

## Transgene annonce les résultats détaillés de l'essai clinique de TG4001 en combinaison avec avelumab dans les cancers avancés HPV-positifs

- La combinaison de TG4001 et avelumab montre une activité antitumorale avec un taux de réponse (ORR) de 23,5 % chez des patients précédemment traités pour des cancers récidivants et/ou métastatiques liés au HPV.
- Pour les patients sans métastases hépatiques (n=23), un taux de réponse de 34,8 % et une médiane de survie sans progression (PFS) de 5,6 mois ont été atteints.

Strasbourg, France, le 27 octobre 2020, 7h30 – Transgene (Euronext Paris : TNG), une société de biotechnologie qui conçoit et développe des immunothérapies du cancer reposant sur des vecteurs viraux, annonce les résultats détaillés de l'essai de Phase 1b/2 de TG4001, un vaccin thérapeutique ciblant le HPV16<sup>(\*)</sup>, en combinaison avec avelumab (BAVENCIO®), un anticorps anti-PD-L1 humain, chez des patients présentant des tumeurs HPV16-positives métastatiques et/ou récidivantes.

Suite au téléchargement non autorisé de tous les abstracts sur le site internet de la Société de l'Immunothérapie du Cancer (SITC), Transgene a pris la décision de communiquer le contenu du « late-break abstract » qui sera présenté lors du congrès annuel de la SITC, se déroulant virtuellement du 9 au 14 novembre 2020.

L'objectif de cette étude exploratoire de Phase 1b/2 était d'évaluer la tolérance et l'efficacité de la combinaison de TG4001 et d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire au sein d'un groupe hétérogène de patients atteints de différents cancers agressifs, HPV16-positifs, au stade avancé.

### Principaux résultats de l'essai :

- **La combinaison de TG4001 et avelumab montre une activité antitumorale prononcée (23,5% ORR)** chez des patients précédemment traités pour des cancers récidivants et/ou métastatiques liés au HPV.
- **La présence de métastases hépatiques impacte fortement les résultats cliniques en termes de taux de réponse et de survie sans progression. Chez les patients sans métastases hépatiques, un taux de réponse de 34,8 % et une survie sans progression de 5,6 mois ont été atteints.**
- Le traitement induit une réponse immunitaire des cellules T spécifique au HPV. Il est associé à l'augmentation des infiltrats lymphocytaires au sein de la tumeur, et à l'augmentation de l'expression de gènes associés à l'activation du système immunitaire.
- Une étude randomisée et contrôlée permettra de confirmer à plus grande échelle ces résultats prometteurs.

**Un taux de réponse global de 23,5 % a été atteint chez les 34 patients évaluable.** 8 patients ont répondu positivement : 1 réponse complète et 7 réponses partielles ont été observées (selon les critères RECIST 1.1). Des réponses ont été obtenues pour tous les types de tumeurs primaires, quels que soient les traitements antérieurs. Ces résultats se comparent favorablement aux standards de soin actuel et aux inhibiteurs de point de contrôle administrés seuls <sup>[1-7]</sup>.

<sup>(\*)</sup> Virus du papillome humain de type 16 : le HPV16 est reconnu comme étant à l'origine de plusieurs types de cancers.

**Pour les patients dépourvus de métastases hépatiques (n=23), le taux de réponse (ORR) est de 34,8 %, et la médiane de survie sans progression (PFS) atteint 5,6 mois** contre un ORR de 0 % et une PFS de 1,4 mois pour les patients atteints de métastases hépatiques (n=11). La présence de métastases hépatiques est généralement associée à un pronostic défavorable <sup>[9]</sup> même lorsque ces patients sont traités avec un anti-PD-1/PD-L1 <sup>[10-12]</sup>.

« Les résultats que nous annonçons aujourd’hui démontrent l’intérêt de la combinaison de TG4001 avec un inhibiteur de point de contrôle immunitaire, dans des formes particulièrement sévères de cancer. Nous avons observé des taux de réponse très encourageants, allant jusqu’à 34,8 % pour les patients sans métastases hépatiques. De plus, la survie sans progression montre que cette association thérapeutique peut induire une réponse soutenue et durable, et initier une réponse immunitaire T spécifique. Sur la base de ces résultats prometteurs, Transgene a l’intention de poursuivre le développement clinique de TG4001 avec un essai confirmatoire plus large, incluant un groupe de contrôle. Nous souhaitons ainsi fournir une meilleure option thérapeutique à cette population de patients » ajoute **Maud Brandely, Directeur, Développement Clinique, Opérations Cliniques & Affaires Réglementaires de Transgene.**

Le **Professeur Christophe Le Tourneau**, responsable du D3i (Department of Drug Development and Innovation) à l’Institut Curie, expert reconnu des cancers ORL, et investigateur principal de l’étude, commente cette nouvelle immunothérapie : « Nous avons vu des résultats très efficaces et encourageants sur ce type de population de patients difficiles à traiter, ainsi qu’un profil de tolérance satisfaisant. Cette combinaison thérapeutique représente un réel espoir pour les patients atteints de cancers liés au HPV. »

**Cet essai clinique est conduit en collaboration avec Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne, et Pfizer.**

**Philippe Archinard, Président-Directeur général de Transgene, et Maud Brandely, Directeur, Développement Clinique, Opérations Cliniques & Affaires Réglementaires de Transgene, apporteront un éclairage supplémentaire sur ces données, après la publication de l’e-poster, durant une conférence téléphonique/webcast qui se tiendra le 12 novembre à 18h00 CET.**

**Numéro et titre du « late-breaking poster abstract » :** (793) TG4001 (Tipapkinogene sovacivec) and avelumab for recurrent/metastatic (R/M) Human Papilloma Virus (HPV)-16+ cancers: clinical efficacy and immunogenicity

**Auteurs :** Christophe Le Tourneau, Philippe Cassier, Frédéric Rolland, Sébastien Salas, Jean-Marc Limacher, Olivier Capitain, Olivier Lantz, Ana Lalanne, Christina Ekwegbara, Annette Tavernaro, Hakim Makhloufi, Kaïdre Bendjama, Jean-Pierre Delord

**Session & Q&A :** L’e-poster sera affiché dans le « Virtual Poster Hall » du 11 au 14 novembre 2020, entre 15h00 et 23h00 CET. L’auteur principal sera disponible pour répondre aux questions le 11 novembre entre 23h15 et 23h45 CET et le 13 novembre entre 22h40 et 23h10 CET.

**Texte de l’abstract :**

<b>Contexte</b>	Les réponses immunitaires dirigées contre les antigènes oncogéniques sont essentielles pour garantir le contrôle à long terme des cancers liés au HPV. Dans ce contexte, nous avons développé TG4001, un vaccin thérapeutique dirigé contre les antigènes E6 et E7 du HPV. Après avoir démontré sa bonne tolérance lors d’un essai de Phase Ib, nous avons voulu évaluer les activités antitumorale et immunitaire de TG4001 en combinaison avec l’inhibiteur de PD-L1 avelumab, dans les cancers liés au HPV en phase II (NCT03260023).
<b>Méthodes</b>	Les patients, précédemment traités pour un cancer HPV-positif avancé, ont reçu TG4001 à une dose de $5 \times 10^7$ pfu par semaine en SC, durant 6 semaines puis une semaine sur deux jusqu’au 6 <sup>ème</sup> mois, puis toutes les 12 semaines ensuite en combinaison avec avelumab en IV à 10 mg/kg une semaine sur deux.

	Des échantillons ont été collectés avant et durant la période de traitement. Les réponses immunitaires T spécifiques ont été mesurées en utilisant un IFN- $\gamma$ -ELISPOT <i>ex vivo</i> , et les changements au sein du microenvironnement tumoral ont été caractérisés par phénotypage des infiltrats immunitaires et <i>via</i> des analyses transcriptomiques des gènes immunitaires.
<b>Résultats</b>	<p>34 patients atteints de cancers de l'anus (15), de l'oropharynx (8), du col de l'utérus (6), du vagin ou de la vulve (5) ont été inclus dans l'étude. L'âge médian était de 61 ans, la majorité des patients (88 %) a reçu au moins une ligne de chimiothérapie (CT) au préalable, et 32 % en ont reçu deux ou plus. 8 patients ont répondu positivement selon les critères RECIST 1.1 (1 réponse complète, 7 partielles, 23,5 % de taux de réponse (ORR)). Des réponses ont été observées dans tous les types de tumeurs primaires, quels que soient les traitements antérieurs. La présence de métastases hépatiques a lourdement influencé la réponse au traitement : l'ORR était de 34,8 % et la PFS de 5,6 mois pour les patients sans métastases hépatiques (n=23), contre un ORR de 0 % et une PFS de 1,4 mois pour les patients avec des métastases hépatiques (n=11).</p> <p>En accord avec les précédentes données issues de la Phase 1b, la tolérance de la combinaison de TG4001 et avelumab a été confirmée.</p> <p>11 patients ont pu être évalués pour leurs réponses immunitaires (T spécifiques) au jour 43. 7 patients sur 11 ont développé une réponse induite par le vaccin contre les antigènes E6 et/ou E7. Pour le patient présentant une réponse complète, la disparition des lésions a été accompagnée par une réponse élevée des cellules T contre les antigènes E6 et E7. Cette réponse, constatée dès 43<sup>ème</sup> jour, était toujours présente 6 mois après le début du traitement. Ces résultats soutiennent les précédentes conclusions sur le contrôle à long terme de la maladie.</p> <p>Une augmentation des infiltrats, de l'expression des gènes immunitaires et de l'expression de PD-L1 a été observée chez tous les patients, suggérant un remodelage du microenvironnement tumoral, cohérent avec le changement du phénotype tumoral vers une tumeur dite « chaude ».</p>
<b>Conclusions</b>	Notre étude suggère que la combinaison des immunothérapies TG4001 et avelumab entraîne une activité antitumorale chez les patients précédemment traités pour des cancers HPV-positifs. Une étude à plus grande échelle permettrait de valider ces résultats.
<b>Enregistrement de l'essai</b>	NCT03260023

### À propos de l'essai

Cet essai multicentrique et ouvert évalue la tolérance et l'efficacité de la combinaison d'immunothérapies TG4001 + avelumab chez des patients ayant un cancer HPV16-positif récidivant, métastatique, en échec après au moins une ligne de traitement systémique (NCT03260023). Le Professeur Christophe Le Tourneau, MD, PhD, responsable du D3i, un département dédié au développement de médicaments innovants à l'Institut Curie, et expert reconnu du développement clinique et des cancers ORL, est l'investigateur principal de l'étude. Cet essai est mené en collaboration avec Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne, une société scientifique et technologique de premier plan qui exploite son activité biopharmaceutique sous le nom de EMD Serono aux États-Unis et au Canada, et Pfizer Inc (NYSE : PFE). 34 patients ont reçu TG4001 ( $5 \times 10^7$  pfu par voie sous-cutanée) chaque semaine pendant 6 semaines, toutes les deux semaines jusqu'à 6 mois, puis toutes les 12 semaines et avelumab (10 mg/kg) toutes les 2 semaines (IV), jusqu'à progression de la maladie.

Le critère d'évaluation principal de la partie Phase 2 est le taux de réponse global (RECIST 1.1). Les critères d'évaluation secondaires comprennent la survie sans progression, la survie globale, le taux de contrôle de la maladie et d'autres paramètres immunologiques.

Plus d'informations sur [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

\*\*\*

## Contacts

### Transgene

Lucie Larguier

Directeur Communication Corporate & Relations

Investisseurs

+33 (0)3 88 27 91 04

[investorrelations@transgene.fr](mailto:investorrelations@transgene.fr)

### Relations médias : IMAGE 7

Claire Doligez/Laurence Heilbronn

+33 (0)1 53 70 74 48

[cdoligez@image7.fr](mailto:cdoligez@image7.fr)

## À propos de TG4001

TG4001 est un candidat vaccin thérapeutique conçu à partir d'un vaccinia virus (MVA) hautement atténué et non répliquatif qui exprime les antigènes E6 et E7 du virus HPV16 (virus du papillome humain de type 16) et un adjuvant, l'interleukine 2 (IL-2). TG4001 a été élaboré pour agir contre le virus HPV selon une double approche : alerter le système immunitaire spécifiquement contre les cellules infectées par le HPV16 présentant les antigènes E6 et E7, qui se situent dans des tumeurs induites par ce papillomavirus et, grâce à l'interleukine 2 (IL-2), stimuler l'activité de clairance virale du système immunitaire. TG4001 a déjà été administré à plus de 300 individus. Ce produit a montré une bonne sécurité, une élimination (clairance) du virus HPV significative et des résultats d'efficacité prometteurs [8; 24]. Son mécanisme d'action et son excellent profil de sécurité font de TG4001 un candidat pertinent pour les combinaisons avec d'autres thérapies contre les tumeurs solides.

## À propos des cancers HPV-positifs

Plusieurs types de cancers sont associés au papillomavirus humain (HPV) et sont dits « HPV-positifs ». Ils comprennent notamment les cancers de la tête et du cou, et les cancers ano-génitaux [13].

Les carcinomes de la tête et du cou épidermoïdes (*Squamous cell carcinoma of the head and neck* - SCCHN) regroupent différents cancers qui affectent notamment la cavité buccale, le pharynx et le larynx [14]. L'incidence des cancers de la tête et du cou liés au HPV16 a connu une augmentation significative au cours des dernières années [14]. Il est maintenant reconnu que l'infection par le virus HPV16 est associée à plusieurs sous-groupes de SCCHN, en particulier les cancers de l'oropharynx pour plus de 85 % [14], soit environ de 10 000 patients au stade métastatique et en seconde ligne de traitement [15]. D'autres cancers HPV16-positifs incluent les cancers du col de l'utérus [16], du vagin [17], de la vulve [18], de l'anus [19] et du pénis [20], soit environ 15 000 patients au stade métastatique et en seconde ligne de traitement [21].

Les traitements actuels comprennent la radio-chimiothérapie, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICIs) ou la résection chirurgicale associée à la radiothérapie. Toutefois, de meilleures options thérapeutiques sont nécessaires, en particulier pour les stades avancés et métastatiques des cancers associés au HPV. La combinaison de cette immunothérapie avec d'autres immunothérapies comme les ICIs pourrait devenir une option thérapeutique potentielle prometteuse en réponse à cet important besoin médical [23,24]. Avec les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, la médiane de survie reste inférieure à 11 mois [1-7], avec une médiane de survie sans progression de l'ordre de 2 à 4 mois [1-7] ; les taux de réponse se situent globalement entre 10 et 15 % selon les indications [1-7].

## Références

- [1] Cohen et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. [Lancet](#). 2019;393:156–67
- [2] Ferris et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. [N Engl J Med](#). 2016;375:1856-1867
- [3] Guigay et al. Avelumab (anti-PD-L1) in patients with platinum refractory/ ineligible recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN): results from a phase 1b cohort, 2020 ESMO Annual Meeting, 19-21 September 2020, Poster presentation
- [4] Morris et al. Nivolumab for Previously Treated Unresectable Metastatic Anal Cancer (NCI9673): A Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Study. [Lancet Oncol](#). 2017;18(4):446-453
- [5] Marabelle et al. Pembrolizumab for previously treated advanced anal squamous cell carcinoma: Pooled results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies. [J Clin Oncol](#) 38: 2020 (suppl; abstr 4020)
- [6] Lonardi et al. Randomized phase II trial of avelumab alone or with cetuximab for unresectable, locally advanced or metastatic squamous cell anal carcinoma progressed to at least one line of treatment: The CARACAS study. [J Clin Oncol](#). 38:2020 (suppl; abstr 4051)
- [7] Chung et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. [J Clin Oncol](#). 2019;10;37(17):1470-1478

- [8] Le Tourneau et al. "Phase Ib/II trial of TG4001 (Tipapkinogene sovacivec), a therapeutic HPV-vaccine, and Avelumab in patients with recurrent/metastatic HPV16 positive cancers" 2019 [ESMO Annual Meeting](#), 30 September 2019, Poster presentation
- [9] Bilen et al. Sites of metastasis and association with clinical outcome in advanced stage cancer patients treated with immunotherapy. [BMC Cancer](#). 2019;19: 857
- [10] Tumeh et al. Liver Metastasis and Treatment Outcome with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Patients with Melanoma and NSCLC. [Cancer Immunol Res](#) 2017; 5: 417 -424
- [11] Sridhar et al. Prognostic Significance of Liver Metastasis in Durvalumab-Treated Lung Cancer Patients. [Clin Lung Cancer](#) 2019; e601 – e608
- [12] Reck et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open label phase 3 trial. [Lancet Respir Med](#) 2019; 7: 387 - 401
- [13] ICO/IARC – HPV Information Center> [Prevention at a glance](#) – consulté en juillet 2020
- [14] Kreimer et al., Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev](#). 2005;14(2):467-75
- [15] Cancer de l'oropharynx HPV-positif : estimations Société sur la base de : Globocan/IARC 2018 [Cancer Fact Sheets: oropharynx \(C09-10\)](#) – consulté en juillet 2020 ; ICO/IARC – HPV Information Center 2018 [Statistics](#) – consulté en juillet 2020 ; Kreimer et al., Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev](#). 2005;14(2):467-75
- [16] Cancer du col de l'utérus HPV-positif : Globocan/IARC 2018 [Cancer Fact Sheets: cervix uteri \(C53\)](#) – consulté en juillet 2020 ; ICO/IARC – HPV Information Center 2018 [Statistics](#) – consulté en juillet 2020
- [17] Cancer du vagin HPV-positif : Globocan/IARC 2018 [Cancer Fact Sheets: vagina \(C52\)](#) – consulté en juillet 2020 ; ICO/IARC – HPV Information Center 2018 [Statistics](#) – consulté en juillet 2020 ; Kreimer et al., Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev](#). 2005;14(2):467-75
- [18] Cancer de la vulve HPV-positif : Globocan/IARC 2018 [Cancer Fact Sheets: vulva \(C51\)](#) – consulté en juillet 2020 ; ICO/IARC – HPV Information Center 2018 [Statistics](#) – consulté en juillet 2020 ; CDC United States Cancer Statistics: [Data Visualizations](#) – consulté en juillet 2020 ; SEER Cancer stat facts: [vulvar cancer](#) – consulté en juillet 2020
- [19] Cancer de l'anus HPV-positif : Globocan/IARC 2018 [Cancer Fact Sheets: anus \(C21\)](#) – consulté en juillet 2020 ; ICO/IARC – HPV Information Center 2018 [Statistics](#) – consulté en juillet 2020 ; CDC>Cancer Home>HPV and Cancer>Statistics>Rates by Race and Ethnicity>[HPV-Associated Anal Cancer Rates by Race and Ethnicity](#)– consulté en juillet 2020; American Cancer Society: [Anal Cancer](#) – consulté en juillet 2020
- [20] Cancer du pénis HPV-positif : Globocan/IARC 2018 [Cancer Fact Sheets: penis \(C60\)](#) – consulté en juillet 2020 ; ICO/IARC – HPV Information Center 2018 [Statistics](#) – consulté en juillet 2020 ; CDC>Cancer Home>HPV and Cancer>Statistics>Rates by Race and Ethnicity>[HPV-Associated Cancers Rates by Race and Ethnicity](#) – consulté en juillet 2020 ; Kreimer et al., Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev](#). 2005;14(2):467-75
- [21] Estimations Société sur la base des notes 16, 17, 18, 19 et 20
- [22] Melero et al. Evolving synergistic combinations of targeted immunotherapies to combat cancer. [Nat Rev Cancer](#). 2015;15(8): 457-472.
- [23] Van der Burg et al. Vaccines for established cancer: overcoming the challenges posed by immune evasion [Nat Rev Cancer](#). 2016;16(4):219-233
- [24] Harper et al. The Efficacy and Safety of Tipapkinogen Sovacivec Therapeutic HPV Vaccine in Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 2 and 3: Randomized Controlled Phase II Trial With 2.5 Years of Follow-Up. [Gynecologic Oncology](#). 2019; 153(3):521-529

### **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](http://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](http://www.amf-france.org)) et de la Société ([www.transgene.fr](http://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.*