
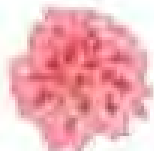



Vaccin candidat contre l'Encéphalite japonaise

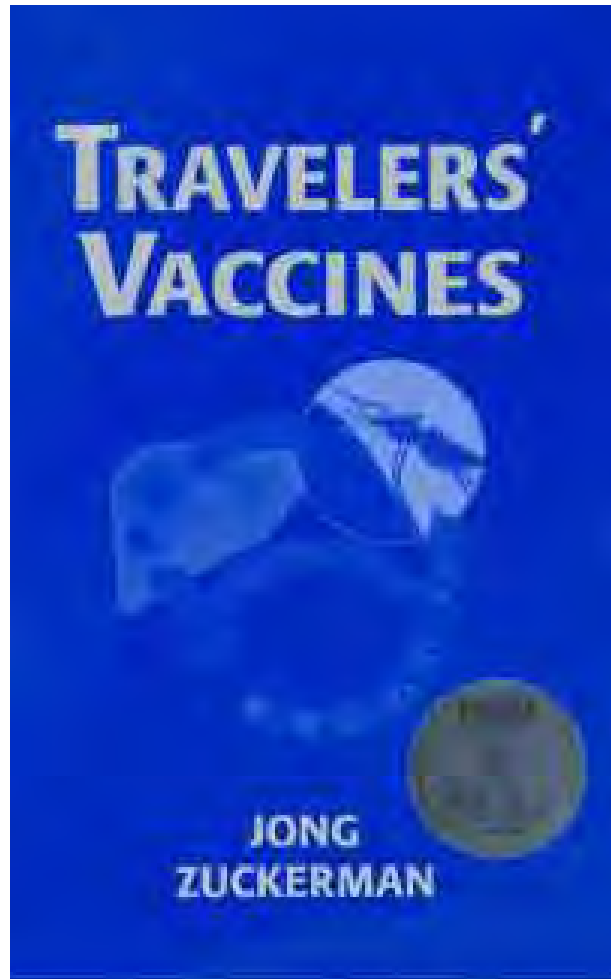
XIVe Actualités du Pharo, Marseille 2008

Elisabeth Schuller

Intercell develops vaccines 
for the  *prevention and treatment*
of *infectious diseases* .

L'Encéphalite japonaise. Un besoin global de vaccin

JAPANESE ENCEPHALITIS VACCINE, TOM SOLOMON. 2004



La majorité des gens apprennent l'existence de l'Encéphalite japonaise en se rendant dans un centre de vaccination pour se préparer à un voyage en Asie. [.....]

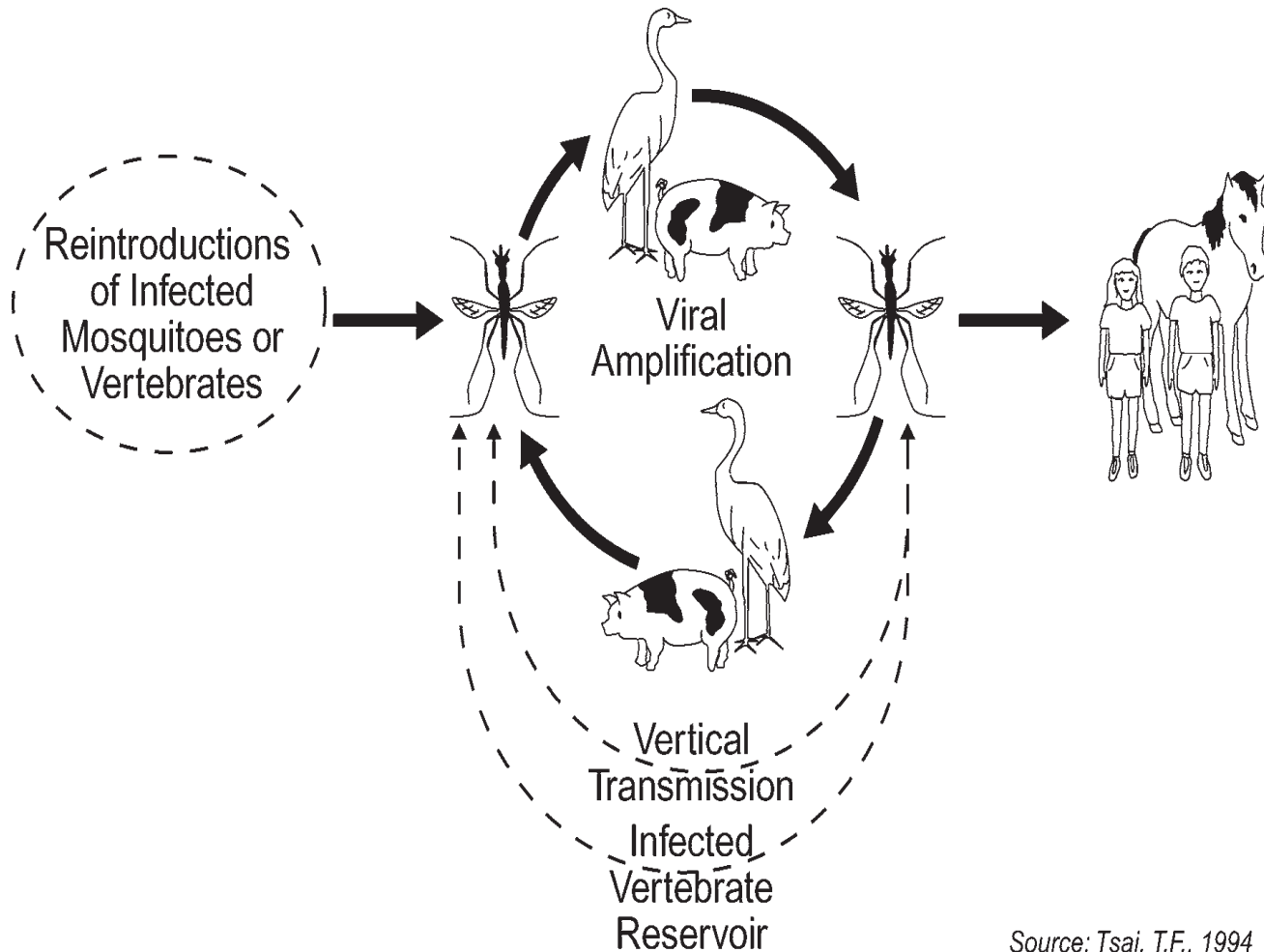
Beaucoup de physiciens qui offrent des consultations se sentent sous-équipés d'adresser ce sujet.

L'Encéphalite japonaise (EJ) - la première cause d'encéphalite virale en Asie

- » Dans les zones d'endémie EJ est une maladie pédiatrique
- » 35.000 – 50.000 cas déclarés par an
- » Fardeau effectif de la maladie mal documenté dans certains parts d'Asie
- » Disponibilité de vaccin depuis 60 ans
 - 10.5 millions d'enfants infectés
 - 3 millions de décès
 - 4 millions d'atteintes physiques à long-terme

Source:
Introduction of
JE Vaccine in
the South-East
Asia Region.
Operations
Guidelines
WHO 2006

Le cycle de transmission de l'Encéphalite japonaise



Source: Tsai, T.F., 1994

L'Encéphalite japonaise: 3 billions de gens habitent dans des régions d'endémie[#]

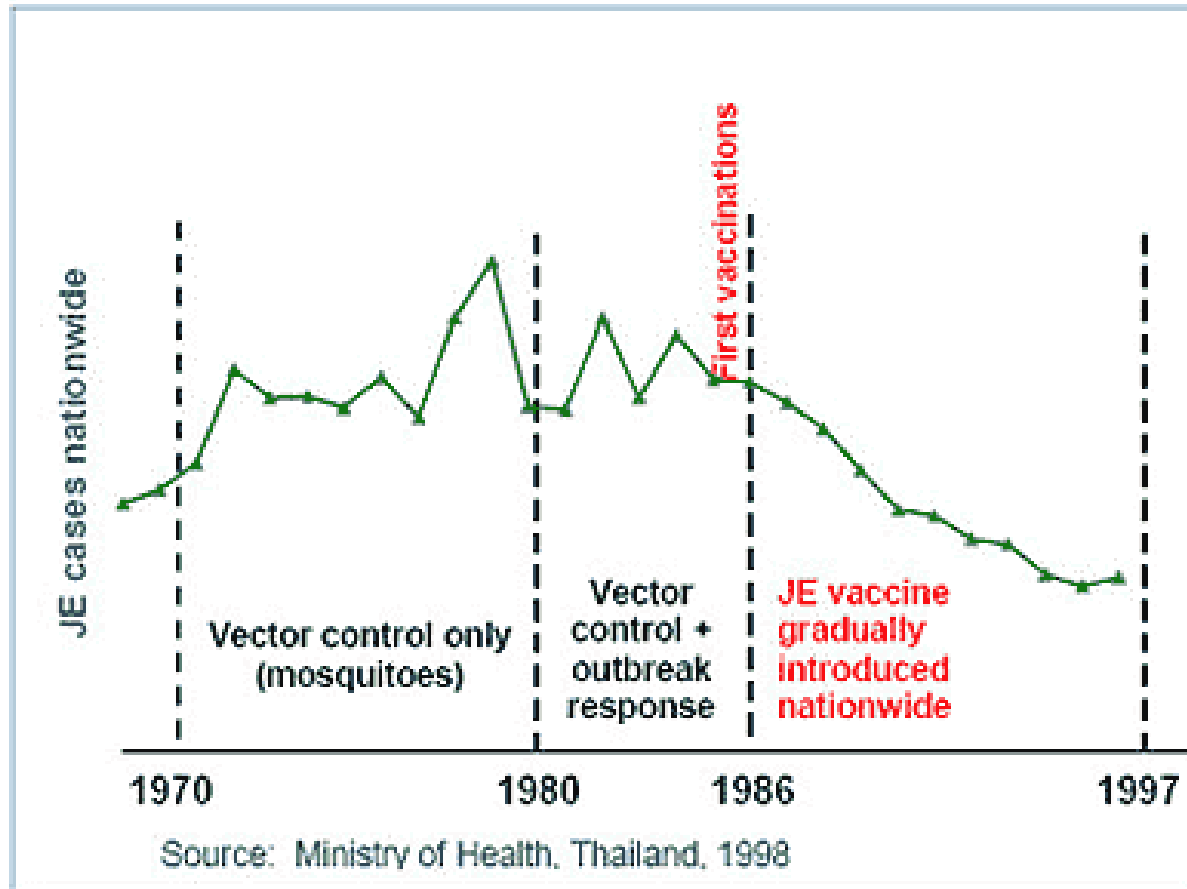
JEV Vaccines
WHO Position
Paper weekly
epidemiological
record
N 34/3525
Aug 2006

EPIDEMIOLOGIE



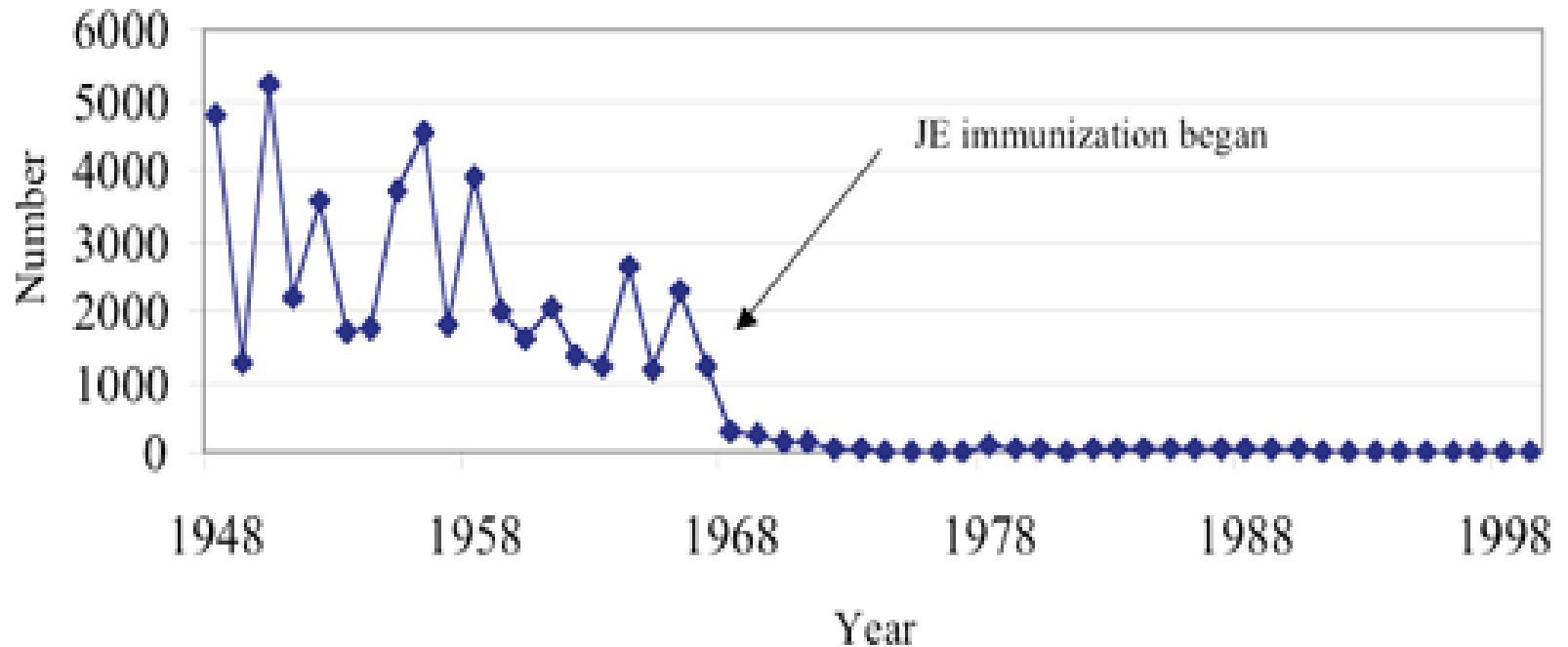
Source:
Centers for
Disease Control
and Prevention.
Travelers'
Health: 2008
Yellow Book,
Chapter 3:
Geographic
Distribution of
Potential Health
Hazards to
Travelers, Asia.

Développement du contrôle de l'Encéphalite japonaise en Thaïlande



EJ Vaccins sont efficaces

Annual number of JE cases in Japan 1948 - 1998



Source: Igarashi A. "Control of Japanese Encephalitis in Japan: Immunization of humans and animals and vector control", Current Topics in Microbiology and Immunology 2002. 267: 139-152

Le dilemme de l'Encéphalite japonaise

Maladie propagée en toute l'Asie

Incidence basse chez les voyageurs

Evolution encéphalite grave avec **taux de létalité jusqu'à 30%***

Déficits neurologiques sévères persistants chez un tiers des survivants

L'Encéphalite japonaise est une maladie qui peut être évitée par **vaccination**

Dans beaucoup de pays aucune vaccination n'est disponible: Bangladesh, Bhutan, Cambodge, Timor oriental, Inde (dans un grand part du pays), Indonésie, Corée du Nord, Laos, Myanmar, Papouasie-Nouvelle Guinée, et Philippines

Vaccin provoquant des préoccupations de sécurité

* Tsai T.
Japanese
Encephalitis
Vaccines.
WB Saunders
1999;671-713

Etudes de Phase 3 sur vaccin candidat IC51

- » 3,558 sujets exposés à IC51 dans des études de Phase 3
- » 3,504 sujets exposés à 2 doses
- » En tout, plus de 7,150 doses de IC51 ont été administrées

Etude	Objectif	IC51 (n)	Contrôles (n)
IC51-301*	Etude pivot sur l' immunogénicité , IC51 comparé à JE-VAX®	430	437
IC51-302**	Etude pivot sur la sécurité , IC51 comparé à placebo	2,012	663
IC51-303***	Etude successive sur la sécurité et immunogénicité durable	2,283 181	975 82
IC51-308	Vaccination simultanée avec HAVRIX®	127	65

* The Lancet 2007; 370: 1847-53. Tauber E et al.

** JID 2008; 198 (4): 493-99. Tauber E et al.

*** Vaccine 2008; 26: 4382-86. Schuller E et al.


Etude de phase 3 sur non-infériorité et immunogénicité, IC51 comparé à JE-VAX®

Population

- » 867 sujets randomisés; adultes sains de ≥ 18 ans; 11 centres en Amérique du Nord et en Europe

Groupes traités

- » IC51 2 injections jours 0/28, Placebo jour 7
- » JE-VAX® 3 Injections jours 0/7/28

	IC51	6 mcg dans 0.5mL, i.m.	430 sujets
	JE-VAX®	1 ml, s.c.	437 sujets
			TSC et TMG jour 56 Sécurité jour 56 Tolérance

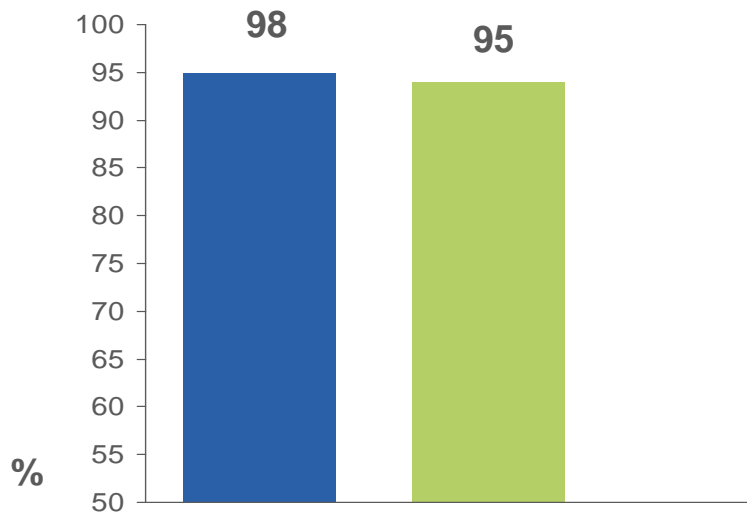


TSC =
Taux de
séroconversion

TMG =
Titre moyen
géométrique

Non-infériorité de IC51 comparé à JE-VAX® confirmé dans une étude pivot du Phase 3

**Taux de séroconversion
(TSC) – jour 56**

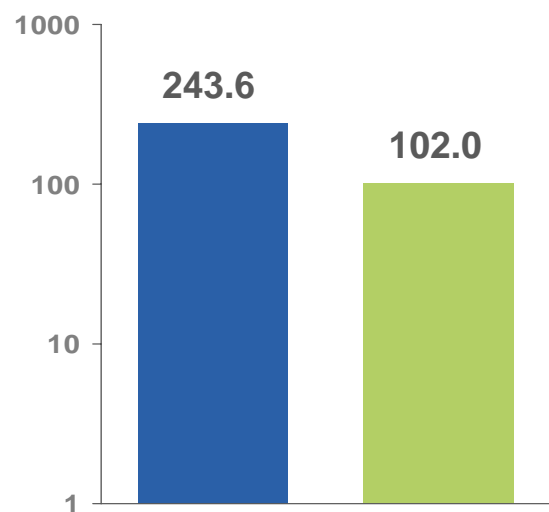


Vaccination group

IC51 (n = 365)	JE-VAX® (n = 370)
----------------	-------------------

**Estimation de la différence du risque
(Mantel-Haenzel)
1.05% (95% CI: -1.33% to 3.43%)**

**Titre Moyen Géométrique
(TMG) – jour 56**



Vaccination group

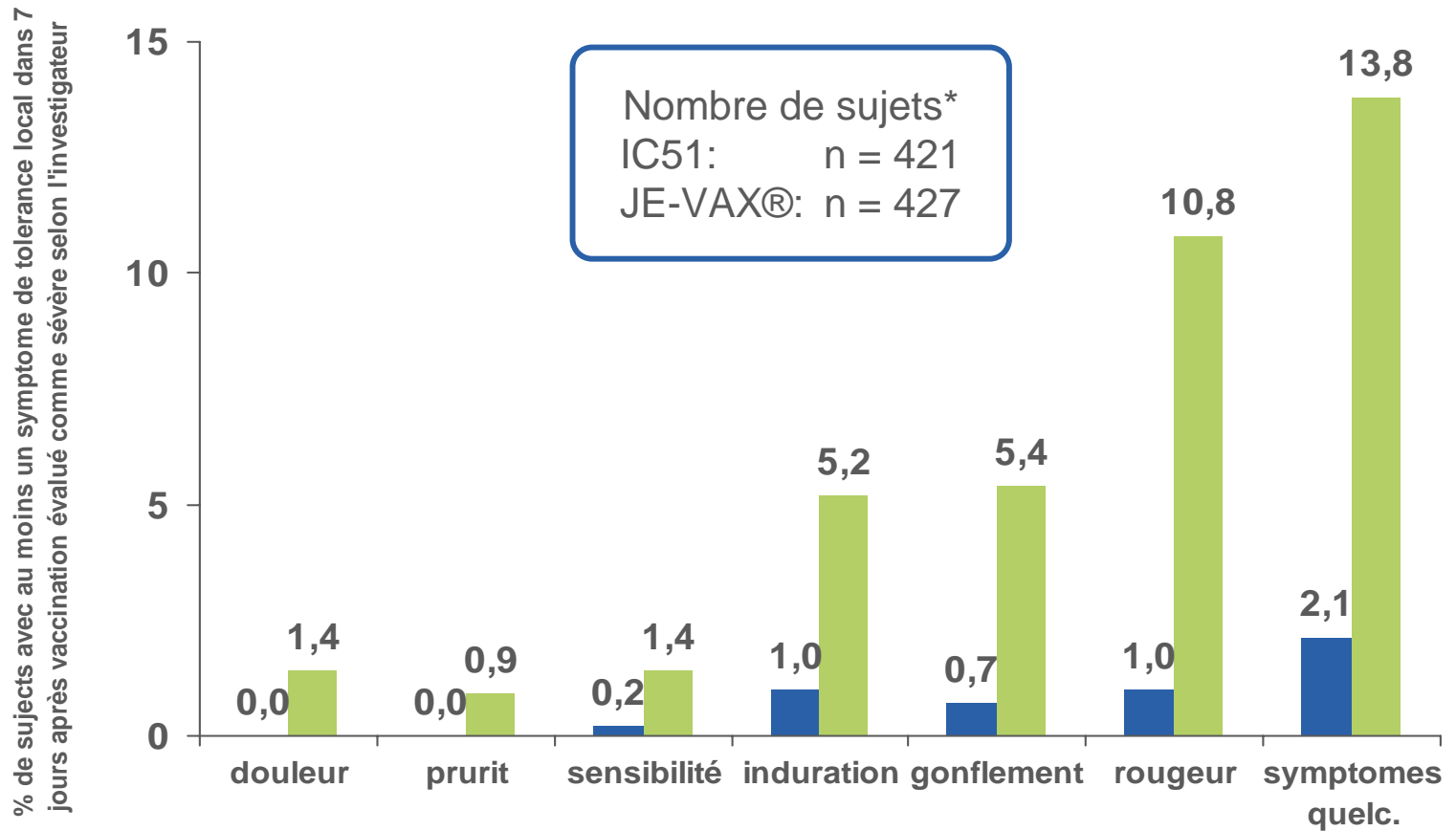
IC51 (n = 365)	JE-VAX® (n = 370)
----------------	-------------------

**TMG quotient (ANOVA)
2.3 (95% CI: 2.0 to 2.7)**

The Lancet 2007;
370: 1847-53.
Tauber E et al

Symptômes de tolérance locaux sévères

Symptômes de tolérance locaux sévères dans les 7 jours après vaccinations jour 0 and jour 28



■ IC51

■ JE-VAX®

* % Based on number of subjects with at least one record in subject diary

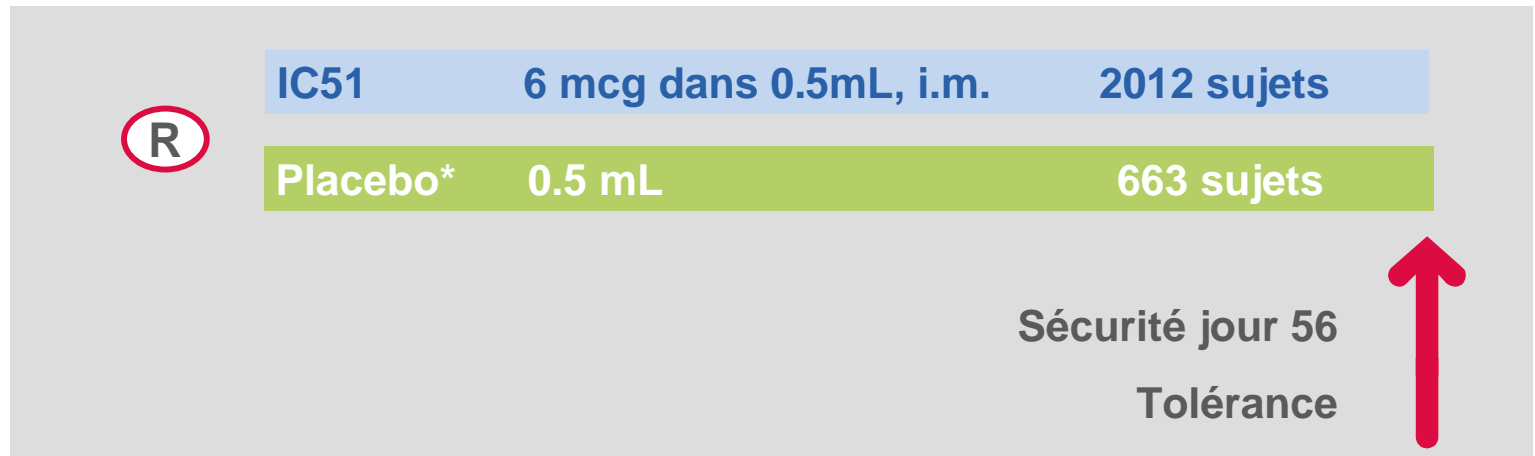
Etude de Phase 3 sur sécurité de IC51 versus Placebo*

Population

- » 2,675 sujets randomisés; adultes sains de ≥ 18 ans;
39 centres dans 8 pays (US, AT, DE, IR, RO, UK, AU, NZ)

Groupes traités

- » IC51 2 injections jours 0/28, i.m.
- » Placebo* 2 injections jours 0/28, i.m.



* Placebo:
Phosphate-
buffered saline
solution with
0.1% Al(OH)₃

AEFI = Adverse Event Following Immunization:
adverse event that started after first vaccination or worsened with respect to severity following the start of treatment

Reference:
Tauber E, Kollaritsch H et al. Safety and Tolerability of the Japanese Encephalitis Vaccine IC51 (JE-PIV). Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Phase III Study. JID 2008; 198 (4): 493-99

* Fisher's exact test

Résumé des manifestations post-vaccinales indésirables (AEFI)

	IC51 N=1,993 n (%)	Placebo N=657 n (%)	p-Valeur*
Sujets présentant au moins un AEFI			
» un AEFI sévère	10 (0.5)	6 (0.9)	0.2487
» un AEFI éventuellement ou probablement en relation	774 (38.8)	254 (38.7)	0.9632
» un AEFI médicalement assisté	254 (12.7)	80 (12.2)	0.7350
Sujets qui			
» ont terminé dû à un AEFI	12 (0.6)	5 (0.8)	0.5857
» sont décédés	0 (0.0)	0 (0.0)	
Sujets montrant			
» Symptôme quelconques de tolérance locale	1095 (54.9)	365 (55.6)	0.7160
» Symptôme quelconques de tolérance systémique	768 (38.5)	260 (39.6)	0.7073

AEFI = Adverse Event Following Immunization:
adverse event that started after first vaccination or worsened with respect to severity following the start of treatment

AEFIs – période entière de l'étude [1]

AEFIs avec une incidence d'au moins 1% classés par systèmes d'organes

	IC51 N=1,993 n (%)	Placebo N=657 n (%)	total N=2,650 n (%)
Désordres du système nerveux	585 (29.4)	181 (27.5)	766 (28.9)
Céphalée	559 (28.0)	173 (26.3)	732 (27.6)
Désordres généraux, conditions administrées	444 (22.3)	151 (23.0)	595 (22.5)
Maladie similaire à la grippe	248 (12.4)	78 (11.9)	326 (12.3)
Fatigue	227 (11.4)	77 (11.7)	304 (11.5)
Pyrexie	64 (3.2)	20 (3.0)	84 (3.2)
Désordres musculosqueletaux, désordres du tissu conjonctif	359 (18.0)	120 (18.3)	479 (18.1)
Myalgie	311 (15.6)	102 (15.5)	413 (15.6)
Algie rachidienne	25 (1.3)	7 (1.1)	32 (1.2)
Infections and Infestations	276 (13.8)	87 (13.2)	363 (13.7)
Rhino-pharyngite	94 (4.7)	26 (4.0)	120 (4.5)
Infection respiratoire supérieure	33 (1.7)	13 (2.0)	46 (1.7)
Rhinite	29 (1.5)	9 (1.4)	38 (1.4)

Table 4.2.2.1

AEFI =
Adverse Event
Following
Immunization:
adverse event
that started after
first vaccination
or worsened
with respect to
severity
following the
start of
treatment

AEFIs - période entière de l'étude [2]

AEFIs avec une incidence d'au moins 1% classés par systèmes d'organes

	IC51 N=1,993 n (%)	Placebo N=657 n (%)	total N=2,650 n (%)
Désordres Gastrointestinaux	200 (10.0)	62 (9.4)	262 (9.9)
Nausée	131 (6.6)	49 (7.5)	180 (6.8)
Diarrhée	31 (1.6)	7 (1.1)	38 (1.4)
Vomissement	27 (1.4)	11 (1.7)	38 (1.4)
Désordres respiratoires, thoraciques et médiastinaux	83 (4.2)	30 (4.6)	113 (4.3)
Douleur pharyngo-laryngé	32 (1.6)	9 (1.4)	41 (1.5)
toux	23 (1.2)	8 (1.2)	31 (1.2)
Désordres de la peau et du tissu sous-cutané	53 (2.7)	20 (3.0)	73 (2.8)
Rash	26 (1.3)	10 (1.5)	36 (1.4)
Atteinte, intoxication et complications procédures	44 (2.2)	9 (1.4)	53 (2.0)
Désordres du système reproductif et désordres mammaires	20 (1.0)	9 (1.4)	29 (1.1)

Table 4.2.2.1

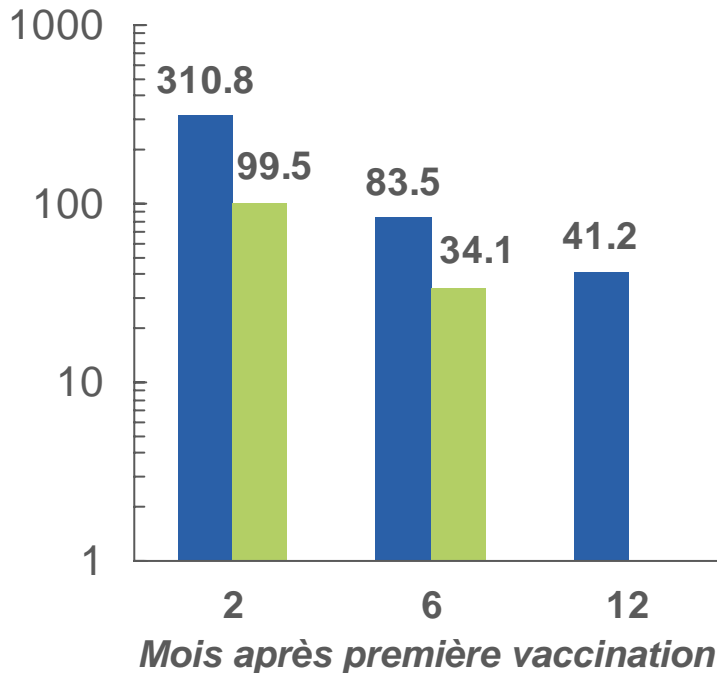
- » 181 sujets recevant IC51, 82 sujets recevant JE-VAX[®]
- » Données sur IC51 et JE-VAX[®] 2 et 6 mois après vaccination
- » Données sur IC51 après 12 mois

Reference:
Schuller E, Jilma B et al. Long-term Immunogenicity of the new Vero cell-derived, inactivated Japanese encephalitis vaccine IC51. Six and 12 month results of a multicenter follow-up phase 3 study. Vaccine 2008; 26: 4382-86

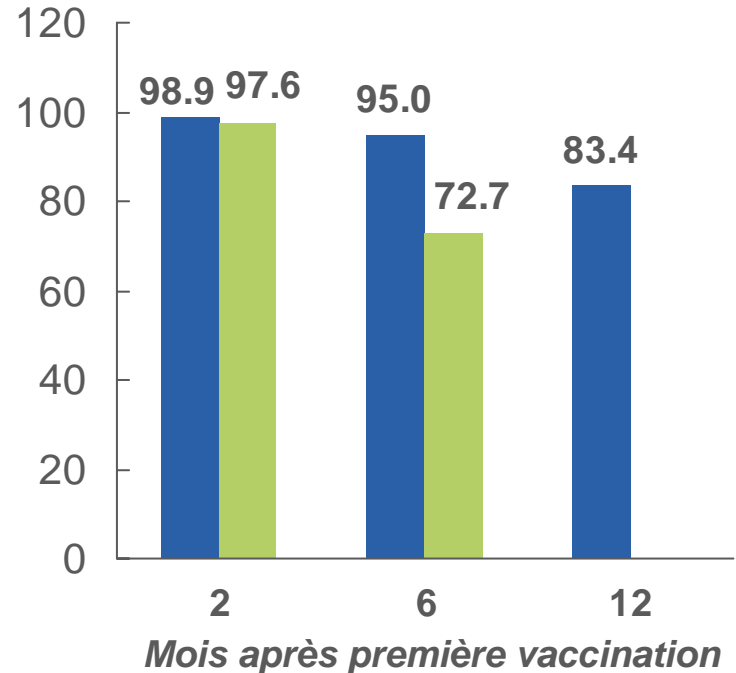
■ IC51
■ JE-VAX[®]

IC51: N=181
JE-VAX[®]: N =82

log TMG



Sujets avec PRNT₅₀ ≥ 1:10 [%]



Etude de Phase 3 sur co-vaccination

» Population

- 192 sujets randomisés; adultes sains de ≥ 18 ans;
3 centres en Europe

» Design

- Etude successive randomisée (1:1:1) d'un simple aveugle sur l'immunogénicité jusqu'au jour 56 et sur la sécurité jusqu'au mois 6.

IC51	6 mcg jours 0, 28 i.m. (Placebo jour 0)	65 sujets	
R IC51	HAVRIX®* 1 ml jour 0 i.m. (Placebo jours 0, 28)	65 sujets	
IC51 HAVRIX®	6 mcg jours 0, 28 i.m. 1 ml jour 0 i.m.	62 sujets	
succession	jour 28 ↑	jour 56 ↑	mois 6 ↑

» Critère principal

TMG pour anticorps neutralisants **anti-VEJ jour 56** et anticorps **anti-VHA jour 28**

HAVRIX® est une vaccin contre l'Hépatite A

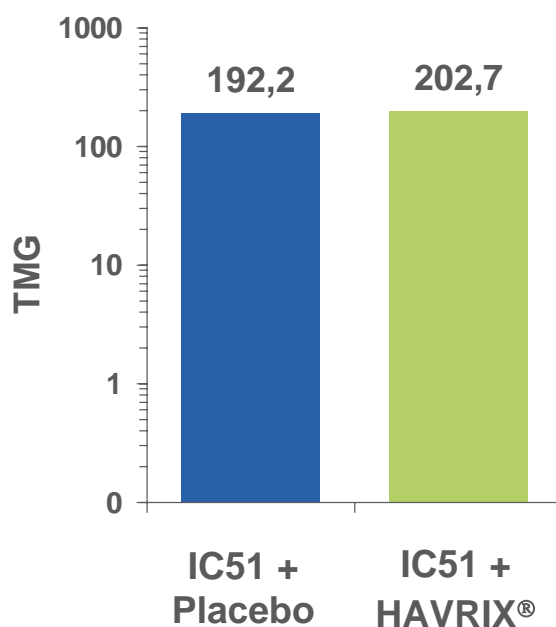
Placebo = Phosphate-buffered saline solution with 0.1% Al(OH)₃

Non-infériorité de la combinaison de IC51+HAVRIX®

Critère principal

Valeurs observés

TMG pour anticorps neutralisants anti-VEJ jour 56: PP Population



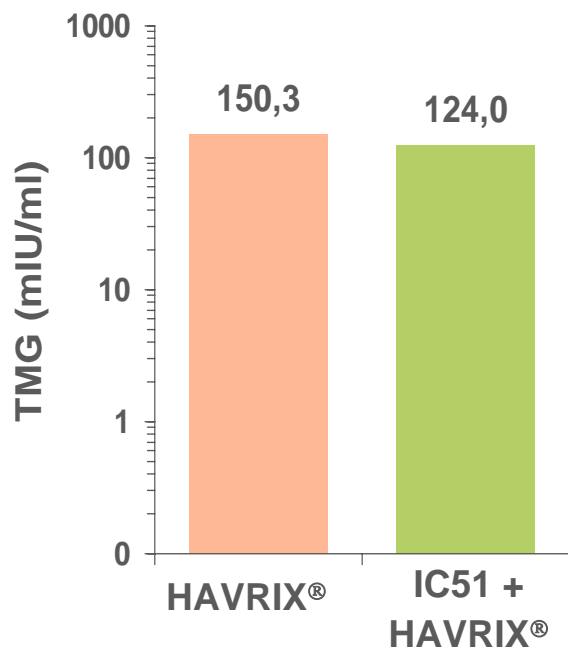
	IC51+ Placebo N=55	IC51+ HAVRIX® N=58
n	52	58
TMG	192.2	202.7
95% IC	147.9, 249.8	157.3, 261.2
Etendu	5 à 3341	35 à 1908
TMG estimation par la méthode de ratio (95% IC)	1.05 (95% IC: 0.75, 1.47)	

Non-infériorité de la combinaison de IC51+HAVRIX®

Critère principal

Valeurs observés

TMG pour anticorps anti-VHA jour 28: PP Population (Essai Enzygnost)



	HAVRIX® + Placebo N=52	IC51+ HAVRIX® N=58
n	52	58
TMG (mIU/ml)	124.0	150.3
95% IC (mIU/ml)	91.4, 168.2	111.7, 202.3
Etendu (mIU/ml)	13 à 1703	20 à 1299
TMG estimation par la méthode de ratio (95% IC)	1.21 (95% IC: 0.81, 1.81)	

Plan d'investigations Pédiatriques pour IC51

- » Sécurité et immunogénicité étudiée chez enfants et adolescents entre 1 et <18 ans
- » Etudes en cours et prévus:
 - Etude de **Phase 2** sur **confirmation de dose** dans l'Inde
 - Etudes de Phase 3 sur l'immunogénicité et sécurité dans des **pays d'endémie** en Asie de Sud-Est, à être initiés après autorisation
 - Etude suspenseuse sur l'immunogénicité à être effectué aux Etats-Unis
- » Etiquetage pédiatrique est actuellement estimé vers 2010/2011

Conclusions et Perspectives

- » Le programme de développement de IC51 a atteint le point de soumission de demandes d'autorisation avec succès
 - **Des études du phase 3 ont démontré un profil de sécurité et immunogénicité convaincant**
 - **Les résultats actuels du développement soutiennent la population cible d'adultes**
- » Intercell et Novartis sont déterminés de rendre IC51 disponible à la population cible et d'avancer le développement du produit
 - **Capacités d'approvisionnement suffisantes et capacités de commercialisation d'être mis à disposition**
 - **Etudes pour soutenir l'application pédiatrique ont été introduits, des investigations supplémentaires sont prévus**
 - **Des activités sur le cycle vital technique seront démarrées après autorisation**

Comparaison de IC51 et JE-VAX®

Composants	IC51	JE-VAX®
Souche	SA ₁₄ -14-2	Nakayama
Type de virus	Atténué	Inactivé
Croissance	Cellules Vero	Cerveaux de souris
Adjuvant	Hydroxyde d'Aluminium	Aucun
Stabilisants	Aucun	Gélatine porcine
Agent conservateur	Aucun	Thiomersal
Format	Liquide	Lyophilisé
Dose	2 Doses, jours 0,28 6 mcg/0.5mL	3 Doses, jours 0,7,28 1.0 mL

LA CHINE

Inactivé, préparé sur culture cellulaire, Beijing P3

- » Cellules primaires rénales de hamster
 - » Peu à peu remplacé par un vaccin vivant atténué
-

Vivant atténué, préparé sur culture cellulaire, SA₁₄-14-2 (Chengdu)

- » Cellules primaires rénales de hamster; nouveau vaccin standard
 - » Utilisé immunisation de masse en Inde depuis 2006
-

VACCINS DU JAPON (et d'autres vaccins)

Inactivé, Beijing, dérivé de cerveaux de souris

- » Souche Beijing (P1)
- » Kaketsuken, Biken (Sanofi for EU, US, AUS), Denka Seiken, Takeda, Korean Green Cross (Berna/Crucell pour l'UE)
- » Producteurs principaux ont cessé la production env. en 2004
 - Effets secondaires: encéphalite disséminée; tolérance locale
 - Vaccin sur cellules Vero sur le horizon

Inactivé, Beijing, dérivé de cellules Vero

- » Biken et Kaketsuken: études de Phase 3
 - Taux de fièvre élevé
- » Autorisation pas attendu avant 2009 ou même plus tard

Vaccins contre EJ en développement

Chimerivax®-JE*: *Acambis (Sanofi: AUS, Asia w/o India)*

- » Vivant atténué souche YF 17D** avec enveloppe de SA14-14-2 + prM
 - » Phase 3 en Australie et aux Etats-Unis
 - » Accent sur les pays endémiques
-

MVA-BN®-JE: *Bavarian Nordic*

- » Vaccinia Ankara Virus Vecteur
 - » Etat préclinique
-

*Monath TP, et al..
Chimeric live,
attenuated vaccine
against JE
(ChimeriVax-JE):
phase 2 clinical
trials for safety
and immunogenicity,
effect of vaccine
dose and schedule,
and memory
response to
Challenge with
inactivated
JE antigen.
J Infect Dis.
2003 Oct 15;
188(8):1213-30.

**Souche de la
fièvre jaune



intercell
SMART VACCINES

AEFIs d'intérêt spécial

	IC51 N=1,993 n (%)	en rapport*, sévère	Placebo N=657 n (%)	p- Valeur**
» Pyrexie	64 (3.2)	–	20 (3.0)	0.8984
» Rash***	26 (1.3)	1	10 (1.5)	0.6980
» Rash maculopapulaire	2 (0.1)	–	–	1.0000
» Rash pruritique	–	–	1 (0.2)	0.2479
» Rash au point d'injection	1 (0.1)	–	–	1.0000
» Paresthésie	4 (0.2)	–	2 (0.3)	0.6419
» Prurit***	4 (0.2)	–	2 (0.3)	0.6419
» Prurit général	1 (0.1)	–	–	1.0000
» Hypersensibilité***	1 (0.1)	–	–	1.0000
» Hypersensibilité au médicament	1 (0.1)	–	–	1.0000
» Urticaire localisée	1 (0.1)	–	–	1.0000
» Urticaire	–	–	1 (0.2)	0.2479

Pas de cas de: encéphalite, méningite, anaphylaxie, convulsions

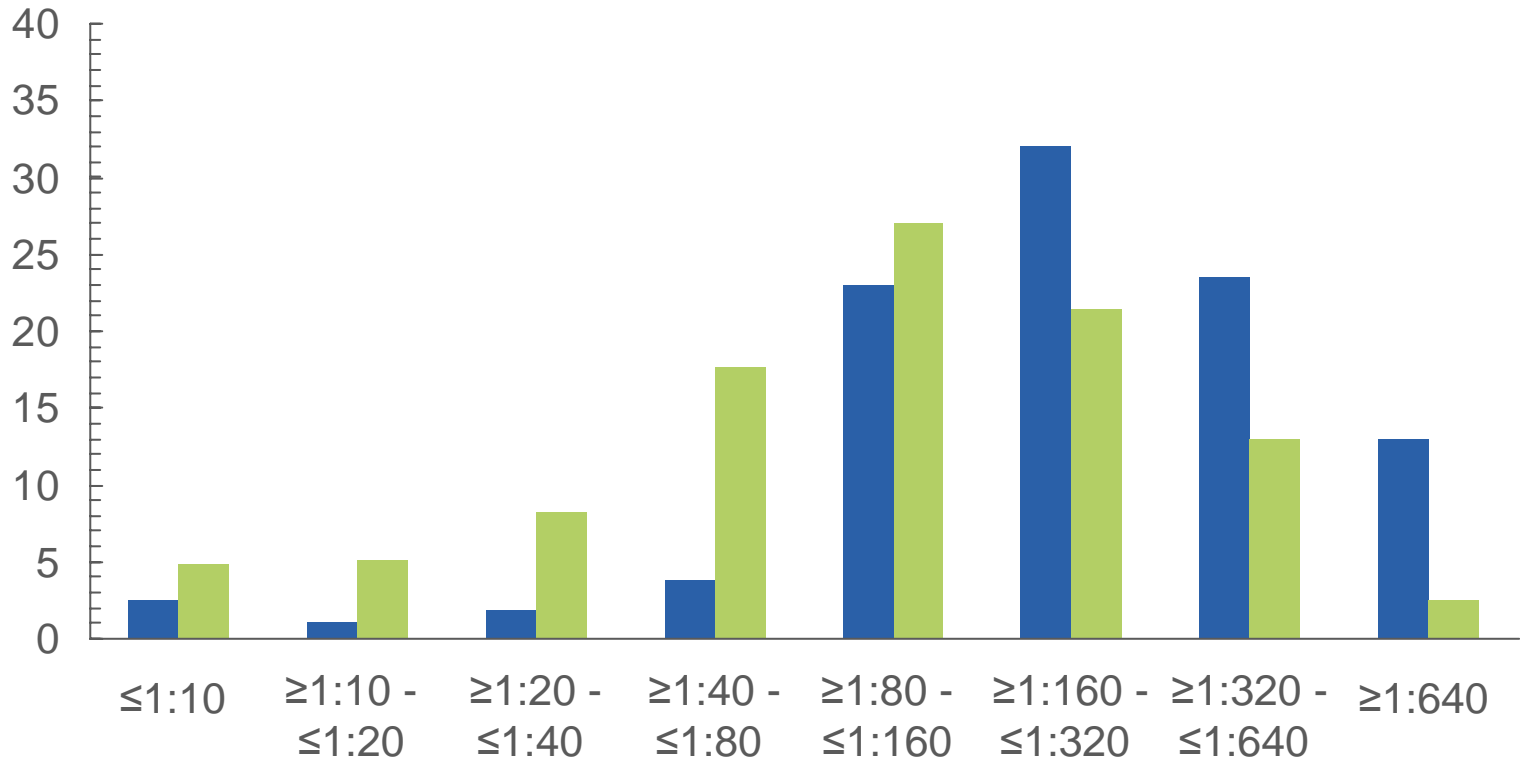
* Related = investigator judged event as possibly or probably related

** Fisher's exact test

*** Not further specified

Distribution de PRNT₅₀ jour 56 – PP Population 4 semaines après la dernière vaccination

Pour cent des sujets qui atteignent le valeur seuil du titre



■ IC51
■ JE-VAX®

IC51 N=361

JE-VAX® N=364

- » **Non-infériorité** de IC51 au vaccin autorisé JE-VAX[®] a été démontré en vue du TSC ainsi que pour le GMT
- » **Les taux de séroconversion**, définis comme proportion de sujets qui atteignent un titre de PRNT₅₀ ≥ 1:10, s'élevaient à **plus de 95% après 6 mois** et **plus de 83% après un an**.
- » La tolérance systémique et les effets indésirables se ressemblaient entre IC51, Placebo et JE-VAX[®] (Analyse de sécurité après 6 mois)
- » IC51 paraissait démontrer un profil de tolérance locale **plus favorable** à JE-VAX[®] (Analyse de sécurité après 6 mois)