

Publication de données précliniques dans *Oncolmunology*

Une nouvelle génération d'immunothérapie virale oncolytique exprime un inhibiteur de points de contrôle immunitaire (ICI) fonctionnel ayant une efficacité antitumorale

Expression in vivo et in vitro, par un virus oncolytique, d'un ICI (anti-PD-1) pleinement fonctionnel dans le micro-environnement tumoral, à des niveaux permettant un effet antitumoral durable

Strasbourg, France, le 28 octobre 2016, 18h30 – Transgene (Euronext Paris : TNG), société biopharmaceutique qui conçoit et développe des produits d'immunothérapie ciblée contre les cancers et les maladies infectieuses, annonce la publication dans la revue de référence *Oncolmunology* de résultats précliniques portant sur une nouvelle génération d'immunothérapie virale oncolytique exprimant trois ICIs différents (anti-PD-1).

Cette nouvelle génération de virus oncolytique est armée de gènes anti-cancer (dans le cas présent, des gènes codant des séquences d'anticorps anti-PD-1¹) cherchant à apporter un traitement plus efficace dans le micro-environnement tumoral associé à une moindre toxicité systémique.

Les résultats obtenus montrent que les immunothérapies reposant sur ces virus oncolytiques peuvent exprimer un ICI (anti-PD-1) fonctionnel dans le micro-environnement tumoral, à des niveaux permettant un effet anticancéreux durable.

Ces résultats justifient la poursuite le développement de ces nouvelles générations de virus oncolytiques armés d'anticorps, qui peuvent aussi incorporer d'autres molécules immuno-modulatrices.

Ils mettent également en évidence que **les virus oncolytiques peuvent être armés de gènes qui permettent la production, à l'intérieur de la tumeur, de traitements efficaces tout en limitant leur circulation dans le sang.** Cette biodistribution favorable est particulièrement intéressante pour les traitements qui ne peuvent pas être administrés en monothérapie par voie systémique du fait de leur profil de toxicité défavorable.

Ces résultats reflètent la capacité de Transgene à concevoir des virus oncolytiques capables d'exprimer des protéines thérapeutiques complexes, comme les bloqueurs de points de contrôle immunitaire, directement dans le micro environnement tumoral et à des niveaux permettant de réels effets anticancéreux.

Éléments clés de la publication :

Les recherches ont porté sur trois virus de la vaccine (*vaccinia virus*) oncolytiques, chacun armé d'une forme différente de bloqueur de PD-1 murin : l'anticorps entier (mAb), le fragment se liant à l'antigène (Fab), ou les fragments variables fusionnés (scFv).

¹ Les bloqueurs de point de contrôle immunitaire (ICIs) tels que les anti-PD-1 (ou bloqueurs de PD-1) sont une avancée majeure pour le traitement de plusieurs types de cancers. PD-1 est une molécule présente à la surface des cellules T. Elle se lie à une autre molécule à la surface de certaines cellules cancéreuses, PD-L1. Cette interaction empêche l'action du lymphocyte T contre la cellule anormale et permet le développement de la tumeur. En inhibant PD-1 ou PD-L1, les ICIs aident le système immunitaire à pouvoir à nouveau éliminer les cellules cancéreuses.

Les données publiées montrent que les produits d'expression des trois versions d'inhibiteurs de PD-1 vectorisés dans un *vaccinia virus* oncolytique :

- ont une parfaite intégrité biochimique et structurale,
- sont complètement fonctionnels,
- ont une activité biologique équivalente à celle de l'anticorps monoclonal anti-PD-1 de référence.

En outre, ces résultats obtenus dans des modèles murins montrent :

- qu'une injection intratumorale (IT) de virus oncolytiques armés d'un anti-PD-1 induit une expression durable de l'ICI dans la tumeur, à une concentration relativement élevée en comparaison des niveaux détectés dans la circulation sanguine ;
- que l'injection IT de virus oncolytiques induit aussi une importante augmentation des lymphocytes infiltrés dans la tumeur (y compris des lymphocytes CD8 et CD4), montrant des marqueurs d'activation ;
- que, dans un de ces modèles, les injections IT de deux virus oncolytiques armés (mAb et scFv) ont montré une efficacité antitumorale similaire à celle de la combinaison d'un virus oncolytique non armé associé avec l'administration par voie systémique d'un anti-PD-1 ;
- que l'expression in vivo de l'anti-PD-1 et du scFv dans la tumeur atteint les quantités, qualité et durée minimales requises pour une activité antitumorale.

L'article *Vectorization in an oncolytic vaccinia virus of an antibody, a Fab and a scFv against programmed cell death -1 (PD-1) allows their intratumoral delivery and an improved tumor-growth inhibition*, peut être téléchargé, en anglais, depuis le site internet d'*Oncolmunology* (<http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2016.1220467>) et depuis le site internet de Transgene « Portefeuille/Publication » (www.transgene.fr).

Ces données ont été présentées en avril 2016 à la réunion annuelle de l'ACR (*American Association for Cancer Research*) qui s'est tenue à la Nouvelle Orléans (États-Unis). Elles ont reçu un accueil positif de la communauté scientifique et des acteurs de l'industrie pharmaceutique.

Contacts

Transgene

Lucie Larguier
Directeur Communication Corporate
& Relations Investisseurs
+33 (0)3 88 27 91 04
investorrelations@transgene.fr

Relations Médias :

IMAGE 7

Claire Doligez/Laurence Heilbronn
+33 (0)1 53 70 74 48
cdoligez@image7.fr

À propos des virus oncolytiques

Classe thérapeutique particulièrement innovante, les virus oncolytiques sont des immunothérapies actives et ciblées. Ils sont conçus pour se répliquer uniquement dans les cellules cancéreuses et en provoquer la destruction (la « lyse »). Ils stimulent ainsi les réponses immunitaires du patient contre les cellules tumorales. Ils peuvent être armés d'une grande variété d'agents thérapeutiques pour augmenter l'activité et l'efficacité des traitements.

Le virus oncolytique le plus avancé de Transgene est Pexa-Vec. Il fait actuellement l'objet d'un essai clinique de Phase 3 dans le cancer primitif avancé du foie. Son mécanisme d'action et son profil de sécurité en font un candidat de choix pour les combinaisons dans le traitement des tumeurs solides.

Les équipes de recherche de Transgene sont particulièrement actives dans la conception d'une nouvelle génération de virus oncolytiques capables d'exprimer une large palette d'agents thérapeutiques au sein du micro-environnement tumoral.

À propos de Transgene

Transgene (Euronext : TNG), qui fait partie de l'Institut Mérieux, est une société biopharmaceutique qui conçoit et développe 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 infectées ou cancéreuses. Transgene a deux produits principaux en développement clinique : TG4010 dans le cancer bronchique 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, dont TG4001. Transgene est basée à Strasbourg et a des activités opérationnelles à Lyon et une joint-venture en Chine. Plus d'informations sur www.transgene.fr.

Suivez-nous sur Twitter : [@TransgeneSA](https://twitter.com/TransgeneSA)

Déclarations prospectives

Ce communiqué de presse contient des informations et/ou déclarations prospectives de Transgene concernant sa situation financière, y compris sa consommation de trésorerie. 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 et pourraient 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 et de son Actualisation déposés auprès de l'AMF et disponibles sur les sites internet de l'AMF (www.amf-france.org) et de la Société (www.transgene.fr).

Avertissement

Le présent communiqué ne constitue pas et ne saurait être considéré comme constituant une offre au public ou comme destiné à solliciter l'intérêt du public en vue d'une opération par offre au public.

La diffusion de ce communiqué peut, dans certains pays, faire l'objet d'une réglementation spécifique. Les personnes en possession du présent communiqué doivent s'informer des éventuelles restrictions locales et s'y conformer.

*Le présent communiqué constitue une communication à caractère promotionnel et non pas un prospectus au sens de la Directive 2003/71/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 novembre 2003, telle que modifiée (la « **Directive Prospectus** »).*

S'agissant des Etats membres de l'Espace Economique Européen ayant transposé la Directive Prospectus, aucune action n'a été entreprise et ne sera entreprise à l'effet de permettre une offre au public des valeurs mobilières objet de ce communiqué rendant nécessaire la publication d'un prospectus relatif à une offre au public dans un Etat membre autre que la France. En conséquence, les valeurs mobilières ne peuvent être offertes et ne seront offertes dans aucun des Etats membres autre que la France, sauf conformément aux dérogations prévues par l'article 3(2) de la Directive Prospectus, si elles ont été transposées dans cet Etat membre ou dans les autres cas ne nécessitant pas la publication par Transgene d'un prospectus relatif à une offre au public au titre de l'article 3 de la Directive Prospectus et/ou des réglementations applicables dans cet Etat membre.

*Ce communiqué ne constitue pas une offre de valeurs mobilières ou une quelconque sollicitation d'achat de valeurs mobilières aux Etats-Unis d'Amérique ni dans toute autre juridiction dans laquelle telle offre ou sollicitation pourrait faire l'objet de restrictions. Des valeurs mobilières ne peuvent être offertes ou vendues aux Etats-Unis d'Amérique qu'à la suite d'un enregistrement en vertu du U.S. Securities Act of 1933, tel que modifié (le « **Securities Act** »), ou dans le cadre d'une exemption à cette obligation d'enregistrement. Les actions et les droits préférentiels de souscription de Transgene n'ont pas été et ne seront pas enregistrés au titre du Securities Act, et Transgene n'a pas l'intention de procéder à une offre au public de ses valeurs mobilières aux Etats-Unis d'Amérique.*

*Le présent communiqué est adressé et destiné uniquement aux personnes qui sont (i) des « investment professionals » (des personnes disposant d'une expérience professionnelle en matière d'investissements) au sens de l'article 19(5) du Financial Services and Markets Act 2000 (Financial Promotion) Order 2005 (tel que modifié, l'« **Ordonnance** »), (ii) étant des personnes entrant dans le champ d'application de l'article 49(2)(a) à (d) (« high net worth companies, unincorporated associations, etc. ») de l'Ordonnance, ou (iii) des personnes à qui une invitation ou une incitation à participer à une activité d'investissement (au sens de l'article 21 du Financial Services*

and Markets Act 2000) dans le cadre de l'émission ou de la vente de titres financiers pourrait être légalement adressée (toutes ces personnes étant désignées ensemble comme les « **Personnes Concernées** »). Ce communiqué est adressé uniquement à des Personnes Concernées et aucune personne autre qu'une personne concernée ne doit utiliser ou se fonder sur ce communiqué. Tout investissement ou activité d'investissement auquel le présent communiqué fait référence n'est accessible qu'aux Personnes Concernées et ne devra être réalisé qu'avec des Personnes Concernées. Aucune personne autre qu'une personne concernée ne doit utiliser ou se fonder sur ce communiqué et son contenu.

Toute décision d'acquérir des actions ou des droits préférentiels de souscription de Transgene doit être faite uniquement sur la base de l'information concernant Transgene disponible publiquement.