

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

①① N° de publication :

3 097 123

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national :

19 06208

⑤① Int Cl⁸ : **A 61 K 38/02 (2019.01), A 61 P 35/00**

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 11.06.19.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 18.12.20 Bulletin 20/51.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

○ Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : **VAXON BIOTECH société anonyme**
— FR.

⑦② Inventeur(s) : **KOSMATOPOULOS Kostantinos (Kos-
tas) et MENEZ-JAMET Jeanne.**

⑦③ Titulaire(s) : **VAXON BIOTECH société anonyme.**

⑦④ Mandataire(s) : **SANTARELLI.**

⑤④ Combinaison de marqueurs pour prédire la réponse à Vx-001.

⑤⑦ L'invention concerne l'utilisation d'un vaccin antitumoral composé de deux peptides de neuf acides aminés - le TERT572 (RLFFYRKSV, SEQ ID N °1) natif cryptique, exprimé par des cellules tumorales, et sa variante optimisée TERT572Y (YLFFYRKSV, SEQ ID N °2), pour le traitement d'une tumeur exprimant la télomérase transcriptase inverse (TERT), chez un patient HLA-A*0201 présentant un taux normal de gamma Glutamine Transférase (gGT) et/ou un taux normal lactate déshydrogénase (LDH).

FR 3 097 123 - A1



Description

Titre de l'invention : Combinaison de marqueurs pour prédire la réponse à Vx-001

DOMAINE DE L'INVENTION

[0001] La présente invention concerne le domaine de l'immunothérapie anticancéreuse, plus particulièrement le domaine de la vaccination antitumorale.

ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE

[0002] L'état général des patients atteints de cancer est évalué par des analyses sanguines de routine, incluant le taux de LDH (lactate déshydrogénase), de gGT (gamma Glutamine Transférase), d'ALP (Alcaline Phosphatase), marqueurs de la fonction hépatique et d'inflammation, et/ou une numération sanguine permettant de déterminer le nombre absolu et le rapport entre les neutrophiles et les lymphocytes ainsi que le taux de plaquettes.

[0003] Ces constantes sont connues comme des marqueurs pronostics chez des patients atteints de cancers, les patients présentant un état général dégradé ayant un moins bon pronostic vital. Il a aussi été montré que cela pouvait influencer la réponse à certains traitements notamment les Immune Checkpoint Inhibiteur, molécules mises au point ces dernières années qui ont révolutionné la prise en charge de certains cancers (Ferrucci et al., Annals Oncol. 2016).

[0004] L'immunothérapie anticancéreuse est destinée à stimuler la reconnaissance par les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) de peptides dérivés d'antigènes tumoraux qui sont présentés à la surface de la cellule tumorale par des molécules HLA (antigènes des leucocytes humains) de classe I (HLA-I). Les peptides ciblés par les CTL peuvent être dominants ou cryptiques en fonction de leur affinité pour les molécules HLA

[0005] Les antigènes associés aux tumeurs (AAT) sont fréquemment exprimés à la fois par les cellules tumorales et les tissus normaux, contrairement aux néo-antigènes qui sont spécifiques à la tumeur et le plus souvent spécifiques au patient. Les AAT présentent l'avantage d'être exprimés par de très nombreuses tumeurs contrairement aux néo-antigènes, mais ils ont l'inconvénient d'être soumis aux mécanismes de tolérance qui empêchent l'auto-immunité, c'est à dire la reconnaissance d'antigènes du soi par le système immunitaire d'un individu.

[0006] La télomérase transcriptase inverse (TERT), enzyme impliquée dans l'immortalisation des cellules tumorales, est un antigène de type TAA exprimé par de nombreuses tumeurs (85% des tumeurs). Pour contourner le problème de la tolérance du système immunitaire vis-à-vis des AAT, tout en ciblant un antigène largement exprimé par les tumeurs, les inventeurs ont proposé un vaccin (Vx-001) ciblant un

peptide cryptique de la TERT, c'est-à-dire un peptide de la TERT qui présente une faible affinité pour la molécule HLA-A*0201 (molécule du CMH-I la plus fréquemment exprimé chez l'homme) et forme des complexes peptide / HLA-I instables (Tourdot S. et al., 2000, Menez-Jamet J. et al., 2016). Étant donné la forte corrélation entre l'affinité pour HLA-I et l'immunogénicité, ce peptide cryptique n'est naturellement pas immunogène. Pour l'utiliser comme vaccin contre le cancer, ce peptide cryptique a été optimisé pour renforcer son immunogénicité.

[0007] Le Vx-001 est donc un vaccin thérapeutique antitumoral composé de deux peptides de neuf acides aminés : le peptide cryptique natif TERT572 (RLFFYRKSV, SEQ ID N ° 1), exprimé par les cellules tumorales, et son variant optimisé TERT572Y (YLFFYRKSV, SEQ ID N ° 2). Ces deux peptides sont administrés séparément, chacun avec l'adjuvant Montanide ISA51®VG (un mélange d'une huile minérale hautement purifiée (Drakeol 6VR) et d'un surfactant (Mannide monooléate)). Le TERT572Y, peptide optimisé immunogène, est utilisé pour les deux premières vaccinations, afin de déclencher une réponse immunitaire importante. Le peptide natif TERT572 est administré dans les étapes vaccinales suivantes, afin de sélectionner, parmi tous les lymphocytes T stimulés par TERT572Y, ceux qui possèdent la plus haute spécificité pour le TERT572 natif, qui est présenté à la surface des cellules tumorales associées au HLA-A*0201.

[0008] Le Vx-001 a été récemment testé chez des patients atteints de NSCLC (cancer du poumon non à petites cellules) métastatique, ou récurrent de stade I-III, dans une étude clinique de phase IIb randomisée (étude Vx-001-201). Le protocole vaccinal dans cette étude comprenait 6 vaccinations à 3 semaines d'intervalles (2 vaccinations avec TERT572Y, puis 4 vaccinations avec TERT572), puis des rappels toutes les 12 semaines (avec TERT572) jusqu'à la progression de la maladie (Georgoulis et al., Clin Lung Cancer. 2013).

[0009] Les patients inclus exprimaient HLA-A*0201 et avaient une tumeur exprimant TERT. L'objectif principal de l'étude était le suivi de la survie globale. Les résultats de cette étude n'ont pas été globalement statistiquement significatifs. Toutefois, le Vx-001 a montré une efficacité significative chez certains patients. Les inventeurs ont donc étudié si certaines constantes sanguines pouvaient être liées à une réponse ou une absence de réponse clinique au vaccin. Cette étude a conduit à une stratification des patients, avec identification de catégories de patients pour lesquels la vaccination par Vx-001 s'est avérée statistiquement bénéfique.

Résumé de l'invention

[0010] Les inventeurs ont mis en évidence que le vaccin antitumoral Vx-001 apporte un bénéfice statistiquement significatif aux patients présentant un taux normal de gGT et/

ou un taux normal de LDH, les patients ayant des taux de gGT et de LDH normaux répondant particulièrement bien au traitement. Une stratification plus fine a montré que les patients masculins ayant une tumeur non-épidermoïde répondaient particulièrement bien au traitement.

- [0011] La présente invention porte donc sur l'utilisation du Vx-001 dans une méthode de traitement d'une tumeur exprimant la télomérase transcriptase inverse (TERT), chez un patient HLA-A*0201 présentant un taux normal de gamma Glutamine Transférase (gGT) et/ou un taux normal de lactate déshydrogénase (LDH), de préférence chez un patient masculin ayant une tumeur non-épidermoïde.
- [0012] La présente invention porte également sur une méthode pour déterminer *in vitro* si un patient HLA-A*0201 atteint d'une tumeur exprimant la TERT est susceptible de répondre favorablement à une vaccination anticancéreuse avec le Vx-001, comprenant la mesure des taux de gGT et de LDH du patient, qui est susceptible de répondre favorablement à la vaccination par Vx-001 si au moins un de ces taux est normal.

LEGENDES DES FIGURES

- [0013] [fig.1] Figure 1 : OS et TTF chez les patients ayant un taux sérique de LDH normal. Courbe épaisse grise : patients ayant reçu le Vx-001 ; courbe noire en traits fins : patients ayant reçu un placebo.
- [0014] [fig.2] Figure 2 : OS et TTF chez les patients ayant un taux sérique normal de gGT. Courbe épaisse grise : patients ayant reçu le Vx-001 ; courbe noire en traits fins : patients ayant reçu un placebo.
- [0015] [fig.3] Figure 3 : Réponse clinique au Vx-001 chez les patients ayant un taux sérique d'ALP normal. Courbe épaisse grise : patients ayant reçu le Vx-001 ; courbe noire en traits fins : patients ayant reçu un placebo.
- [0016] [fig.4] Figure 4 : Réponse clinique au Vx-001 et nombre absolu de neutrophiles. Courbe épaisse grise : patients ayant reçu le Vx-001 ; courbe noire en traits fins : patients ayant reçu un placebo.
- [0017] [fig.5] Figure 5 : Réponse clinique au Vx-001 et rapport entre neutrophiles et lymphocytes. Courbe épaisse grise : patients ayant reçu le Vx-001 ; courbe noire en traits fins : patients ayant reçu un placebo.
- [0018] [fig.6] Figure 6. Réponse clinique au Vx-001 et nombre de plaquettes. Courbe épaisse grise : patients ayant reçu le Vx-001 ; courbe noire en traits fins : patients ayant reçu un placebo.
- [0019] [fig.7] Figure 7 : OS et TTF chez les patients ayant des taux sériques normaux de LDH et de gGT. Courbe épaisse grise : patients ayant reçu le Vx-001 ; courbe noire en traits fins : patients ayant reçu un placebo.
- [0020] [fig.8] Figure 8 : Analyse de la survie des sous-groupes de patients ayant des taux sériques normaux de LDH et de gGT. NSQ : tumeur non-épidermoïde. SQ : tumeur

épidermoïde. OR : réponse objective à la chimiothérapie. SD : maladie stable. ECOG : indice fonctionnel “Eastern Cooperative Oncology Group”.

[0021] [fig.9] Figure 9 : Analyse du TTF (Time to Treatment Failure), des sous-groupes de patients ayant des taux sériques normaux de LDH et de gGT. NSQ : tumeur non-épidermoïde. SQ : tumeur épidermoïde. OR : réponse objective à la chimiothérapie. SD : maladie stable. ECOG : indice fonctionnel “Eastern Cooperative Oncology Group”.

[0022] [fig.10] Figure 10 : Survie des patients en fonction de la combinaison de marqueurs étudiée. Courbe épaisse grise : patients ayant reçu le Vx-001 ; courbe noire en traits fins : patients ayant reçu un placebo.

DESCRIPTION DETAILLEE

[0023] La présente invention est basée sur l’identification de catégories de patients pour lesquels les résultats de l’étude Vx-001-201 ont montré que la vaccination par Vx-001 avait été significativement bénéfique.

[0024] La présente invention concerne, pour chacune de ces catégories de patients (énoncées ci-dessous), l’utilisation de Vx-001 pour traiter une tumeur exprimant la TERT.

[0025] La présente invention concerne également, pour chacune de ces catégories de patients, l’utilisation du peptide TERT572Y de SEQ ID No 2, pour induire une réponse CTL contre l’épitope cryptique TERT572 de séquence SEQ ID No : 1.

[0026] L’invention concerne aussi, pour chacune de ces catégories de patients, l’utilisation du peptide TERT572 de séquence SEQ ID No : 1 pour maintenir une réponse CTL induite par le peptide TERT572Y de SEQ ID No 2 préalablement administré au patient.

[0027] Comme illustré dans la partie expérimentale ci-dessous, une première catégorie de patients est constituée des patients HLA-A*0201 atteints d’une tumeur exprimant la TERT et présentant un taux normal de lactate déshydrogénase (LDH).

[0028] Une autre catégorie de patients susceptibles de répondre favorablement à la vaccination par Vx-001 est constituée des patients HLA-A*0201 atteints d’une tumeur exprimant la TERT et présentant un taux normal de gamma Glutamine Transférase (gGT).

[0029] Les patients HLA-A*0201 atteints d’une tumeur exprimant la TERT et présentant à la fois un taux normal de gGT et un taux normal de LDH constituent une catégorie de patients particulièrement susceptibles de répondre favorablement à la vaccination par le Vx-001.

[0030] Par « taux normal de gGT » et « taux normal de LDH », on entend des taux inférieurs aux limites supérieures de normalité (*Upper normal limits* ; UNL) définis par chaque laboratoire en fonction de la technique et des réactifs utilisés dans ce laboratoire.

L'identification du caractère normal ou non d'un taux ne présente aucune difficulté pour l'homme du métier.

- [0031] La présente invention porte donc sur l'utilisation du Vx-001, pour traiter une tumeur exprimant la TERT, chez un patient HLA-A*0201 présentant un taux normal de gGT et/ou un taux normal de LDH.
- [0032] Par « traiter », on entend ici au moins ralentir la progression de la tumeur et/ou prolonger la survie des malades.
- [0033] Selon une mise en œuvre particulière de l'invention, le Vx-001 est administré à un patient présentant un taux normal de gGT et/ou un taux normal de LDH après avoir reçu au moins une chimiothérapie. Le Vx-001 est alors administré à la suite d'une chimiothérapie de première ligne.
- [0034] Selon une autre mise en œuvre particulière de l'invention, le Vx-001 est administré à un patient atteint d'un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC), par exemple un NSCLC métastatique ou récurrent, ledit patient présentant un taux normal de gGT et/ou un taux normal de LDH.
- [0035] Les inventeurs ont également démontré que parmi les patients présentant un taux normal de gGT et/ou un taux normal de LDH, les hommes répondaient statistiquement mieux à la vaccination par Vx-001 que les femmes.
- [0036] Selon une autre mise en œuvre particulière de l'invention, le Vx-001 est donc administré à un patient masculin présentant un taux normal de gGT et/ou un taux normal de LDH.
- [0037] De même, les résultats de l'étude Vx-001-201 montrent que le Vx-001 est statistiquement plus efficace pour traiter les tumeurs non-épidermoïdes que les tumeurs épidermoïdes.
- [0038] Selon une autre mise en œuvre particulière de l'invention, le Vx-001 est donc administré à un patient présentant un taux normal de gGT et/ou un taux normal de LDH souffrant d'une tumeur non-épidermoïde.
- [0039] Selon une autre mise en œuvre particulière de l'invention, le Vx-001 est administré à un patient de moins de 65 ans présentant un taux normal de gGT et/ou un taux normal de LDH.
- [0040] Selon une autre mise en œuvre particulière de l'invention, le Vx-001 est administré à un patient présentant un taux normal de gGT et/ou un taux normal de LDH et dont le cancer ne progresse plus après une chimiothérapie, par exemple après une chimiothérapie de première ligne.
- [0041] Selon une autre mise en œuvre particulière de l'invention, le Vx-001 est administré à un patient présentant un taux normal de gGT et/ou un taux normal de LDH et ayant un score ECOG 0.
- [0042] La présente invention porte également sur une méthode pour déterminer *in vitro* si un

patient HLA-A*0201 atteint d'une tumeur exprimant la TERT est susceptible de répondre favorablement à une vaccination thérapeutique anticancéreuse avec le Vx-001, comprenant une étape de mesure, à partir d'un échantillon biologique dudit patient, du taux de gGT et du taux de LDH dudit patient ; selon cette méthode, le patient est considéré comme susceptible de répondre favorablement à la vaccination anticancéreuse si au moins un de ces taux est normal, et a fortiori si les taux de gGT et de LDH du patient sont tous les deux normaux.

- [0043] Selon la méthode de l'invention, on considère que la probabilité que le patient réponde favorablement à la vaccination thérapeutique anticancéreuse par Vx-001 est encore plus élevée si le patient présente en outre une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :
- (i) il est de sexe masculin
 - (ii) il a une tumeur non-épidermoïde
 - (iii) il a moins de 65 ans
 - (iv) il a une tumeur qui ne progresse plus après une première ligne de chimiothérapie
 - (v) il a un ECOG=0.
- [0044] Bien entendu, les différents modes de mise en œuvre de l'invention ne sont pas exclusifs les uns des autres, et les catégories de patients possédant plusieurs des critères énoncés ci-dessus sont d'autant plus susceptibles d'être de bons répondeurs à la vaccination par Vx-001.
- [0045] La présente invention est davantage illustrée dans la partie expérimentale ci-dessous, qui n'en limite pas la portée.

EXEMPLES

Exemple 1

- [0046] Les analyses sanguines ont été réalisées au cours du processus de recrutement des patients dans l'étude clinique, après le traitement par chimiothérapie. Chaque laboratoire appliquant ses propres tests et ses propres limites de normalité (UNL ou « *Upper Normal Limit* »), les données ont été collectées dans le dossier médical des patients et classées en fonction des résultats obtenus par rapport à la limite de normalité appliquée par le laboratoire (tableau 1). Les éléments étudiés sont le taux de LDH, de gGT, d'ALP, le nombre absolu de neutrophiles, le nombre absolu de plaquettes ainsi que le rapport entre les neutrophiles et les lymphocytes.
- [0047] L'efficacité du produit d'investigation (Vx-001) dans cet essai clinique a été évaluée en comparant deux critères entre les patients qui ont reçu le produit d'investigation et ceux qui ont reçu le placebo :
- la survie du patient ou « *overall survival* » (noté OS)
 - la période pendant laquelle la maladie ne progresse plus et le malade ne reçoit

aucun autre traitement que le produit d'investigation (ou le placebo), appelé « *Time to Treatment Failure* », noté TTF.

[0048]

[Tableaux1]

Patient	LD H (UN L)	gGT (UN L)	AN C>6 000	N/L >3	Plaq (UN L)	ALP > UN L	Patient	LD H (UN L)	gGT (UN L)	AN C> 600 0	N/L >3	ALP > UN L	Plaq (UN L)
01-02-0 04	L	L	N	O	N	N	04-07-0 21	ND	ND	N	N	N	N
01-03-0 07	L	L	N	N	N	N	04-07-0 29	H	L	N	N	N	N
01-03-0 12	L	H	N	N	N	N	04-09-0 05	L	L	O	O	N	N
01-03-0 18	L	L	N	N	N	N	04-10-0 07	ND	ND	O	O	N	O
01-03-0 23	L	H	N	N	O	N	04-10-0 08	H	ND	N	O	N	N
01-04-0 11	L	H	N	O	O	O	04-10-0 14	L	L	N	O	N	N
01-05-0 01	L	L	N	N	N	N	04-10-0 24	L	L	O	O	N	O
01-05-0 11	L	ND	N	N	N	N	04-10-0 25	ND	L	N	O	N	N
01-06-0 06	L	L	N	N	N	N	04-10-0 31	H	L	N	N	N	O
01-07-0 01	H	H	N	O	O	O	04-10-0 34	ND	L	N	O	N	N
01-08-0 02	L	L	N	O	N	N	04-12-0 01	L	L	N	N	N	N
01-08-0 03	L	H	O	O	N	N	04-12-0 02	ND	L	N	O	N	N
01-08-0 05	L	L	N	N	N	N	04-12-0 09	L	L	N	N	N	N
01-09-0 02	L	L	N	N	N	N	04-13-0 03	L	L	N	N	N	N
01-09-0	H	L	N	N	N	N	04-13-0	L	L	N	N	N	N

06							04						
01-10-0 02	L	L	N	N	N	N	04-13-0 11	ND	L	N	O	N	O
01-10-0 04	H	L	N	O	N	N	04-13-0 15	L	L	N	O	N	O
02-03-0 01	ND	L	N	N	O	N	05-01-0 13	L	L	N	O	N	N
02-05-0 02	ND	L	N	N	N	N	05-03-0 03	L	L	N	N	O	N
02-06-0 02	L	L	N	N	N	N	05-04-0 01	H	L	N	O	N	N
02-06-0 05	H	H	N	N	N	N	05-04-0 10	L	L	N	N	N	N
02-07-0 04	ND	L	N	N	N	N	05-04-0 12	L	H	N	O	O	O
02-07-0 06	L	L	N	O	N	N	05-04-0 14	L	L	N	N	N	N
02-07-0 07	ND	L	N	N	O	ND	05-06-0 05	L	L	O	O	N	N
03-01-0 05	H	L	N	N	N	N	05-07-0 06	ND	ND	N	N	N	N
03-01-0 08	H	H	N	N	N	N	05-07-0 09	L	L	N	O	N	N
03-02-0 01	L	H	O	O	N	N	05-07-0 12	L	L	N	O	N	N
03-02-0 33	L	H	N	O	N	O	05-07-0 15	L	L	N	O	N	N
03-02-0 42	L	L	N	N	O	N	05-07-0 16	H	L	N	N	N	N
03-02-0 44	L	L	N	O	N	N	05-08-0 02	H	L	N	N	O	N
03-02-0 56	L	L	N	N	O	N	05-08-0 27	L	L	N	N	N	N
03-02-0	ND	L	N	O	N	N	05-09-0	L	L	N	N	ND	O

60							04						
03-02-070	L	L	N	N	N	N	05-09-006	H	H	O	N	ND	N
03-02-100	L	L	O	O	N	N	05-09-008	L	L	N	O	N	N
03-03-001	L	L	N	N	O	N	05-10-008	H	L	N	O	N	N
03-03-012	L	H	N	N	N	N	05-11-001	ND	L	N	N	N	N
03-03-015	L	L	N	N	O	ND	05-11-007	L	L	N	N	O	N
03-03-019	L	H	O	O	N	N	05-13-005	L	L	N	O	N	N
03-03-020	L	L	N	N	N	ND	05-13-006	L	L	O	O	N	N
03-03-023	L	H	N	O	O	ND	06-01-002	L	ND	O	O	O	ND
03-03-025	L	L	N	N	N	ND	07-02-004	L	H	N	N	N	N
03-03-028	H	H	N	N	N	ND	07-02-013	L	ND	O	N	O	N
03-03-031	L	L	N	N	N	N	07-03-002	ND	ND	N	O	N	N
03-03-035	L	L	O	N	N	N	07-03-004	L	L	O	O	N	N
03-03-049	L	L	N	N	N	ND	07-03-009	H	L	N	O	O	O
03-03-058	L	L	O	N	N	N	07-03-011	H	L	O	N	O	N
03-03-062	L	L	N	N	O	N	07-03-013	L	L	N	N	O	O
03-03-065	L	H	O	O	N	N	07-03-015	L	H	O	O	O	O
03-03-0	L	L	N	O	O	O	07-03-0	L	ND	N	N	N	N

86							16						
03-04-01	H	L	N	O	N	O	07-03-019	H	L	N	N	N	O
03-04-014	L	L	N	N	O	O	07-03-021	L	ND	N	O	N	N
03-04-025	H	L	O	O	N	N	07-03-022	H	ND	N	N	N	N
03-04-040	L	L	N	N	N	N	07-03-030	L	L	N	N	N	N
03-04-042	L	L	O	N	N	N	07-03-032	L	L	O	O	N	N
03-05-006	H	L	N	N	N	O	07-04-006	L	ND	N	O	N	N
03-05-007	ND	H	N	N	N	N	07-04-010	L	L	N	N	N	N
03-06-005	L	L	N	N	N	N	07-04-011	L	ND	N	N	N	N
03-06-009	L	L	N	N	N	N	07-04-020	L	L	N	N	N	N
03-06-011	H	H	N	N	N	N	07-04-022	ND	L	N	N	N	N
03-06-012	L	L	N	N	N	N	07-04-023	L	L	N	N	N	N
03-06-016	L	L	N	N	O	N	07-05-001	L	L	N	N	N	N
03-07-001	ND	H	N	N	N	ND	07-06-004	L	L	N	N	N	O
03-07-007	H	L	O	O	O	N	07-06-006	L	H	N	O	N	N
03-07-008	L	L	O	O	N	N	07-06-016	L	L	N	N	N	N
03-07-013	L	L	N	O	N	O	07-06-018	H	H	N	N	N	N
03-07-0	ND	ND	N	N	N	N	07-06-0	L	H	N	N	N	O

21							20						
03-07-0 28	H	L	N	N	N	N	07-06-0 24	L	H	N	N	O	O
03-07-0 30	L	L	N	O	N	N	07-07-0 11	L	L	N	N	N	N
03-07-0 40	H	L	O	O	N	N	07-08-0 01	L	L	N	N	N	N
03-07-0 60	L	L	N	O	N	N	07-09-0 01	L	L	N	N	O	N
03-07-0 66	L	L	N	N	N	N	07-10-0 02	L	H	N	N	O	N
03-07-0 71	L	L	N	N	N	N	07-10-0 05	L	L	N	N	N	N
03-08-0 13	H	H	N	O	N	N	07-10-0 12	L	L	N	N	N	N
03-08-0 14	L	L	N	N	N	N	07-10-0 17	L	L	N	O	N	N
03-10-0 01	L	L	N	N	N	N	08-01-0 22	L	L	N	N	N	N
04-01-0 10	L	L	N	N	N	N	08-01-0 31	L	H	N	N	N	N
04-01-0 23	L	L	N	N	N	N	08-01-0 43	L	L	N	O	N	N
04-01-0 57	L	H	N	N	N	O	08-01-0 46	L	L	N	N	N	N
04-02-0 02	ND	ND	N	O	N	N	08-01-0 50	H	L	N	O	N	N
04-02-0 04	L	L	N	N	N	N	08-01-0 51	H	L	N	N	N	N
04-03-0 08	L	L	O	O	N	N	08-01-0 56	H	H	N	O	N	N
04-03-0 10	H	L	N	N	N	N	08-01-0 59	L	L	N	N	N	N
04-03-0	L	L	N	N	N	N	08-01-0	H	H	N	O	O	N

11							60						
04-04-02	L	L	N	O	N	O	08-01-061	H	L	N	N	N	N
04-05-02	L	L	N	O	N	N	08-01-064	L	L	N	O	N	N
04-05-06	H	L	O	O	N	N	08-01-069	H	L	N	N	N	N
04-05-26	L	L	N	N	N	N	08-01-070	H	L	N	N	N	N
04-05-36	L	H	O	N	N	N	08-01-071	H	L	N	N	N	N
04-05-46	ND	L	N	O	N	N	08-01-072	L	L	N	O	N	N
04-06-01	L	H	N	N	N	N	08-01-073	L	H	N	N	N	O
04-06-02	H	L	N	N	N	N	08-02-006	L	L	N	N	N	N
04-07-07	H	L	N	N	N	N	08-02-011	L	L	N	O	N	N
04-07-12	H	L	N	N	N	N	08-02-016	H	L	N	N	N	N
04-07-13	L	L	N	N	N	N	08-02-017	H	L	N	N	O	N
04-07-17	L	L	N	O	O	N	08-03-008	L	H	N	N	N	N

[0049] **Tableau 1 : Mesure du taux sérique de Lactate déshydrogénase (LDH), gamma Glutamine Transférase (gGT), Alcaline Phosphatase (ALP), du nombre absolu de neutrophiles (ANC), du rapport des neutrophiles/lymphocytes (N/L) et de plaquettes (Plaq).** Les patients inclus dans l'étude Vx001-201 ont été classés en plusieurs sous-groupes : L pour les patients ayant un taux normal pour le marqueur considéré, en accord avec les standards du laboratoire qui a effectué le dosage, et H pour les patients ayant un taux supérieur à la limite normale établie par chaque laboratoire ; N=Non ; O= Oui ; ND=non mesuré.

1. Réponse clinique au Vx-001 et taux de LDH

[0050] Parmi les 190 patients inclus dans l'étude Vx-001-201, 127 patients avaient un taux sérique de LDH normal. Dans cette population, la vaccination avec le Vx-001 a permis d'augmenter significativement l'OS et le TTF par rapport aux patients du groupe placebo (Figure 1).

2. Réponse clinique au Vx-001 et taux de gGT

[0051] Parmi les 190 patients inclus dans l'étude Vx-001-201, 139 patients avaient un taux sérique de gGT normal. Dans cette population, la vaccination avec le Vx-001 a permis d'augmenter l'OS par rapport aux patients du groupe placebo mais pas de manière significative ($p=0.10$). En revanche, le TTF a augmenté significativement (Figure 2).

3. Réponse clinique au Vx-001 et alcaline phosphatase (ALP)

[0053] Parmi les 190 patients inclus dans l'étude Vx-001-201, 160 patients avaient un taux sérique d'ALP normal. Dans cette population, la vaccination avec le Vx-001 n'a pas provoqué d'augmentation de l'OS par rapport aux patients du groupe placebo ($p=0.74$, Figure 3). Il n'y a eu aucun impact du taux d'ALP des patients sur leur capacité à répondre au Vx-001. Les résultats sur le TTF sont identiques.

4. Réponse clinique au Vx-001 et numération sanguine

[0055] La numération sanguine est couramment utilisée pour évaluer l'état inflammatoire d'un patient. Ainsi, le nombre absolu de neutrophiles, mais aussi le rapport entre le nombre de neutrophiles et de lymphocytes ainsi que le nombre de plaquettes sont caractéristiques de l'état de santé général d'un patient.

a. Réponse clinique au Vx-001 et nombre absolu de neutrophiles

[0057] Le nombre absolu de neutrophiles est un marqueur d'inflammation couramment utilisé. Il a notamment été montré qu'un nombre de neutrophiles élevé était associé à une faible réponse au traitement avec les inhibiteurs de points de contrôles (« *Immune Checkpoint Inhibitors* », ou ICI) (Ferrucci et al., *Annals Oncol* 2016)

[0058] Dans le cas du traitement avec le Vx-001, aucun impact du nombre de neutrophiles n'a été observé. Aucune différence de survie entre les patients du groupe placebo et ceux ayant reçu le traitement n'a été observée, ni chez les patients ayant un taux élevé de neutrophiles, ni chez ceux chez lesquels il était normal (Figure 4).

b. Réponse clinique au Vx-001 et rapport entre neutrophiles et lymphocytes

[0060] Le même type de résultat a été observé avec le rapport entre le nombre de neutrophiles et de lymphocytes. Aucune différence de survie entre les patients du groupe placebo et ceux ayant reçu le traitement n'a été observée, ni chez les patients ayant un rapport entre neutrophiles et lymphocytes inférieur à 3, rapport couramment utilisé comme limite dans la littérature (Mezquita et al., 2018 ; Ferrucci et al., 2016), ni chez ceux chez lesquels ce taux est supérieur à 3 (Figure 5).

c. Réponse clinique au Vx-001 et plaquettes

[0062] Enfin, le nombre de plaquettes n'a pas d'impact. Aucune différence de survie entre

les patients du groupe placebo et ceux ayant reçu le traitement n'a été observée, ni chez les patients ayant un taux élevé de plaquettes, ni chez ceux chez lesquels il était normal (UNL : « *Upper Normal Limit* », ou Limite normale supérieure) (Figure 6).

5. Facteurs combinés

[0063] a. *gGT et LDH*

[0064] L'efficacité clinique du Vx-001 a ensuite été évaluée en combinant les facteurs, notamment ceux qui avaient montré un impact sur la survie et le TTF des malades.

[0065] Chez les 97 patients ayant à la fois un taux de LDH et de gGT normal, le traitement avec le Vx-001 a très significativement augmenté la survie et le TTF : $p=0.003$ et $p=0.0019$, respectivement (Figure 7).

[0066] L'analyse plus détaillée de la survie des sous-groupes de cette population de patients avec des taux sériques de LDH et gGT normaux, montre que le Vx-001 a un effet très significatif chez les patients atteints de cancer non-épidermoïdes (« *non-squamous* » ou NSQ, $p=0.0038$), les hommes ($p=0.0024$), les fumeurs ($p=0.0099$), les patients de moins de 65 ans ($p=0.0019$), les patients qui ont intégré l'étude avec une réponse objective à la chimiothérapie (OR, $p=0.036$) ou en stabilisation (SD, $p=0.034$), avec un ECOG 0 ($p=0.041$) ou un ECOG 1 ($p=0.039$). En revanche et de façon étonnante, le Vx-001 n'augmente pas significativement la survie des patients dont le cancer a une histologie épidermoïde (SQ, $p=0.39$), les femmes ($p=0.27$) et les patients de plus de 65 ans ($p=0.08$) (Figure 8).

[0067] De même, l'analyse du TTF des sous-groupes de cette population de patients avec des taux sériques de LDH et gGT normaux, confirme que le Vx-001 a un effet très important chez les patients atteints de cancer non-épidermoïde (NSQ, $p=0.0009$), les hommes ($p=0.0064$), les fumeurs ($p=0.001$), les patients de moins de 65 ans ($p=0.0017$), les patients qui ont intégrés l'étude avec une réponse objective à la chimiothérapie (OR, $p=0.021$), avec un ECOG 0 ($p=0.021$), mais également chez les plus de 65 ans ($p=0.0017$).

[0068] En revanche, le Vx-001 n'augmente pas significativement le TTF des patients dont le cancer a une histologie épidermoïde (SQ, $p=0.49$), les femmes ($p=0.25$), les patients qui sont entrés dans l'étude avec une maladie stabilisée suite à la chimiothérapie (SD, $p=0.074$) ou un ECOG 1 ($p=0.14$) (Figure 9).

[0069] La combinaison des niveaux de LDH et de gGT est la seule combinaison de facteurs dont l'effet est synergique, les autres combinaisons donnent des résultats au plus identiques à l'analyse avec le taux de LDH seul (Figure 10).

RÉFÉRENCES

[0070] Ferrucci PF, Ascierto PA, et al., *Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving*

- ipilimumab*. Ann Oncol. 2016 Apr;27(4):732-8.
- [0071] Georgoulas V, et al., *A multicenter randomized phase IIb efficacy study of Vx-001, a peptide-based cancer vaccine as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: treatment rationale and protocol dynamics*. Clin Lung Cancer. 2013 Jul;14(4):461-5.
- [0072] Menez-Jamet J, et al., *Optimized tumor cryptic peptides: the basis for universal neo-antigen-like tumor vaccines*. Ann Transl Med. 2016 Jul;4(14):266.
- [0073] Mezquita, L. et al., Association of the Lung Immune Prognostic Index With Immune checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients With Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol. 2018 Mar 1;4(3):351-357. Tourdot S, et al., *A general strategy to enhance immunogenicity of low-affinity HLA-A2. 1-associated peptides: implication in the identification of cryptic tumor epitopes*. Eur J Immunol. 2000 Dec;30(12):3411-21.

Revendications

- [Revendication 1] Vaccin anticancéreux comprenant le peptide de SEQ ID No : 1 et le peptide de SEQ ID No : 2 (Vx-001), pour son utilisation comme médicament dans le traitement d'une tumeur exprimant la télomérase transcriptase inverse (TERT), chez un patient HLA-A*0201, présentant un taux normal de gamma Glutamine Transférase (gGT) et/ou un taux normal de lactate déshydrogénase (LDH).
- [Revendication 2] Vaccin anticancéreux Vx-001 selon la revendication 1, pour son utilisation selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est destiné à un patient présentant un taux normal de gGT et un taux normal de LDH.
- [Revendication 3] Vaccin anticancéreux Vx-001 selon la revendication 1, pour son utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il est destiné à un patient atteint d'un cancer du poumon non à petites cellules.
- [Revendication 4] Vaccin anticancéreux Vx-001 selon la revendication 1, pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il est destiné à un patient ayant subi une chimiothérapie de première ligne.
- [Revendication 5] Vaccin anticancéreux Vx-001 selon la revendication 1, pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il est destiné à un patient masculin.
- [Revendication 6] Vaccin anticancéreux Vx-001 selon la revendication 1, pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il est destiné à un patient présentant une tumeur non-épidermoïde.
- [Revendication 7] Vaccin anticancéreux Vx-001 selon la revendication 1, pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il est destiné à un patient de moins de 65 ans.
- [Revendication 8] Vaccin anticancéreux Vx-001 selon la revendication 1, pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il est destiné à un patient ayant un score ECOG 0.
- [Revendication 9] Méthode pour déterminer *in vitro* si un patient HLA-A*0201 atteint d'une tumeur exprimant la TERT est susceptible de répondre favorablement à une vaccination anticancéreuse avec le Vx-001, comprenant une étape de mesure, dans un échantillon biologique dudit patient, du taux de gGT et du taux de LDH dudit patient, caractérisée en ce que si au moins un de ces taux est normal, le patient est susceptible de répondre favorablement à la vaccination anticancéreuse.

[Revendication 10] Méthode selon la revendication 9, caractérisée en ce que si les taux de gGT et de LDH du patient sont tous les deux normaux, le patient est susceptible de répondre favorablement à la vaccination anticancéreuse par Vx-001.

[Fig. 1]

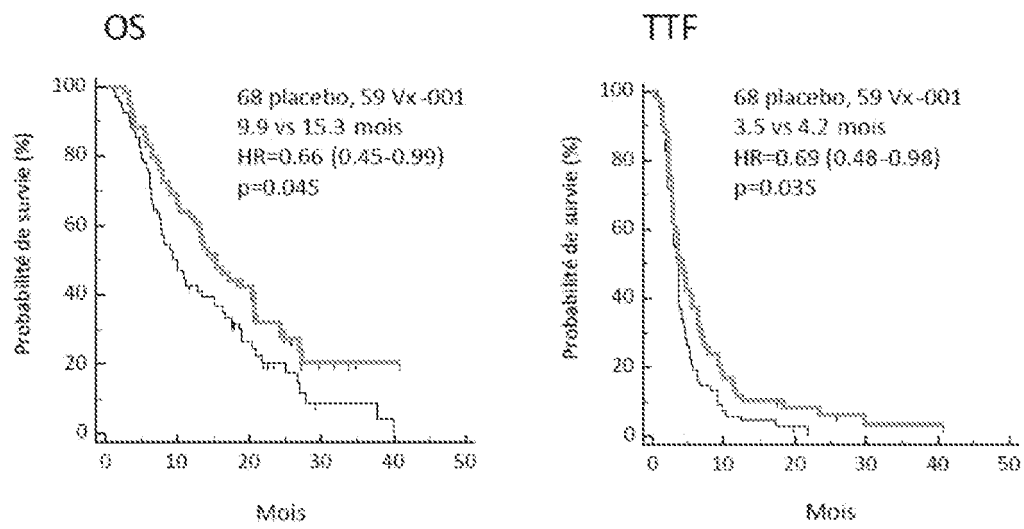


Figure 1

[Fig. 2]

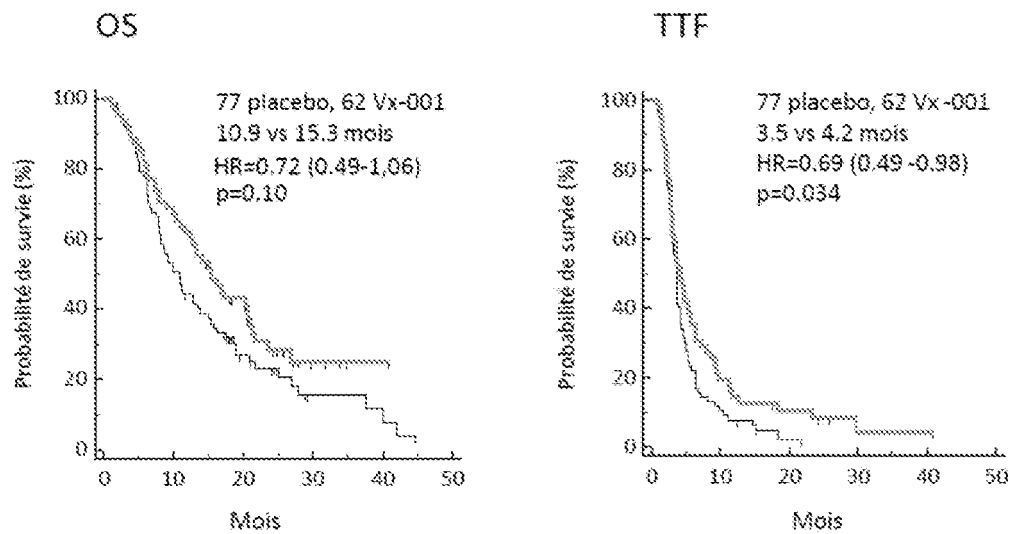


Figure 2

[Fig. 3]

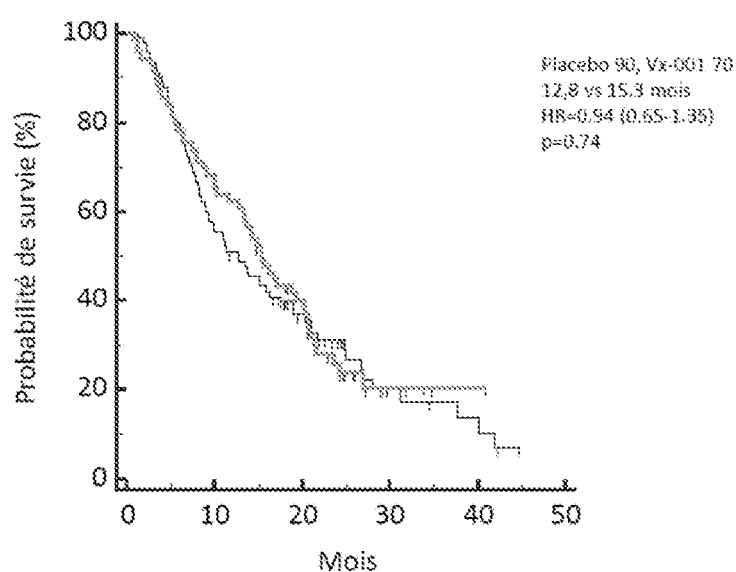


Figure 3

[Fig. 4]

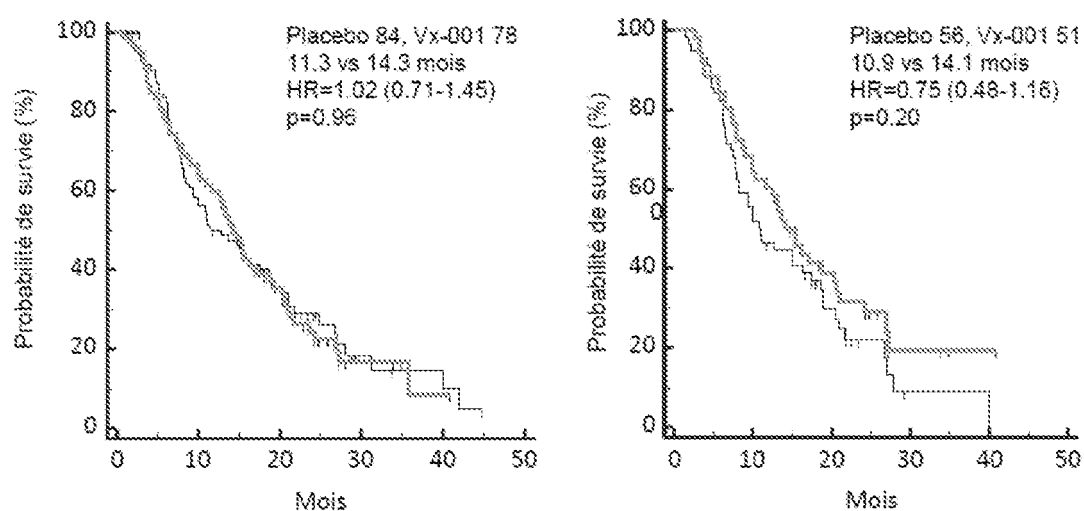


Figure 4

[Fig. 5]

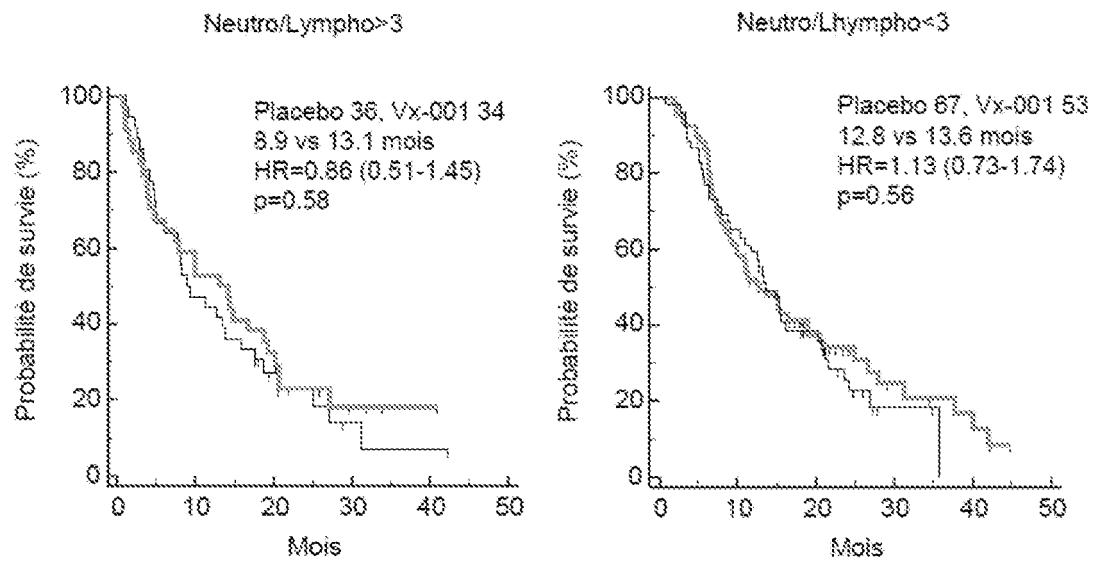


Figure 5

[Fig. 6]

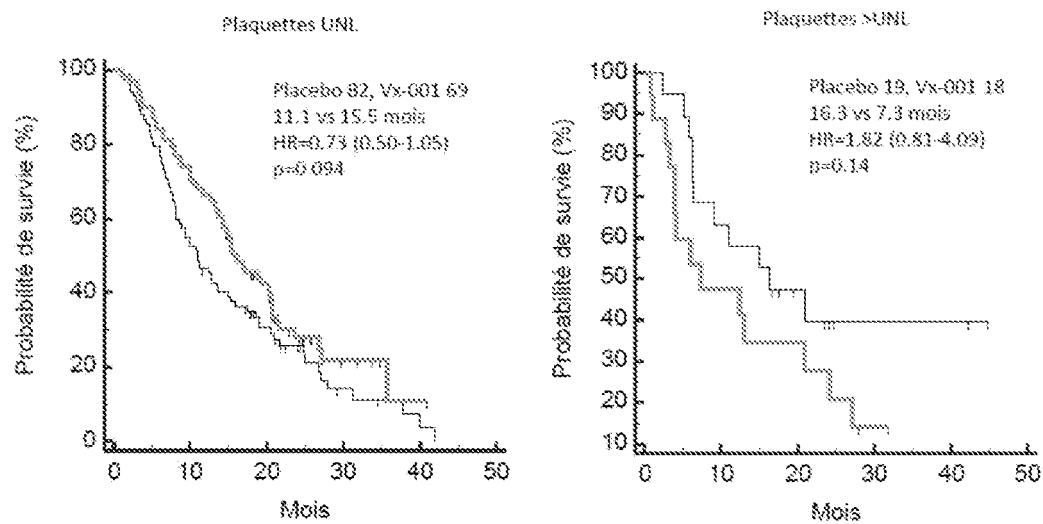


Figure 6

[Fig. 7]

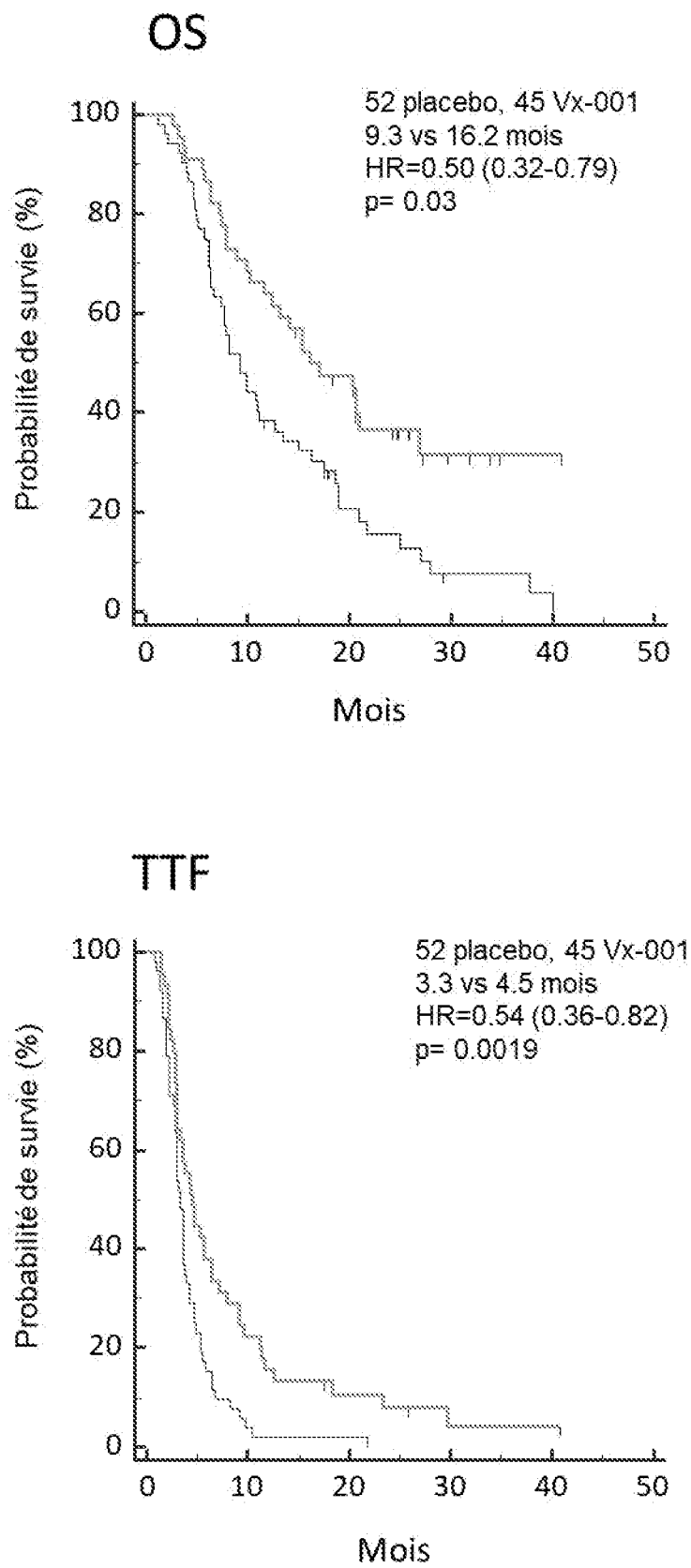


Figure 7

[Fig. 8]

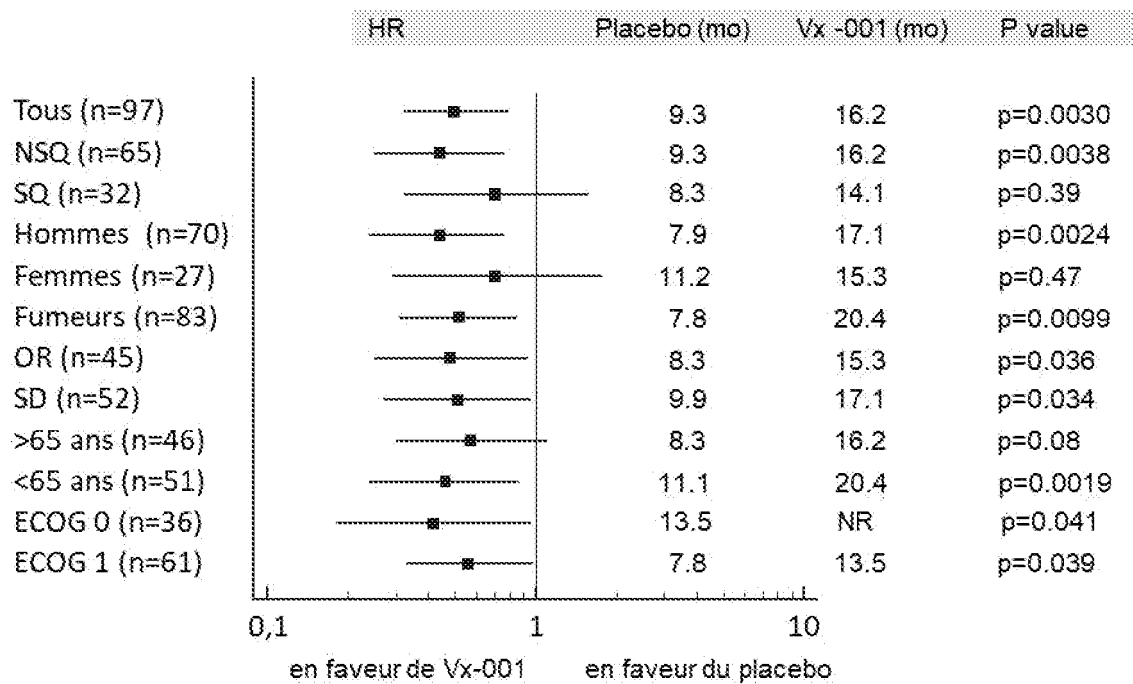


Figure 8

[Fig. 9]

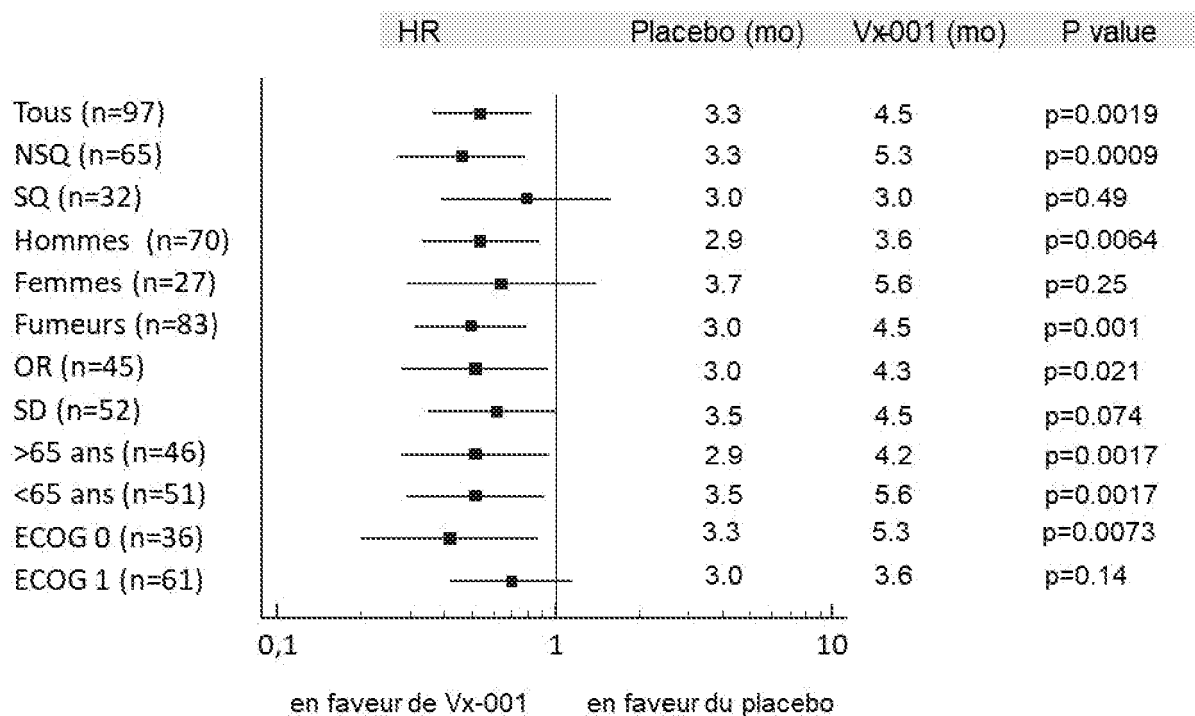


Figure 9

[Fig. 10]

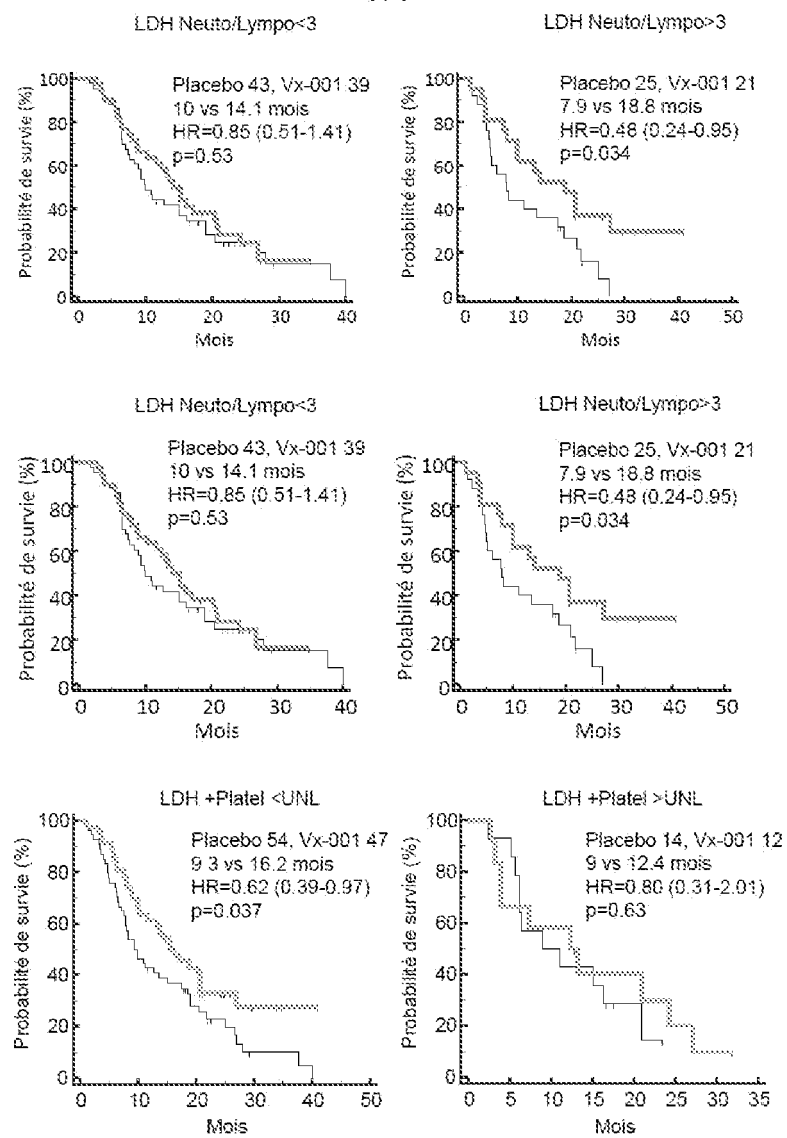


Figure 10

Sequence de nucléotide

SEQUENCE LISTING

<110> VAXON BIOTECH

<120> Combinaison de marqueurs pour prédire la réponse à Vx-001

<130> B190074FRA-VP10

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> peptide from a human protein

<400> 1

Arg Leu Phe Phe Tyr Arg Lys Ser Val
1 5

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> optimized peptide

<400> 2

Tyr Leu Phe Phe Tyr Arg Lys Ser Val
1 5

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 874786
FR 1906208

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
T	CESARE GRIDELLI ET AL: "Clinical activity of a htert (vx-001) cancer vaccine as post-chemotherapy maintenance immunotherapy in patients with stage IV non-small cell lung cancer: final results of a randomised phase 2 clinical trial", BRITISH JOURNAL OF CANCER, 25 mars 2020 (2020-03-25), XP055680259, GB ISSN: 0007-0920, DOI: 10.1038/s41416-020-0785-y * le document en entier *	1-10	A61K38/02 A61P35/00
A	GEORGOULIAS VASSILIS ET AL: "A multicenter randomized phase IIb efficacy study of Vx-001, a peptide-based cancer vaccine as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: treatment rationale and protocol dynamics", CLINICAL LUNG CANCER JUL 2013,, vol. 14, no. 4, 1 juillet 2013 (2013-07-01), pages 461-465, XP002774759, ISSN: 1938-0690, DOI: 10.1016/J.CLLC.2013.02.001 * le document en entier *	1-10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K C07K G01N A61P
A	Anonymous: "vaxon-biotech > VX-001", 8 avril 2017 (2017-04-08), XP055680260, Extrait de l'Internet: URL:https://web.archive.org/web/20170408155422/http://vaxon-biotech.com/?page_id=122 [extrait le 2020-03-27] * le document en entier *	1-10	
		-/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
30 mars 2020		Fayos, Cécile	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 874786
FR 1906208

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	Anonymous: "Novel Vaccine Shows Association With Survival Based on Smoking History in Patients With Advanced NSCLC", 18 septembre 2017 (2017-09-18), XP055680262, Extrait de l'Internet: URL: https://www.targetedonc.com/conference/esmo-2017/novel-vaccine-shows-association-with-survival-based-on-smoking-history-in-patients-with-advanced-nsclc [extrait le 2020-03-27] * le document en entier * -----	1-10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
A	KOTSAKIS A ET AL: "Clinical outcome of patients with various advanced cancer types vaccinated with an optimized cryptic human telomerase reverse transcriptase (TERT) peptide: Results of an expanded phase II study", ANNALS OF ONCOLOGY, KLUWER, DORDRECHT, NL, vol. 23, no. 2, 1 février 2012 (2012-02-01), pages 442-449, XP002724182, ISSN: 0923-7534, DOI: 10.1093/ANNONC/MDR396 [extrait le 2011-08-25] * le document en entier * ----- -/--	1-10	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
30 mars 2020		Fayos, Cécile	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 874786
FR 1906208

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	Anonymous: "Lung cancer: Vaxon announces results of its Vx-001 therapeutic vaccine Phase IIb trial - Andrew Lloyd & Associates", 1 juin 2017 (2017-06-01), XP055680267, Extrait de l'Internet: URL: https://ala.com/vaxon-announces-results-of-its-phase-ii-b-lung-cancer-trial-of-vx-001-a-therapeutic-vaccine-based-on-optimized-cryptic-peptides/ [extrait le 2020-03-27] * le document en entier * -----	1-10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
30 mars 2020		Fayos, Cécile	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			