lysates	16	5	
	Melanoma	Pulsed with peptides	24	1	
	Melanoma	Pulsed with MAGE-3A1 peptide	11	0	
	Childhood cancers	Pulsed with lysates	15	1	
	Kidney	Transfected with RNA	15	0	
	Colorectal	Pulsed with CEA peptides	12	1	
	Kidney	Pulsed with tumor lysates	35	3	
	Multiple	Pulsed with tumor lysates	20	0	
Heat shock protein	Melanoma	Hsp-96	28	2	
	Multiple	Hsp-96	16	0	
Total			765	29	

Response rate = 3.8%

Rosenberg, Yang & Restifo
Nature Med 10:909 (2004)

Current human cancer vaccines show very low objective clinical response rate

Vaccine type	Cancer type	Vaccine	Total patients	Patients responding
Peptide	Melanoma	Tyrosinase + GMCSF	16	0
	Melanoma	Peptides in IFA or on DC	26	3
	Melanoma	MART-1 + IL-12	28	2
	Prostate	Peptides	10	0
	Melanoma	Peptides on PBMC + IL-12	20	2
	Breast & prostate	Telomerase	7	0
	Cervix	HPV16 E7	17	0
	Colorectal	Peptides in IFA	10	0

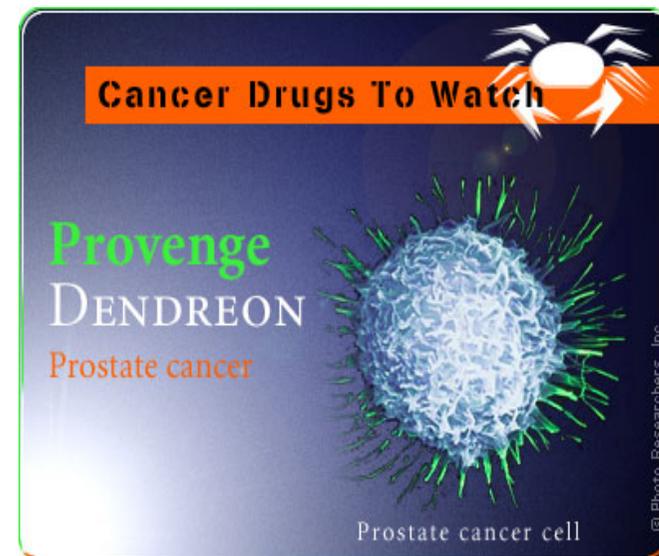
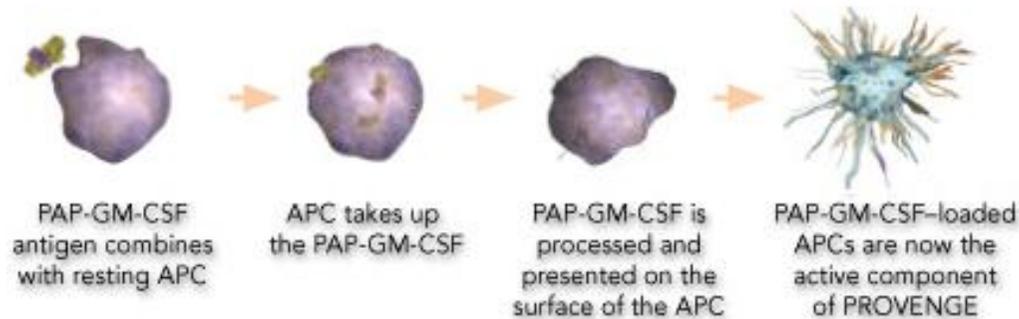
Faible efficacité de ces premiers essais de vaccination thérapeutique

response rate = 3.8%

	Melanoma	Pulsed with peptides	24	1
	Melanoma	Pulsed with MAGE-3A1 peptide	11	0
	Childhood cancers	Pulsed with lysates	15	1
	Kidney	Transfected with RNA	15	0
	Colorectal	Pulsed with CEA peptides	12	1
	Kidney	Pulsed with tumor lysates	35	3
	Multiple	Pulsed with tumor lysates	20	0
Heat shock protein	Melanoma	Hsp-96	28	2
	Multiple	Hsp-96	16	0
	Total		765	29

**Rosenberg, Yang & Restifo
Nature Med (2004)**

2010: Provenge est le premier vaccin thérapeutique anti-cancer autorisé par la FDA



Original Article

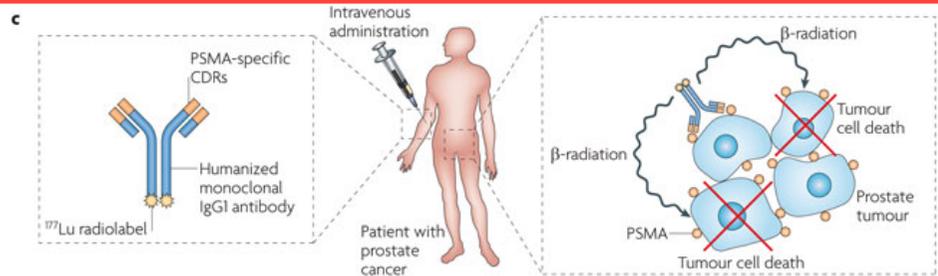
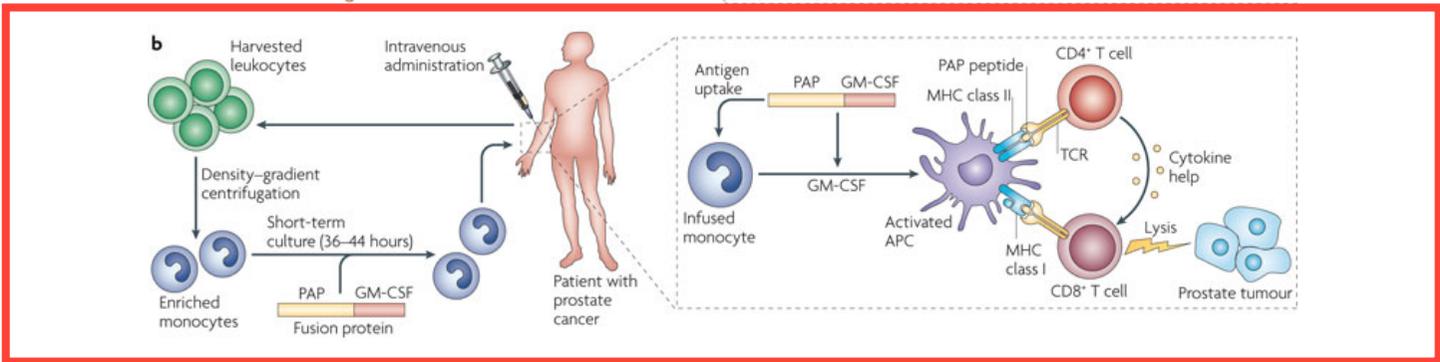
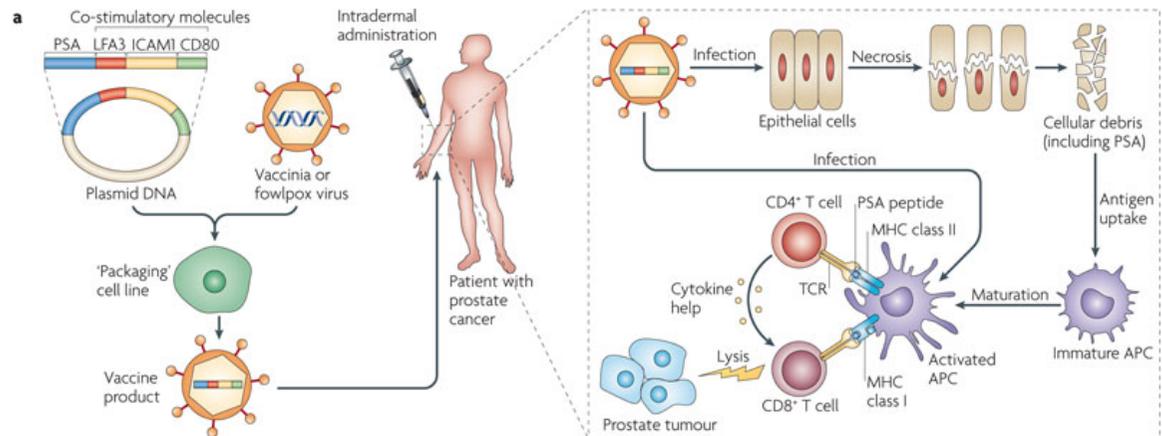
Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer

Philip W. Kantoff, M.D., Celestia S. Higano, M.D., Neal D. Shore, M.D., E. Roy Berger, M.D., Eric J. Small, M.D., David F. Penson, M.D., Charles H. Redfern, M.D., Anna C. Ferrari, M.D., Robert Dreicer, M.D., Robert B. Sims, M.D., Yi Xu, Ph.D., Mark W. Frohlich, M.D., Paul F. Schellhammer, M.D., for the IMPACT Study Investigators

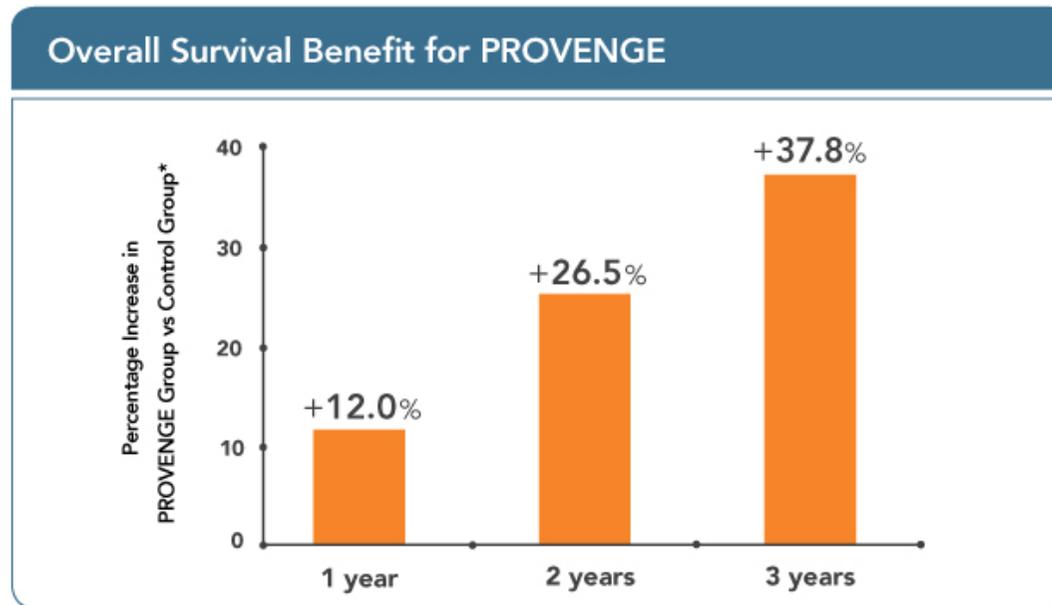
N Engl J Med
Volume 363(5):411-422
July 29, 2010



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE



Effacité de Provenge dans le cancer de la prostate



*{(Percent PROVENGE–percent control)/percent control.}

	Percentage of Patients Alive: ITT Population (95% CI)		
	1 year	2 years	3 years
PROVENGE	81.1% (76.9, 85.3) n=274	52.1% (46.4, 57.7) n=129	31.7% (25.7, 37.8) n=49
Control	72.4% (65.6, 79.1) n=123	41.4% (33.5, 49.9) n=55	23.0% (15.5, 30.5) n=19

Next: **PROVENGE and PSA Levels**

Source: www.provenge.com/

Original Article

gp100 Peptide Vaccine and Interleukin-2 in Patients with Advanced Melanoma

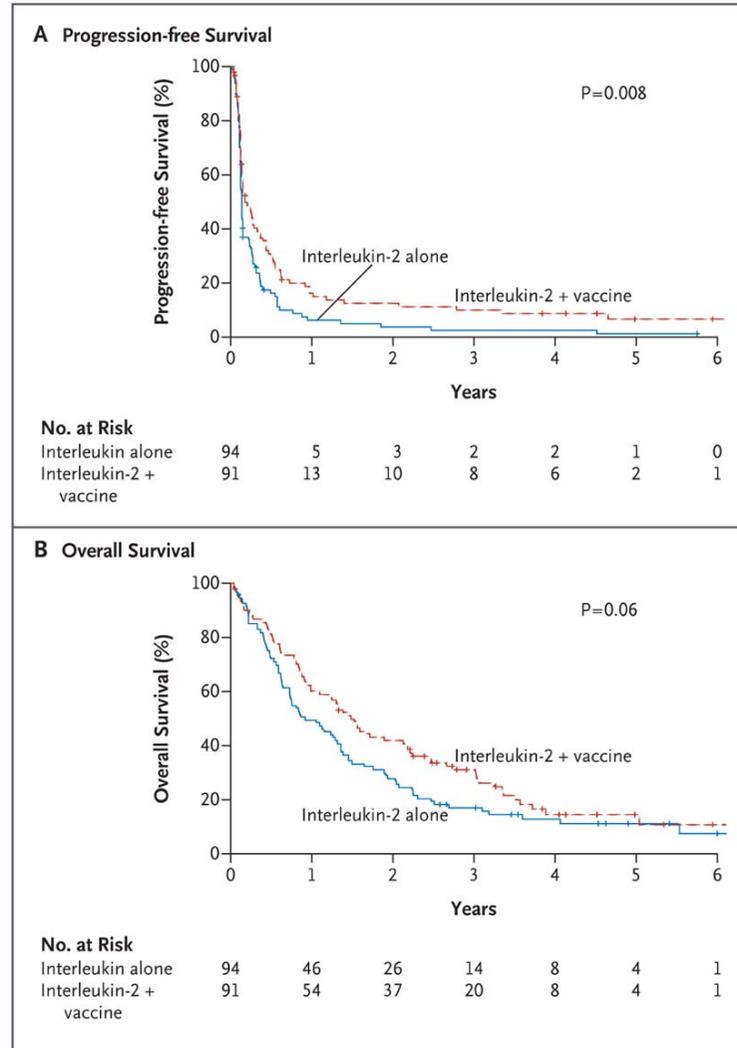
Douglas J. Schwartzentruber, M.D., David H. Lawson, M.D., Jon M. Richards, M.D., Ph.D., Robert M. Conry, M.D., Donald M. Miller, M.D., Ph.D., Jonathan Treisman, M.D., Fawaz Gailani, M.D., Lee Riley, M.D., Ph.D., Kevin Conlon, M.D., Barbara Pockaj, M.D., Kari L. Kendra, M.D., Ph.D., Richard L. White, M.D., Rene Gonzalez, M.D., Timothy M. Kuzel, M.D., Brendan Curti, M.D., Phillip D. Leming, M.D., Eric D. Whitman, M.D., Jai Balkissoon, M.D., Douglas S. Reintgen, M.D., Howard Kaufman, M.D., Francesco M. Marincola, M.D., Maria J. Merino, M.D., Steven A. Rosenberg, M.D., Ph.D., Peter Choyke, M.D., Don Vena, B.S., and Patrick Hwu, M.D.

N Engl J Med
Volume 364(22):2119-2127
June 2, 2011



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Progression-free and Overall Survival.



Schwartzentruber DJ et al. *N Engl J Med*
2011;364:2119-2127



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE



Institut Pasteur

Adenocarcinomes

MAG-Tn3

Phase 1 (fin 2013)

**Essais cliniques :
Phase I/II**

Cancers cervicaux

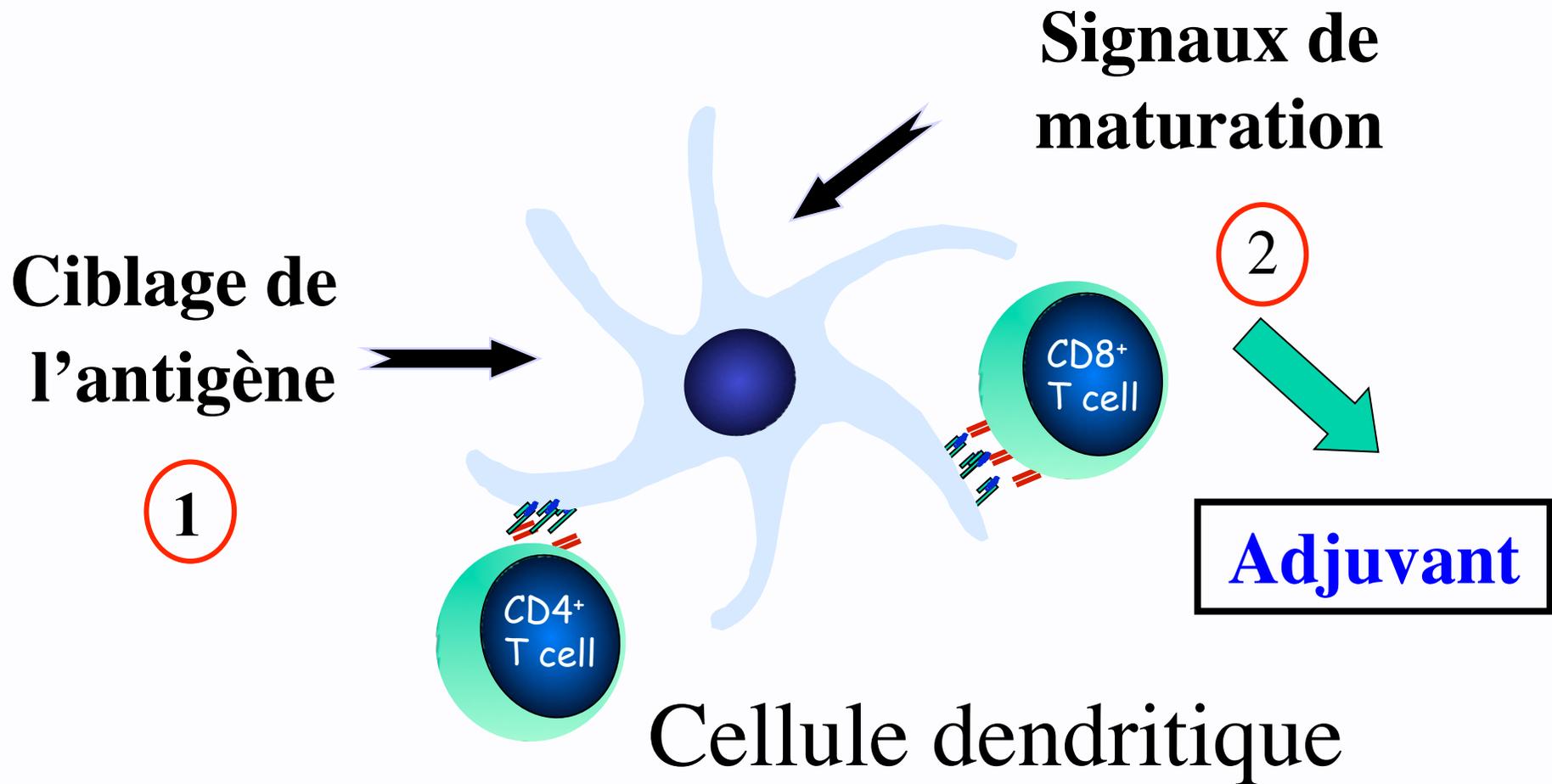
ProCervix

En cours

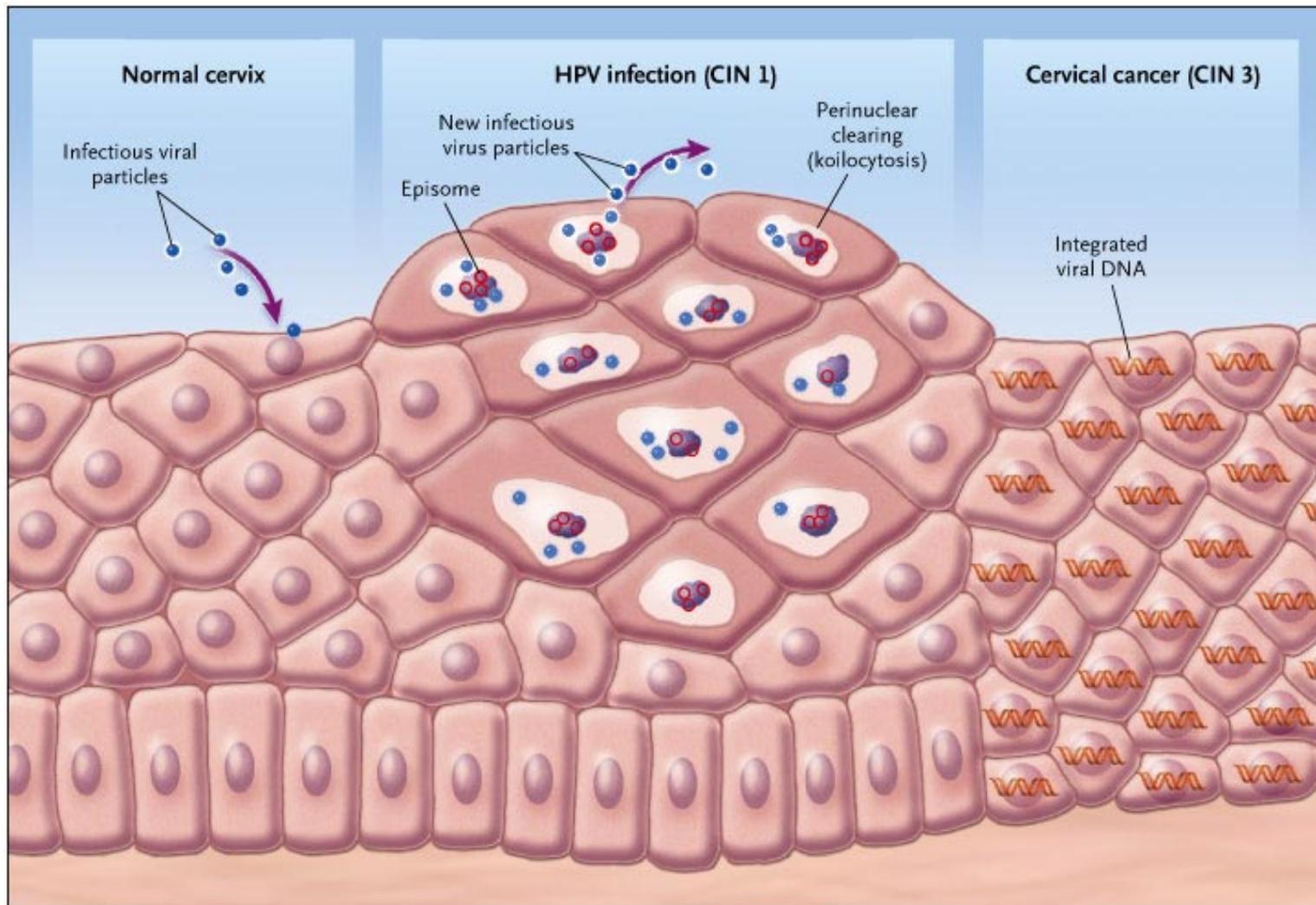
Melanomes

Theravac

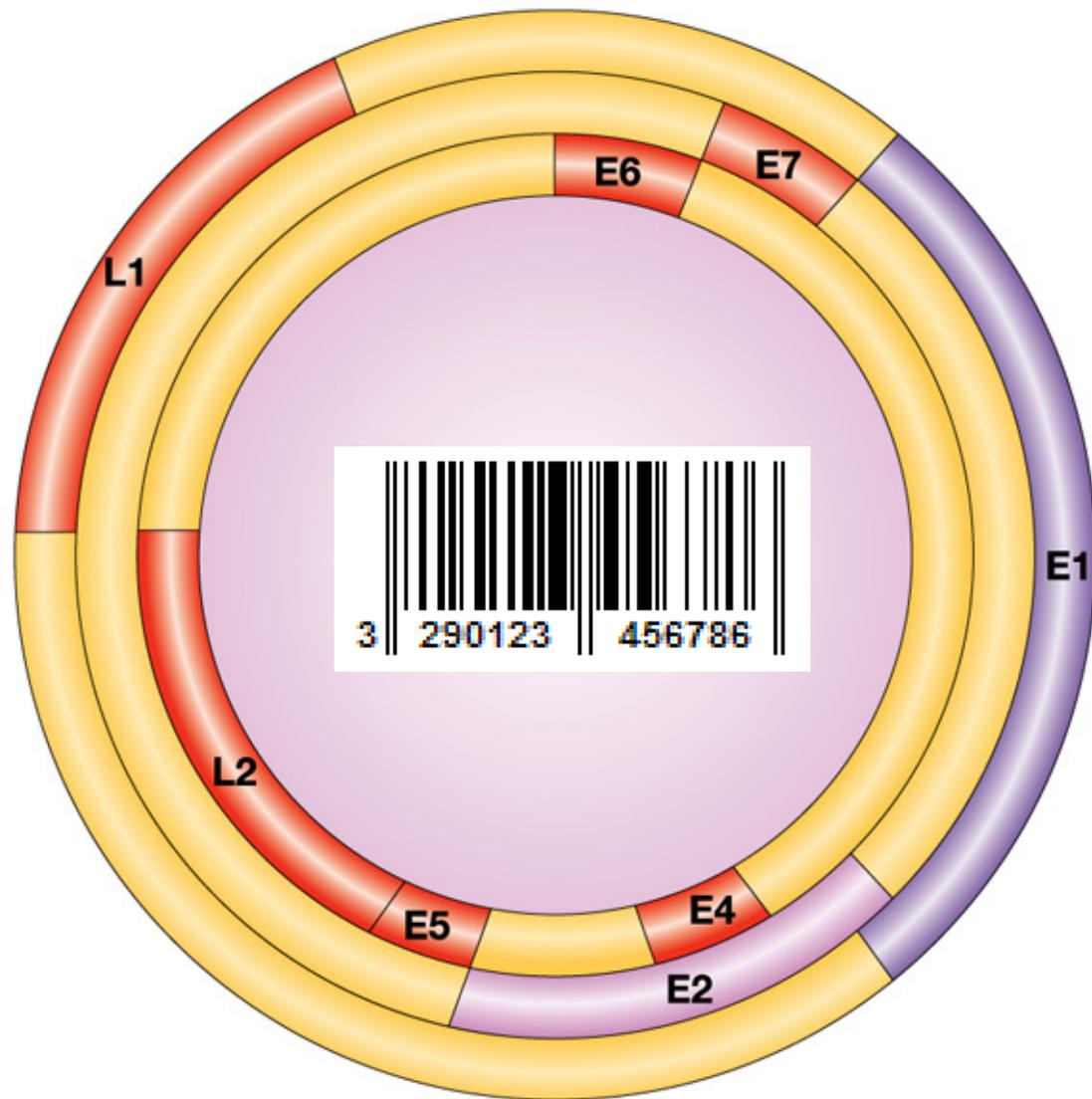
Optimisation de l'induction des réponses lymphocytaires T par ciblage des cellules dendritiques



Infection par HPV et cancer du col de l'utérus

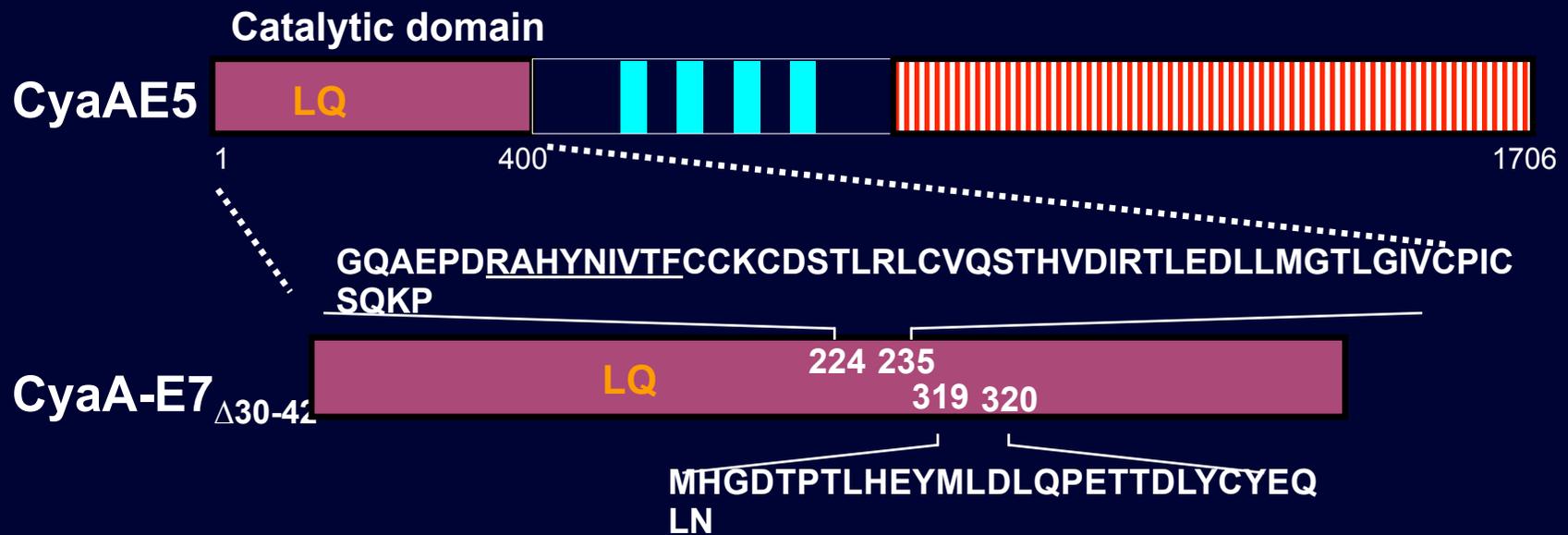


Goodman A., Wilbur D. C.

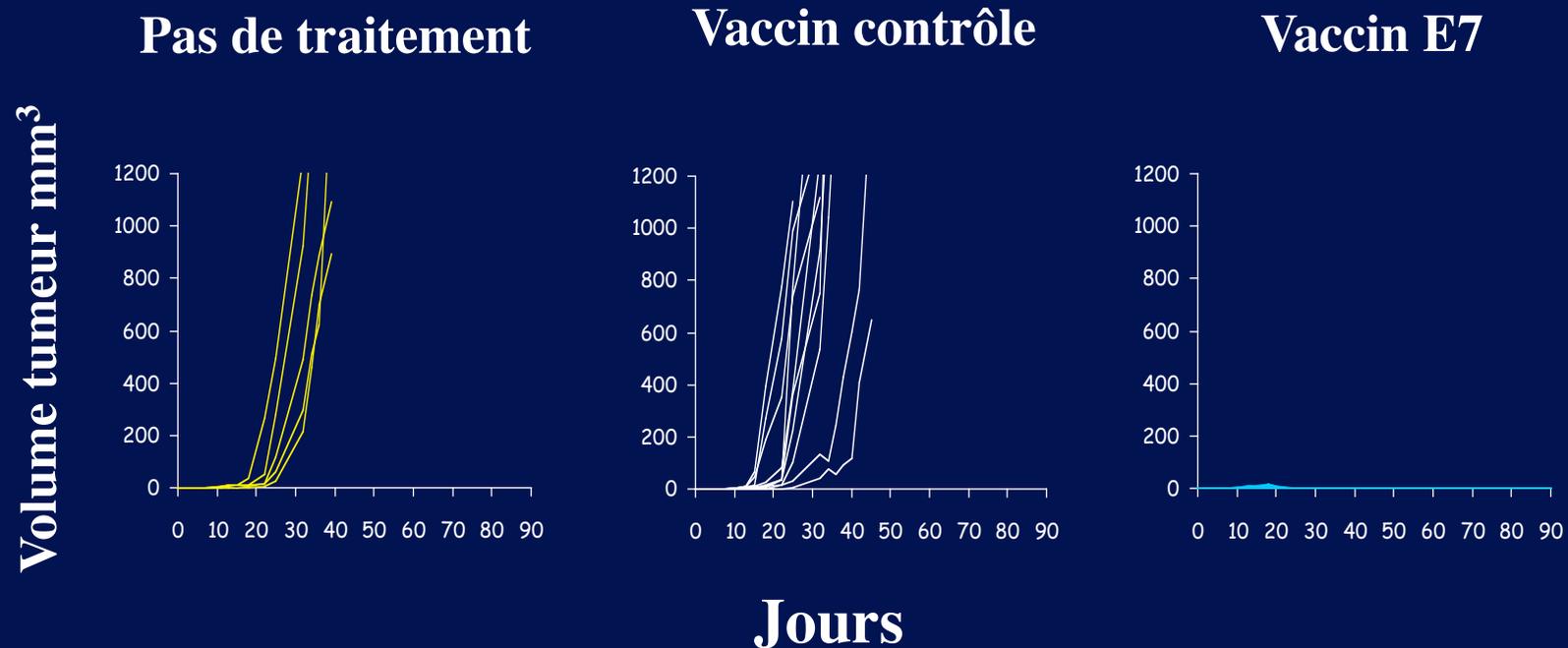


Virus du papillome humain

Vaccin CyaA portant E7 du virus HPV 16



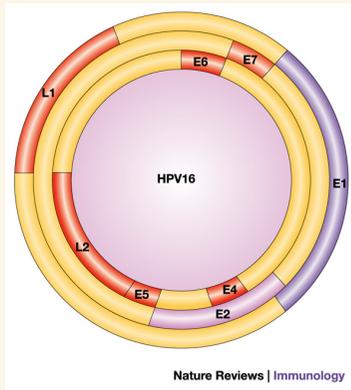
Vaccination thérapeutique avec le vaccin CyaA portant E7 du virus HPV 16



**Au jour 0, les souris sont greffées avec la tumeur TC-1.
Au jour 10, elles reçoivent le vaccin CyaA E7.**



La vaccination thérapeutique anti-cancer



Poursuite de ces travaux par la Société Genticel:

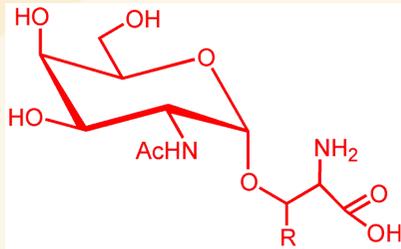
Essai clinique de Phase Ib

L'objectif est de tester l'efficacité du vaccin ProCervix chez des patientes infectées par le virus HPV





L'antigène Tn



L'antigène Tn

L'antigène Tn est présent spécifiquement à la surface des adénocarcinomes (sein, ovaire, côlon, prostate) et absent de la surface des tissus normaux.



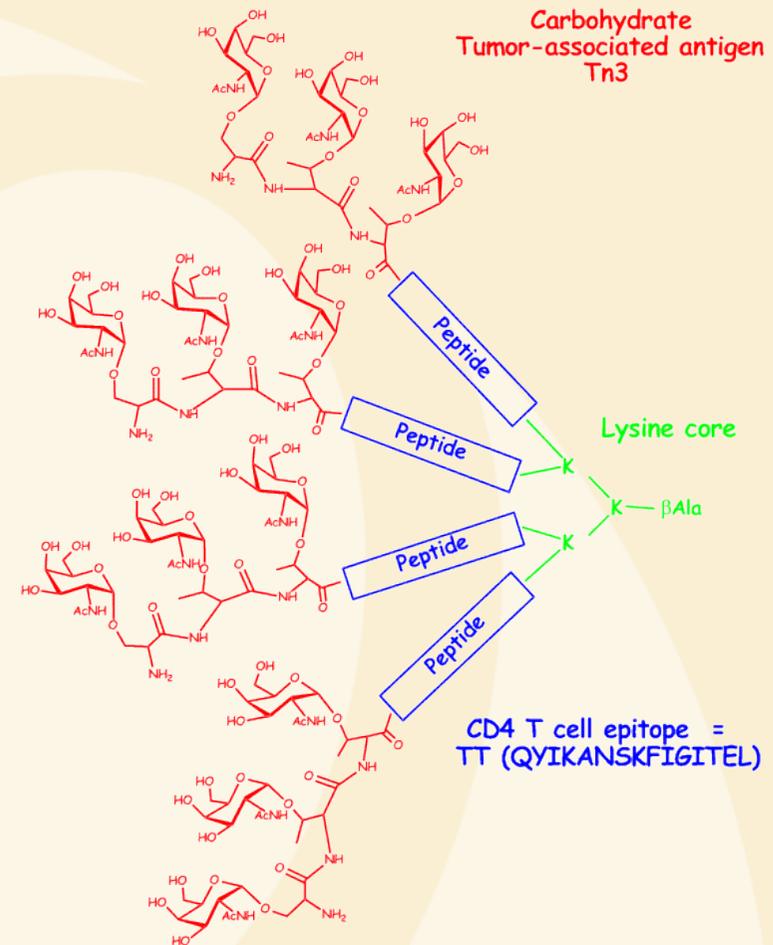


Présentation du MAG-Tn3



Le candidat vaccin

- Un nouveau type d'immunogène entièrement synthétique:
 - 3 molécules de l'antigène tumoral osidique Tn (α -GalNAc-O-Ser/Thr)
 - 1 épitope T CD4⁺ universel (épitope T de l'anatoxine tétanique (TT))
- L'ensemble (=12 Tn) est présenté sur un squelette tétravalent non immunogène de poly-lysines





Efficacité thérapeutique du MAG-Tn3



La vaccination thérapeutique par le MAG-Tn3 permet le rejet de la tumeur par les souris traitées

**Injection de cellules tumorales
TA3/Ha
(carcinome du sein)**

**Traitement des souris aux jours
2, 5, 10, 17:**

- Témoins
- Placebo
- MAG:Tn

