

Premières données positives dans un essai de Phase 1 du virus oncolytique de Transgene TG6002

Administré par voie intraveineuse, TG6002 est bien toléré et induit la production d'une chimiothérapie (5-FU) via sa réplication dans les cellules cancéreuses

Strasbourg, France – le 8 septembre 2020, 17 h 45 – Transgene (Euronext Paris : TNG), société de biotechnologie qui conçoit et développe des immunothérapies du cancer reposant sur des vecteurs viraux, annonce des premiers résultats positifs de l'essai clinique de Phase 1 de TG6002 administré par voie intraveineuse chez des patients atteints de cancers gastro-intestinaux à des stades avancés.

L'objectif de cette étude est de confirmer la bonne tolérance de TG6002 administré en dose croissante par voie intraveineuse et de fournir des premières données translationnelles relatives à cette nouvelle voie d'administration.

- **Le comité indépendant de revue des données de tolérance s'est réuni et a recommandé la poursuite de l'essai et le passage à un niveau de dose supérieur (3×10^9 pfu), en l'absence de toxicité dose-limitante de TG6002 à la dose de 10^9 pfu.**
- **De plus, les premières données translationnelles montrent qu'après son administration par voie intraveineuse, TG6002 circule dans le sang du patient de façon transitoire et induit la production de 5-FU à des doses thérapeutiques.** Cette production de 5-FU est rendue possible par l'expression, du gène FCU1 intégré dans le génome de TG6002, suite à la réplication sélective de TG6002 dans les cellules tumorales.

TG6002 a été conçu pour associer l'action oncolytique et immunitaire du virus avec la production de 5-FU, un agent de chimiothérapie, dans la tumeur. Cette production est réalisée par la conversion du 5-FC, prodrogue du 5-FU administrée par voie orale, en 5-FU. Ce mécanisme d'action repose sur l'expression du gène breveté FCU1, intégré au génome de TG6002. Il a pour but d'atteindre des concentrations de 5-FU élevées dans la tumeur.

« Il s'agit de la première étude clinique mettant en évidence que le Vaccinia Virus de la plateforme Invir.IO™ de Transgene est capable d'atteindre la tumeur lorsqu'il est administré par voie intraveineuse. Il est important de souligner que nous avons également constaté la fonctionnalité du transgène FCU1 intégré dans le génome de TG6002, au travers de la production de 5-FU à des doses thérapeutiques. Ces premières données translationnelles, associées à un profil de tolérance satisfaisant, nous permettent de poursuivre cet essai clinique de Phase 1, en testant de plus fortes doses », ajoute le **Dr Maud Brandely, Directeur, Développement Clinique, Opérations Cliniques & Affaires Réglementaires de Transgene.**

Pour les virus oncolytiques de première génération, seule l'administration par voie intra-tumorale est approuvée par les autorités de santé, ce qui en limite l'usage aux seules tumeurs superficielles. Avec cet essai clinique, Transgene a pour but de démontrer l'intérêt de l'administration par la voie intraveineuse de virus oncolytiques de nouvelle génération comme TG6002 et les candidats issus de la plateforme Invir.IO™, afin d'élargir le recours à ces thérapies à de nombreuses tumeurs solides, dont les cancers gastro-intestinaux.

TG6002 est aussi évalué dans un autre essai clinique de Phase 1/2a, dans lequel il est administré par voie intra-artérielle hépatique à des patients atteints de cancers colorectaux avec métastases hépatiques. Afin de faire face à la pandémie de Covid-19, le site clinique de l'essai avait temporairement suspendu l'inclusion de nouveaux patients ; le recrutement a repris début septembre 2020.

À propos de l'essai

Cet essai de Phase 1/2 ouvert et à bras unique évalue la tolérance et l'efficacité de doses multiples de TG6002 administrées par voie intraveineuse en combinaison avec du 5-FC administré par voie orale. Le 5-FC est un précurseur non cytotoxique qui peut être converti en son métabolite actif, le 5-FU. Au vu du profil de tolérance de TG6002, plusieurs niveaux de dose ont été ajoutés au protocole clinique initial de la partie Phase 1. À l'issue de cette partie Phase 1, les patients de la partie Phase 2 pourront recevoir le dosage sélectionné de TG6002. Le critère d'évaluation principal de la partie Phase 1 de l'essai est la tolérance ; celui de la partie Phase 2 est l'efficacité. Cet essai évalue également les propriétés pharmacocinétiques et la biodistribution de TG6002, ainsi que la modulation immunitaire du micro-environnement tumoral. L'essai inclura jusqu'à 40 patients en Europe ayant des carcinomes gastro-intestinaux au stade avancé en échec et/ou intolérant aux options thérapeutiques standards dans la partie Phase 1. La partie Phase 2 inclura des patients ayant un cancer du côlon avec métastases hépatiques.

Le Dr Philippe Cassier, PhD, responsable de l'unité d'essais de phase précoce au Centre Léon Bérard (Lyon), est l'investigateur principal de l'essai.

À propos de TG6002

Le virus oncolytique TG6002 a été conçu pour détruire les cellules cancéreuses de façon directe (oncolyse), par la production de chimiothérapie (5-FU) dans la tumeur et en activant le système immunitaire du patient contre les cellules cancéreuses. TG6002 a démontré en préclinique sa capacité à réduire la taille de la tumeur d'origine et de ses métastases¹.

Grâce à la production de 5-FU directement dans la tumeur, l'efficacité de celui-ci devrait être supérieure et ses effets secondaires limités.

- La production de 5-FU est réalisée par la conversion du 5-FC, médicament anti-infectieux administré par voie orale, en 5-FU, agent de chimiothérapie actif sur les CCR et leurs métastases. Ce mécanisme d'action repose sur l'expression du gène breveté FCU1, intégré au génome de TG6002. Cette dernière est directement liée à la réplication sélective de TG6002 dans les cellules tumorales.
- Le 5-FU peut induire des effets secondaires menant jusqu'à l'arrêt du traitement. Avec TG6002, Transgene a pour but d'induire la production de 5-FU directement dans la tumeur. Nous espérons atteindre des concentrations élevées dans la tumeur tout en restant à des concentrations très faibles dans le reste de l'organisme du patient.

Contacts

Transgene :

Lucie Larguier

Directrice Communication Corporate & IR

+33 (0)3 88 27 91 21

investorrelations@transgene.fr

Relations Médias

IMAGE 7

Claire Doligez/Laurence Heilbronn

+33 (0)1 53 70 74 48

cdoligez@image7.fr

¹ *The Enhanced Tumor Specificity of TG6002, an Armed Oncolytic Vaccinia Virus Deleted in Two Genes Involved in Nucleotide Metabolism*, J. Foloppe, et al., Molecular Therapy Oncolytics, <https://doi.org/10.1016/j.omto.2019.03.005>

À propos de Transgene

Transgene (Euronext : TNG) est une société de biotechnologie qui conçoit et développe des produits d'immunothérapie contre les cancers. Ces produits utilisent des vecteurs viraux pour détruire directement ou indirectement les cellules cancéreuses. Le portefeuille de Transgene se compose de quatre immunothérapies en développement clinique : deux vaccins thérapeutiques (TG4001, développé dans les cancers HPV positifs, et TG4050, le premier traitement individualisé issu de la plateforme *myvac*®) et de deux virus oncolytiques (TG6002, un virus oncolytique évalué dans les tumeurs solides, et BT-001, le premier oncolytique issu de la plateforme Invir.IO™).

Avec *myvac*®, la vaccination thérapeutique entre dans la médecine de précision avec une immunothérapie innovante spécifique à chaque patient. Cette immunothérapie permet d'intégrer, dans un vecteur viral, des mutations tumorales identifiées et sélectionnées grâce à une intelligence artificielle apportée par son partenaire NEC. Invir.IO™, une plateforme issue de l'expertise de Transgene en ingénierie des vecteurs viraux, permet de concevoir une nouvelle génération de virus oncolytiques multifonctionnels. Transgene a signé un accord de collaboration avec AstraZeneca portant sur cette plateforme.

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 pouvant 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. Il n'existe aucune garantie (i) que les résultats des travaux précliniques et des essais cliniques antérieurs soient prédictifs des résultats des essais cliniques actuellement en cours, (ii) que les autorisations réglementaires portant sur les thérapies de Transgene seront obtenues ou (iii) que la Société trouvera des partenaires pour développer et commercialiser ses thérapies dans des délais raisonnables et dans des conditions satisfaisantes. La survenue 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.

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 rubrique « Facteurs de Risque » du Document d'enregistrement universel 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).

Les déclarations prospectives ne sont valables qu'à la date du présent document et Transgene ne s'engage pas à mettre à jour ces déclarations prospectives, même si de nouvelles informations devaient être disponibles à l'avenir.