

COMMUNIQUE DE PRESSE

THERAVECTYS : vaccination d'un premier patient dans l'essai clinique de phase I/IIa du Lenti-HPV-07, candidat vaccin thérapeutique contre les cancers de l'oropharynx et du col de l'utérus

TheraVectys, la société française de biotechnologie qui conçoit et développe des vaccins et des immunothérapies reposant sur des vecteurs lentiviraux contre des agents infectieux et des cancers, annonce qu'un premier patient a été vacciné dans le cadre de l'essai clinique de Phase I/IIa évaluant le vaccin onco-thérapeutique Lenti-HPV-07 pour le traitement des cancers induits par le virus du papillome humain (HPV).

Cette étude inclura 36 patients dans un protocole d'escalade de doses mené dans plusieurs centres de cancérologie aux États-Unis.

Le vaccin Lenti-HPV-07 s'appuie sur la plateforme technologique des vecteurs lentiviraux développée par le Laboratoire Commun Pasteur-TheraVectys et dont TheraVectys est le pionnier depuis près de 20 ans. Les essais précliniques très prometteurs avec le candidat vaccin Lenti-HPV-07 publiés en Septembre 2023 dans *EMBO Molecular Medicine* (1) et en Juin 2024 dans *NPJ Vaccines* (2), montrent que dans les modèles animaux après une injection unique intramusculaire le vaccin est capable d'induire une forte réponse immunitaire cellulaire contre les antigènes E6 et E7 du HPV16 et du HPV18, entraînant :

- l'élimination complète des tumeurs induites par le HPV chez 100% des individus, quelle que soit la taille de la tumeur,
- une mémoire immunitaire très durable, notamment basée sur les cellules T CD8⁺ cytotoxiques anti-tumorales, essentielle pour éviter les rechutes, responsables d'une grande partie des décès,
- un profond remodelage du microenvironnement tumoral,
- l'élimination des métastases chez 100% des individus, et
- une forte synergie de Lenti-HPV-07, même à une dose sous-optimale, avec des traitements tels que les anticorps anti-PD1.

Objectifs et méthodologie de l'essai sur l'homme

L'essai ouvert de phase I/IIa déterminera la sécurité de doses croissantes de Lenti-HPV-07, définira son profil d'immunogénicité et évaluera l'efficacité préliminaire par le biais du taux de réponse objective. Il inclura deux groupes de patients atteints de cancers oropharyngés ou cervicaux induits par le HPV-16 ou le HPV-18, qui seront suivis sur le plan clinique et immunologique pendant un an. Le groupe A sera composé de patients atteints de cancers récurrents/métastatiques qui n'ont pas répondu à plusieurs lignes de traitements, y

compris les immunothérapies. Ces patients recevront deux injections intramusculaires de Lenti-HPV-07 à un mois d'intervalle. Le groupe B sera composé de patients atteints de cancers localement avancés nouvellement diagnostiqués et n'ayant jamais reçu de traitement. Les patients du groupe B recevront une seule injection intramusculaire de Lenti-HPV-07.

L'essai comprend deux parties : une escalade de dose et une expansion de dose :

Dans la partie d'escalade de dose, les participants sont recrutés successivement pour recevoir des doses croissantes de Lenti-HPV-07. La sécurité sera soigneusement contrôlée après chaque dose et avant de procéder à l'enrôlement de participants à une dose plus élevée. Le recrutement et l'escalade de dose dans chaque bras, A et B, seront menés indépendamment.

Dans chaque bras, lorsque 18 participants auront reçu le traitement Lenti-HPV-07 dans la partie d'escalade de dose et que les résultats de sécurité seront satisfaisants, une partie d'expansion de dose de l'essai sera ouverte pour traiter 18 patients supplémentaires à la dose biologique optimale. **Au total, 72 patients atteints d'un cancer lié à HPV seront recrutés pour cet essai clinique de phase I/IIa.**

Concernant l'innocuité, rappelons que TheraVectys a déjà réalisé un essai clinique de Phase I sur un vaccin thérapeutique contre le VIH-1 basé sur un vecteur lentiviral intégratif. Sur un suivi de 5 ans, cet essai clinique n'a révélé aucun effet secondaire notable ni de génotoxicité. L'essai clinique Lenti-HPV-07 en cours utilise un vecteur lentiviral non intégratif, ce qui renforce la sécurité de l'approche.

Il est à noter que les patients du groupe B étant nouvellement diagnostiqués et non traités, leur système immunitaire n'aura pas été affecté par d'autres traitements de type chimio- ou radiothérapie. Ces patients recevront le soin standard, incluant souvent des traitements anti-PD1¹ un mois après le traitement par Lenti-HPV-07, **TheraVectys a montré dans les modèles animaux que le vaccin Lenti-HPV-07 agissait de façon synergique avec les traitements tels que l'anti-PD1, multipliant ainsi par 4 l'efficacité de l'immunothérapie anti-PD1 seule (1, 2).**

Le professeur Christian Bréchet, directeur médical de TheraVectys, précise: *«L'inclusion du premier patient dans cet essai clinique est une étape clé pour TheraVectys. Après avoir montré en modèles animaux (souris, rats, cochons, chevaux, macaques...) l'efficacité de notre plateforme technologique des vecteurs lentiviraux, avec 100% d'efficacité dans de nombreuses pathologies, nous allons pouvoir mesurer son efficacité sur une pathologie où les besoins cliniques sont majeurs».*

Pierre Charneau, responsable du Laboratoire Commun Pasteur-TheraVectys et fondateur de TheraVectys indique: *"Le début de cet essai clinique sur l'homme constitue un formidable espoir qui devrait permettre à notre technologie d'apporter à terme une solution à un problème majeur de santé publique."*

En effet, le HPV est à l'origine de la quasi-totalité des cancers du col de l'utérus, ainsi que de nombreux cancers oropharyngés et anogénitaux. Les vaccins préventifs anti-HPV actuellement disponibles induisent essentiellement des anticorps neutralisant le HPV et

¹ Les anti-PD1 ou anti-PDL1 constituent la première classe thérapeutique en termes d'immunothérapie contre certains cancers, avec un chiffre d'affaires autour de 45 Mds\$. La force de cette classe thérapeutique est qu'elle peut entraîner la rémission totale de certains patients atteints de cancers. Sa faiblesse est que selon les cancers le taux de réussite oscille entre seulement 15 et 30%.

préviennent ainsi l'infection, mais n'ont aucun effet sur les infections chroniques par HPV ou sur les tumeurs établies.

En comparaison au Lenti-HPV-07, le potentiel immuno-thérapeutique de la technologie des vaccins basés sur l'ARNm n'a montré son efficacité que contre de très petites tumeurs liées au HPV, avec une rechute précoce chez près de 50 % des animaux traités (3). À l'inverse, dans l'étude préclinique menée par le Laboratoire Commun Pasteur-TheraVectys, l'immunothérapie Lenti-HPV-07 a été active sur des tumeurs de grande taille, notamment plus difficiles à contrôler, montrant l'efficacité supérieure de la plateforme vaccinale à base de vecteurs lentiviraux.

Une récente publication d'une comparaison transversale des stratégies vaccinales les plus pertinentes testées à ce jour en immuno-oncothérapie anti-HPV préclinique a montré que les approches basées sur des vecteurs lentiviraux étaient les plus efficaces pour éliminer les tumeurs, tout en fournissant la mémoire la plus durable (4).

À propos de la technologie des vecteurs lentiviraux

TheraVectys est le licencié exclusif de l'Institut Pasteur pour toutes les applications vaccinales, humaines et animales des vecteurs lentiviraux au niveau mondial. Cette technologie, grâce à son interaction avec les cellules dendritiques stimule les défenses immunitaires naturelles du corps et plus particulièrement les cellules T de façon plus efficace que d'autres stratégies vaccinales.

La technologie s'appuie notamment sur l'attraction naturelle des vecteurs lentiviraux pour les cellules dendritiques et sur leur capacité à induire directement dans ces cellules une présentation antigénique endogène, suffisamment durable, et très efficace des antigènes codés par le vecteur. Les cellules dendritiques ainsi programmées jouent un rôle clé et unique dans la mise en place des réponses cellulaires T, principaux effecteurs contre des cellules tumorales.

À propos de TheraVectys

La Biotech TheraVectys, spécialisée dans l'immunothérapie, s'appuie sur plus de 20 ans de recherche sur les vecteurs lentiviraux et apporte une technologie novatrice dans le domaine de la vaccinologie.

Les travaux de recherche sont conduits au sein du Laboratoire Commun Pasteur-TheraVectys sous la direction scientifique de **Pierre CHARNEAU**, inventeur-pionnier de la technologie lentivirale, et **Laleh MAJLESSI**, directrice de recherche en immunologie.

Christian BRECHOT, ancien directeur général de l'Institut Pasteur et de l'INSERM, est le directeur médical de TheraVectys.

Estelle BESSON, directrice des opérations cliniques, a coordonné et supervisé les travaux préparatoires nécessaires à l'obtention de l'approbation de la FDA, y compris la production du vaccin, les études précliniques réglementaires, la préparation du dépôt de l'IND, la sélection et la mise en place de l'essai clinique en collaboration avec les partenaires de TheraVectys.

Les travaux de la biotech s'appuient sur une plateforme exclusive pour fournir des vaccins à cellules T cytotoxiques en réponse à des besoins médicaux critiques non satisfaits. La technologie utilisée est à un stade clinique.

La technologie de TheraVectys et son domaine de licence mondial adresse un large spectre dans les maladies infectieuses, les cancers et les cancers d'origine virale, ce qui la positionne à l'origine d'une véritable révolution dans le domaine de la vaccination.

Notre objectif : Améliorer profondément la santé mondiale.

Notre approche : Des partenariats industriels stratégiques pour mener nos candidats vaccins de la validation des preuves de concept aux essais cliniques et à la commercialisation.

Contact Médias TheraVectys

Anna Véronique EL BAZE – 06 03 03 29 26 avelbaze@kbzcorporate.com

TheraVectys S.A.

28 rue de Dr Roux, Institut Pasteur, Paris, France

Président TheraVectys: **Jean CHALOPIN** - Directeur scientifique: **Pierre CHARNEAU**

Références

1. Douguet L*, Fert I*, Lopez J*, Vesin B*, Le Chevalier F, Moncoq F, Authié P, Nguyen TM, Noirat A, Névo F, Blanc C, Bourguine M, Hardy D, Anna F, Majlessi L[‡], Charneau P[‡]. (2023) Full Eradication of Pre-clinical Human PapillomaVirus-Induced Tumors by a Lentiviral Vaccine. *EMBO Mol Med*. *Co-first authors, [‡]Senior authors. <https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/emmm.202317723>

2. Fert I*, Douguet L*, Vesin B*, Moncoq F, Noirat A, Authié P, Ciret S, Le Chevalier F, Blanc C, Vitrenko Y, Charneau P[‡], Majlessi L[‡], Anna F[‡]. (2024) T-cell immunity induced and reshaped by an anti-HPV immunooncotherapeutic lentiviral vector. *NPJ Vaccines*. *Co-first authors, [‡]Senior authors. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11164992/>

3. Ramos da Silva J, Bitencourt Rodrigues K, Formoso Pelegrin G, Silva Sales N, Muramatsu H, de Oliveira Silva M, Porchia B, Moreno ACR, Aps L, Venceslau-Carvalho AA *et al* (2023) Single immunizations of self-amplifying or non-replicating mRNA-LNP vaccines control HPV-associated tumors in mice. *Sci Transl Med* 15: eabn3464

4. Demidova A*, Douguet L*, Fert I*, Wei Y*, Charneau P, Majlessi L. (2024) Comparison of preclinical efficacy of immunotherapies against HPV-induced cancers. *Exp Rev Vacc*. *Co-first authors.