

Transgene annonce la présentation à l'ASCO de nouvelles données positives de la phase 2b de l'étude TIME avec TG4010, son produit d'immunothérapie, en cancer du poumon non à petites cellules

- ***Confirmation de la solidité de l'amélioration de la survie sans progression et de la survie globale, particulièrement dans les tumeurs non squameuses***
- ***Amélioration du taux de réponse et allongement de la durée de la réponse***
- ***Activité de TG4010 observée chez les patients dont les tumeurs expriment des niveaux bas de PD-L1***

Strasbourg, France le 1^{er} juin 2015 – Transgene SA (Euronext : TNG) annonce aujourd'hui la présentation¹, lors du congrès annuel de l'association américaine d'oncologie clinique (ASCO - *American Society of Clinical Oncology*) qui se tient à Chicago, aux Etats-Unis, de nouvelles données de la phase 2b de l'étude TIME de TG4010, produit d'immunothérapie ciblée contre MUC1, en cancer du poumon « non à petites cellules ».

Ces données plus matures confirment la solidité des améliorations de la survie sans progression (PFS : *progression free survival*) et de la survie globale (OS *overall survival*) antérieurement communiquées, en particulier chez des patients ayant des tumeurs non squameuses. En outre, une amélioration des taux de réponse et un allongement de la durée médiane de réponse ont été montrés chez les patients traités avec TG4010 plus la chimiothérapie par comparaison avec ceux du bras contrôle.

Autre élément notable, une forte activité a été observée avec TG4010, grâce à une analyse rétrospective de l'expression de PD-L1 dans les tissus tumoraux des patients de l'étude présentant un niveau faible (inférieur à 5%) de cellules tumorales exprimant PD-L1, soit environ 70% des patients de l'étude TIME. PD-L1 (pour *programmed death-ligand 1*) est une protéine dont on pense qu'elle joue un rôle majeur dans l'extinction du système immunitaire et constitue une cible importante pour le traitement du cancer.

Les données sont plus amplement commentées ci-après. Le poster présenté à l'ASCO est disponible sur le site internet de Transgene : www.transgene.fr

¹ Abstract #3034, Quoix, E. et al. Résultats de la phase IIB de l'étude TIME évaluant le produit d'immunothérapie TG4010 chez des patients atteints de cancer du poumon « non à petites cellules » de stade IV, après chimiothérapie en première ligne

Le Professeur Elisabeth Quoix, Chef du Département de Pneumologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et investigateur coordonnateur de l'étude TIME a déclaré : « Il est gratifiant de voir les percées réalisées par les immunothérapies dans le traitement de différents cancers. Les résultats récemment mis à jour de TG4010 présentés à l'ASCO sont encourageants et militent pour la poursuite du développement de ce nouveau produit d'immunothérapie en cancer du poumon non à petites cellules, tant en combinaison avec la chimiothérapie qu'avec les bloqueurs de points de contrôle immunitaire ».

TIME est une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée évaluant TG4010 en combinaison avec la chimiothérapie en traitement de première ligne de patients ayant un cancer du poumon « non à petites cellules » au stade IV et positif pour MUC1. 222 patients ont été inclus dans la partie phase 2b de l'essai, dont l'objectif principal² était la validation prospective du biomarqueur³ prédictif TrPAL ; la sécurité et d'autres paramètres d'efficacité de TG4010 en combinaison avec la chimiothérapie étaient également évalués.

Chez les patients ayant une tumeur non-squameuse (88% des patients de l'essai) une différence significative de la PFS et une différence cliniquement intéressante de l'OS ont été observées. Comme déjà communiqué antérieurement, ces améliorations étaient encore plus marquées dans le groupe de patients dits 'TtrPAL bas'⁴, Les données clés de PFS et d'OS sont présentées ci-dessous :

<i>Intention de traiter (ITT)</i>	Survie sans progression (PFS)		
Sous groupe	Nombre total de patients (TG4010/placebo)	Hazard Ratio (95% CI*) p-valeur	A 9 mois TG4010 contre placebo
Non squameux	196 (98/98)	0.69 (0.51, 0.94) p=0.009	35% vs 19%
Non squameux, TrPAL bas	127 (61/66)	0.59 (0.40, 0.87) p=0.003	39% vs 19%

<i>Intention de traiter (ITT)</i>	Survie globale (OS)		
Sous groupe	Nombre total de patients (TG4010/placebo)	Hazard Ratio (95% CI*) p- valeur	A 18 mois TG4010 contre placebo
Non squameux	196 (98/98)	0.75 (0.54, 1.06) p=0.049	40% vs 34%
Non squameux, TrPAL bas	127 (61/66)	0.64 (0.41, 0.98) p=0.019	44% vs 30%

*Intervalle de confiance

² L'objectif principal est basé sur une analyse Bayésienne de probabilité de la survie sans progression (PFS) de la partie phase 2b de TIME et d'une précédente étude de phase 2 (TG4010.09) des patients ayant un cancer du poumon « non à petites cellules » avancé. (voir communiqué de presse du 27 mai 2014)

³ C'est-à-dire le niveau de TrPAL (triple positive activated lymphocytes), CD16+CD56+CD69 à l'inclusion des patients.

⁴Le niveau de cellules TrPAL à l'inclusion est déterminé par une approche par quartiles ; les patients avec un niveau de TrPAL bas étaient dans les trois quartiles inférieurs.

Des améliorations du taux de réponse et de la durée médiane de réponse ont également été observées. Le taux de réponse vu dans le groupe 'non squameux' était de 39,8 % avec TG4010 contre 27,6% avec le placebo ; la durée médiane de réponse était de 40,9 semaines (TG4010) contre 18,1 semaines (placebo).

TG4010 a été bien toléré, avec des effets secondaires de même nature et incidence que dans les précédentes études de phase 2. Les effets secondaires liés à TG4010 les plus fréquents étaient des réactions faibles à modérées au site d'injection. A ce jour, TG4010 a été administré à plus de 350 patients.

A propos de TG4010

TG4010, un nouveau produit d'immunothérapie ciblant MUC1, est en cours de développement pour le traitement de première ligne du cancer du poumon « non à petites cellules » (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) au stade métastatique. TG4010 est un virus de la vaccine recombinant (souche MVA, *Modified Virus Ankara*) exprimant l'antigène MUC1 et la cytokine Interleukine-2 (IL2). Dans les cellules saines, la protéine MUC1 se trouve normalement à la surface des cellules épithéliales de nombreux types de tissus et intervient dans la protection de ces cellules. Dans les cellules tumorales, plusieurs modifications de la protéine peuvent se produire : surexpression, hypoglycosylation et changements de la localisation cellulaire. Ces modifications transforment MUC1 en un antigène tumoral très immunogène et en font une cible de choix pour l'immunothérapie des cancers. La stratégie consiste alors à induire l'expression de l'antigène tumoral MUC1 dans un environnement non tumoral, c'est-à-dire dans lequel le système immunitaire est totalement fonctionnel, afin d'induire une immunité à la fois innée et adaptative. Outre le cancer du poumon, l'antigène tumoral MUC1 est exprimé dans de nombreuses autres tumeurs, comme les cancers du sein, du rein, de la prostate et le cancer colorectal.

Le projet TG4010 participe au programme ADNA (*Advanced Diagnostics for New Therapeutics Approaches*) dédié à la médecine personnalisée, coordonné par l'Institut Mérieux et bénéficiant en partie d'un financement public de la BPI.

A propos du cancer non à petites cellules

Le cancer du poumon est une des tumeurs les plus répandues dans le monde, avec 1,8 million de nouveaux cas par an; il est la principale cause de décès dus au cancer, avec environ 1,6 million de décès en 2012, selon les dernières données disponibles. Les cancers du poumon « non à petites cellules » représentent environ 85% des cancers du poumon. Selon des statistiques récentes, plus de 448 000 personnes étaient atteintes de cancer du poumon dans l'Union Européenne en 2012, et plus de 388 000 personnes en sont mortes. Aux Etats-Unis, en 2014, le cancer du poumon a été responsable à lui seul de 159 000 décès (soit 27% de l'ensemble des décès dus aux cancers, bien plus que tout autre type de cancer) et le nombre de nouveaux cas de ce cancer, cette même année, a été estimé à plus de 224 000. Le cancer du poumon est l'un des cancers avec le pronostic le plus sombre (taux de survie à 5 ans de 18% aux Etats-Unis pour le cancer « non à petites cellules »), soulignant le besoin médical important dans cette indication.

Les traitements habituels du cancer du poumon sont la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie et les traitements moléculaires ciblés. Or, un tiers seulement des patients ont des tumeurs opérables au moment du diagnostic. Les chimiothérapies à base de platine permettent de prolonger la durée de la survie, améliorant ainsi le pronostic pour les patients à un stade avancé du cancer. Mais le besoin de développer de nouveaux traitements pour le cancer du poumon « non à petites cellules » reste très grand et de nouvelles approches sont nécessaires pour que l'issue de la maladie soit modifiée de manière significative.

A propos de l'expression de PD-L1

L'expression de PD-L1 a été analysée dans les tumeurs de 160 patients par coloration histo-immunochimique avec l'anticorps monoclonal anti-PD-L1 E1LN3. Le seuil utilisé pour définir le niveau d'expression positif de PD-L1 était un taux de 5% des cellules tumorales. 138 patients avaient une tumeur non squameuse, 97 d'entre eux (70%) avaient un taux d'expression de PD-L1 supérieur à 5%.

A propos de Transgene

Transgene (Euronext : TNG), qui fait partie de l'Institut Mérieux, est une société biopharmaceutique qui conçoit, développe et fabrique des produits d'immunothérapie ciblée contre les cancers et les maladies infectieuses. Ces produits utilisent des vecteurs viraux pour détruire directement ou indirectement les cellules malades. Transgene a deux produits principaux en développement clinique : TG4010 dans le cancer du poumon « non à petites cellules » et Pexa-Vec dans le cancer du foie. La Société a également plusieurs autres programmes en recherche et en développement préclinique et clinique basés sur sa technologie des vecteurs viraux. Transgene est basée à Strasbourg et a des activités opérationnelles à Lyon, en Chine et aux États-Unis. Pour plus d'information, merci de visiter notre site internet www.transgene.fr.

Déclarations prospectives de Transgene :

Ce communiqué de presse contient des informations et/ou déclarations prospectives de Transgene concernant le développement futur de TG4010. Bien que la Société considère que ces informations et projections sont fondées sur des hypothèses raisonnables, elles peuvent être remises en cause par un certain nombre d'aléas et d'incertitudes, de sorte que les résultats effectifs pourraient différer significativement de ceux anticipés. En particulier, les résultats obtenus dans la partie phase 2b de l'étude TIME ne sont pas nécessairement prédictifs des résultats ultérieurs de TG4010 ; les autorités réglementaires pourraient ne pas accepter les plans de la Société pour suite du développement de TG4010 ; la Société pourrait ne pas trouver de partenaire pour le développement et la commercialisation de TG4010 dans des délais raisonnables ou à des conditions satisfaisantes, voire pas du tout. La réalisation de chacun de ces risques pourrait avoir un impact négatif significatif sur les activités de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou ses développements. La capacité de la Société à commercialiser ses produits est soumise notamment, mais pas exclusivement, aux facteurs suivants : la reproduction chez l'homme de résultats précliniques positifs ; la réussite d'essais cliniques, la capacité à obtenir des financements et ou des partenariats pour le développement et la commercialisation des produits, et l'obtention des autorisations réglementaires de mise sur le marché. Pour une description des risques et incertitudes de nature à affecter les résultats, la situation financière, les performances ou les réalisations de la Société et ainsi à entraîner une variation par rapport aux déclarations prospectives, veuillez-vous référer à la section « Facteurs de Risque » du Document de Référence déposé auprès de l'AMF et disponible sur les sites Internet de l'AMF (www.amf-france.org) et de la Société (www.transgene.fr).

Contacts:

Transgene

Elisabetta Castelli
Directeur des Relations Investisseurs
+33 (0)3 88 27 91 21

Laurie Doyle
Directeur des Relations Investisseurs U.S.
& Corporate Communications
+1 (339) 832 0752

Relations Médias :

IMAGE 7
Estelle Guillot-Tantay
+33 (0)1 53 70 74 95
egt@image7.fr

Laurence Heilbronn
+33 (0)1 53 70 74 64
lheilbronn@image7.fr

investorrelations@transgene.fr