À 12 mois, le critère principal de clairance virale n'est pas atteint dans la population totale de l'étude

Une différence statistiquement significative est atteinte dans 2 sous-groupes clé prédéfinis

Le DSMB a recommandé la poursuite de l'étude sans modification du protocole

À 18 mois, les données de clairance virale, attendues au 3ème trimestre 2016, seront déterminantes pour la préparation du programme de phase 3

Genticel (Euronext Paris & Bruxelles : FR00011790542 - GTCL), société française de biotechnologie, qui développe des immunothérapies innovantes pour prévenir les cancers induits par le virus du papillome humain (HPV), annonce ce jour les premiers résultats de l'ess
ai
de phase 2
,
une étude randomisée,
avec placebo,
conduite en double aveugle
, de son
candidat immunothérapeutique
HPV, destiné à éliminer
les infections HPV 16
et
/
ou
18
. Malgré l'absence
de
différence statistiquement significative
de
la
clairance virale
à 12 mois entre le groupe traité et le groupe placebo dans

l
a population
totale
de l'étude,
cette différence est significative
dans
2 sous-groupes prédéfinis,
à savoir
celui
de
s
patient
e
s avec une cytologie normale et
celui des
patient
e
s
âgées
de moins de 30 ans.
D
es d
onnées de clairance virale
statistiquement significatives
à 18 mois
dans la population
totale de l'étude
seront déterminant
e
s pour
débuter la préparation
de la
phase 3. Ces données seront
communiqué
e
s
au
troisième trimestre
2016
.
Le c
omité
indépendant
de
s
urveillance et de

s
uivi de l'essai
(DSMB) réuni le 26 janvier dernier, a par ailleurs recommandé la poursuite de l'étude sans modification du protocole
et le recueil des données supplémentaires en termes de clairance virale et de sécurité à long terme
.

« L'objectif clinique d'une immunothérapie HPV est d'induire une réponse immunitaire de longue durée pour éliminer l'infection et prévenir la progression
vers des
lésions cervicales
de haut grade
et
le cancer
»
a déclaré
Margaret Stanley, Professeur de l'Université de Cambridge, Royaume-Uni, expert
e
en immunologie
HPV
et conseillère de Genticel.
«
Il a été
noté
avec d'autres thérapies expérimentales ou
onco-
immunes,
comme l'
immunothérapie autologue
Sipuleucel
,
qu'un effet clinique est observé
après une période de latence significative.
J'attends donc
avec intérêt
les prochaines données de
clairance
virale à 18 mois
»
.

239 patientes ont été recrutées (dont 232 évaluables pour le critère principal) dans cette étude de 24 mois
qui
évalue
l'efficacité de GTL001
plus
imiquimod
pour éliminer l
es
infections
HPV 16 et 18 par rapport au placebo
auprès de
femmes
âgées de
25 à 50 ans
avec une cytologie normale
(
NILM
), LSIL et ASCUS
1
, les cytologies
CIN2 +
1
étant exclues
par colposcopie / histologie.
De nombreuses études indiquent
une clairance virale naturelle de 40 à 50% à 12 mois
chez l
es femmes
HPV 16/18
positives
.
L'
analyse intermédiaire à 12 mois suivant la dernière injection
ne montre pas de
différence statistique
entre le groupe placebo et le groupe traité
. Cependant, il y
a une séparation
nette
entre le groupe traité
et le
groupe placebo
dans
2 sous-populations définies de manière prospective
, les femmes avec une cytologie

normale et celles âgées
de moins de 30
ans
.
Les
données
sont
résumées
dans le tableau ci-dessous :

Clairance virale à 12 mois

GTL001

Placebo

Critère principal (population globale)

n = 117

n = 116

57 (48	,	7%)
46 (	39,	7%)
p=0,	110	

Cytologie normale au départ

n = 32

n = 30

20 (62	,	5	%	)
1	2 (38,	7%)		
P=0,	018			

Inférieur à 30 ans

n = 29

n = 28

17 (58 , 6%)

9 (32, 1%)

P=0, 049

Ces résultats semblent indiquer clairement l'efficacité de la technologie de délivrance d'antigènes de Genticel dans ces 2 sous-population s de patients.

Bien que les femmes HPV positives présentant une cytologie normale ne constituent que 25% de l'effecti f de l'étude, elles représentent plus de 70% des femmes infectées par HPV 16/18 dans la population générale
2

. C
es résultats sont
conformes à
ceux de l'étude de phase 1
de
GTL001, dans l
a
quel
le
la population de l'étude comprenait exclusivement des femmes avec une cytologie normale (
NILM
).

En outre, il a été observé que le temps nécessaire pour éliminer l'infection est plus long chez les femmes ayant une cytologie cervicale anormale que chez celles présentant une cytologie normale 3,4. Il a aussi été montré que des charges virales élevées au départ sont associées avec une durée né
cessaire
à
une
clairance virale
complète plus long
ue
5
.
Du fait que les cytologies anormales, qui représentent plus de 70% de la population de l'étude de phase 2 de GTL001, sont habituellement associées avec une charge virale plus élevée, on peut s'attendre à ce que la clairance virale prenne plus de temps dans cette population.

Les données de clairance virale de GTL001 à 18 mois pourraient ainsi démontrer un effet thér
apeutique
sur la population totale statistiquement significatif au-delà de
12 mois.
L'étude
de phase 2
continue de recueillir des données supplémentaires qui seront communiqué
e
s à 18
puis
24 mois.

« L'analyse des données à 12 mois montre une réelle séparation entre les taux de clairance virale dans 2 sous-populations clés et justifie la perspective d'obtenir une clairance virale supérieure dans le groupe traité à 18 mois »

, déclare Benedikt Timmerman, Président du Directoire de Genticel. « Nous sommes impatients de voir l'évolution de l'essai et d'analyser ces données supplémentaires. »

M. Timmerman conclut : « Avec 21,7 M€ de trésorerie fin 2015, Genticel possède suffisamment de ressources financières pour poursuivre cette étude d'une durée complète de 24 mois . ».

Durant cet essai de phase 2, GTL001 a été généralement sûr et bien toléré avec les réactions locales transitoires prévues représentant les effets indésirables les plus courants. Aucun signal de sécurité inattendu n'a été observé dans l'étude.

1 NILM: Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy - ASCUS: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
- LSIL:
Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion - CIN: Cervical Intraepithelial Neoplasia,
de
1 to 3
en
ordre croissant de sévérité
.

2Wright et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. Gynecol Oncol 2015: 136; 189-197

3Bulkmans NW et al. High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. Br J Cancer 2007; 96: 1419-1424.

4Xi LF et al. Human Papillomavirus (HPV) Type 16 and Type 18 DNA Loads at Baseline and Persistence of Type-Specific Infection during a 2-Year Follow-Up. J Infect Dis 2009; 200:1789-1797.

5 Muñoz N et al. Persistence of HPV infection and risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of Colombian women. Br J Cancer 2009; 100:1184-1190.

À propos de l'étude de phase 2 (RHEIA-VAC) de GTL001

L'essai de phase 2 est une étude en cours randomisée, avec placebo, conduite en double aveugle, dont 239 patientes HPV 16/18 ont été recrutées s
ur 39 sites expérimentaux dans sept pays d'Europe occidentale.

Cet essai consiste à traiter d'un côté
117 patient
e
s et
d'un autre côté en place
bo
116 patient
e
s. Un total de 232 patient
e
s
participe
aux résultats d'évaluation en
termes d'efficacité
.

Les patientes recrutées sont HPV 16/18 positives avec une cytologie normale (MTIN), LSIL et ASCUS. Les patientes
atteint
e
s de lésions CIN2 + ont été exclu
e
s par colposcopie / histologie. Tou
te
s les patient
e
s ont reçu
soit
2 injections inter-cutanée de 600 ug
de GTL001, soit
2 injections inter-cutanées de placebo
à
6 semaines d'intervalle, et
,
dans les deux cas
, avec
2 applications de crème imiquimod à 5%, 15 minutes et 24 heures après chaque injection de vaccin ou de
placebo.
Les patient
e
s
des deux groupes ayant
reçu la dose complète de vaccin ou de placebo ont été évalué

e
s pour la clairance virale à 12 mois
,
le critère d'évaluation principal, et
également en
critères d'évaluation secondaires,
dont
l'entretien de la clairance virale et la progression de CIN2 +.

La clairance virale est évaluée en utilisant un type de dosage HPV PCR spécifique, sensible et quantitatif
. Tou
te
s les patient
e
s de l'essai continuent à
être suivies en termes de
sécurité à 18 et 24 mois et
en termes d
'efficacité à 15, 18 et 24 mois après leur deuxième injection. Des données supplémentaires, y compris l'entretien de la clairance virale, la dynamique de la charge virale, et la progression de CIN2 + seront évaluées.
Les d
étails
de l'étude supplémentaires sont disponibles à
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01957878

À propos de Genticel

Genticel est une société française de biotechnologie, qui développe des immunothérapies innovantes pour prévenir les infections et le cancer. Chaque année, sur les 300 millions de femmes dans le monde aujourd'hui porteuses du virus HPV, 500 000 seront atteintes d'un cancer du col de l'utérus et 275
000 en mourront. 70% des cancers du col de l'utérus sont causés par 2 souches HPV. Genticel se propose de les éliminer à un stade précoce avec GTL001, son premier candidat

immunothérapeutique.

La plate-forme polyvalente de Genticel, Vaxiclase, est idéalement adaptée pour la mise au point d'immunothérapies contre de multiples pathologies infectieuses ou cancéreuses. Un deuxième candidat immunothérapeutique multivalent HPV (GTL002), ciblant les 6 souches HPV les plus pertinentes en termes d'épidémiologie mondiale, a été mis au point à partir de cette plate-forme. Il est actuellement en développement préclinique.
La polyvalence de
l
a plate-forme technologique, Vaxiclase, suscite également l'intérêt de l'industrie pharmaceutique, illustré par l'accord que Genticel a conclu en 2015
avec le Serum Institute of India Ltd. (SIIL), le plus important producteur de doses de vaccins au monde. Ce partenariat, qui prévoit 57 M$ de revenus pour Genticel avant redevances sur chiffre d'affaires, permettra à SIIL de mettre au point des vaccins acellulaires et multivalents contre des maladies infectieuses, notamment la coqueluche.
Un deuxième candidat
immuno
thérapeutique multivalent HPV (GTL002), ciblant les 6 souches HPV les plus pertinentes en termes d'épidémiologie mondiale, a été mis au point à partir de cette plate-forme. Il est actuellement en développement préclinique.