

Transgene poursuit l'étude de Phase II de TG4001 + avelumab en comparaison avec avelumab dans les cancers anogénitaux HPV16-positifs

- Inclusion du premier patient attendue au deuxième trimestre 2021
- Sélection de patients sans métastases hépatiques, sur la base des données prometteuses de la Phase Ib/II
- Choix d'indications thérapeutiques dont le pronostic est peu amélioré par les standards de soins et les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICIs)
- Poursuite de la collaboration avec Merck KGaA et Pfizer avec l'extension de l'essai de Phase II

Strasbourg, France, le 10 mars 2021, 17 h 45 – Transgene (Euronext Paris : TNG), une société de biotechnologie qui conçoit et développe des immunothérapies du cancer reposant sur des vecteurs viraux, annonce le lancement d'un nouvel essai de Phase II contrôlé et randomisé comparant TG4001 en combinaison avec avelumab à avelumab en monothérapie, dans les cancers anogénitaux HPV16-positifs ([NCT : 03260023](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03260023)).

Transgene a amendé le protocole de l'essai de Phase Ib/II de façon à pouvoir lancer plus rapidement un essai randomisé de Phase II sur la base des résultats prometteurs de la Phase Ib/II. Cet essai randomisé de Phase II bénéficie du soutien de Merck KGaA Darmstadt, Allemagne et Pfizer qui fournissent avelumab ; Transgene conserve la propriété de TG4001.

L'OBJECTIF DE L'ESSAI DE PHASE II EST DE MONTRER LA SUPÉRIORITÉ DE TG4001 + AVELUMAB VIS-À-VIS D'AVELUMAB EN MONOTHÉRAPIE

L'essai initial de Phase Ib/II mené en Europe (France et Espagne) a été amendé pour permettre une comparaison randomisée de la combinaison de TG4001 avec avelumab versus avelumab seul dans les cancers anogénitaux. Le protocole amendé a été soumis en Europe. De plus, Transgene a étendu le périmètre de son étude aux États-Unis et le protocole d'essai a été autorisé par l'agence réglementaire (FDA). L'inclusion des patients devrait démarrer au deuxième trimestre 2021.

L'essai se focalise sur des patients présentant des cancers anogénitaux récurrents/métastatiques (y compris cancers du col de l'utérus, du vagin, de la vulve, de l'anus et du pénis), HPV-positifs et sans métastases hépatiques. Cette population a précédemment été identifiée comme répondant mieux à la combinaison d'immunothérapies lors de l'essai de Phase Ib/II ^[1, 2].

Les patients seront randomisés et recevront soit la combinaison du vaccin thérapeutique TG4001 avec avelumab, soit avelumab seul.

L'objectif principal de l'essai est la survie sans progression (*progression-free survival*, PFS) selon les critères RECIST 1.1. Les critères d'évaluation secondaires comprennent le taux de réponse objective (*objective response rate*, ORR), le taux de contrôle de la maladie (*disease control rate*, DCR), la survie globale (*overall survival*, OS) et d'autres paramètres immunologiques.

Cette Phase II de l'essai bénéficie de l'extension de la collaboration avec Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne et Pfizer, qui mettent à disposition avelumab pour l'essai clinique. Transgene conserve tous les droits de TG4001.

Une analyse intermédiaire sera effectuée après l'inclusion d'une cinquantaine de patients. Transgene prévoit de communiquer sur les données de cette analyse autour de la fin de 2022. Cette prévision repose sur un démarrage des inclusions au T2 2021 et sur l'absence d'impact majeur de la pandémie de Covid19 sur le rythme d'inclusion.

Commentant ce traitement d'immunothérapie expérimentale innovant, le **Professeur Christophe Le Tourneau, responsable du D3i (Department of Drug Development and Innovation), et investigateur principal de l'essai**, ajoute : « *Je suis très heureux de voir démarrer une nouvelle partie de cet essai de Phase II. Nous avons obtenu des résultats prometteurs chez des patients sans métastases hépatiques dans la partie Phase Ib/II de l'essai. En continuant cet essai, nous serons en mesure de générer les nouvelles données nécessaires pour confirmer les bénéfices thérapeutiques de la combinaison de TG4001 et d'avelumab dans cette population de patients ne disposant que d'options thérapeutiques très limitées* ».

DE MEILLEURS TRAITEMENTS SONT NÉCESSAIRES CONTRE LES CANCERS ANOGÉNITAUX HPV-16 POSITIFS RÉCURRENTS/MÉTASTATIQUES

L'essai de Phase II se concentre sur les indications pour lesquelles les standards de soins et les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ont une efficacité limitée. Ces indications à fort besoin médical comprennent le cancer du col de l'utérus, de la vulve, du vagin, du pénis et de l'anus. L'essai inclura des patients qui ont reçu au maximum une ligne de chimiothérapie pour le traitement de leur maladie récurrente/métastatique ou qui ne peuvent pas bénéficier d'une chimiothérapie.

Transgene estime le nombre de personnes diagnostiquées avec un de ces cancers à environ 25 000 nouveaux cas par an (États-Unis, Europe des 27, Royaume-Uni) ^[3-9]. En dépit des derniers progrès, les patients atteints de ces formes graves et hétérogènes de cancers ont besoin de meilleures options thérapeutiques : la survie globale médiane est inférieure à 11 mois ^[10-13] et la survie médiane sans progression est d'environ 2 mois ^[10-13].

Maud Brandely, Directrice Affaires Médicales (CMO), chez Transgene conclut : « *Nous sommes parvenus à définir une méthodologie solide pour faire avancer rapidement cette étude randomisée de Phase II. Les résultats de l'étude initiale de Phase Ib/II ont montré le potentiel de la combinaison de TG4001 avec un inhibiteur de point de contrôle immunitaire dans ce contexte de maladie avancée. Nous avons observé des résultats cliniques encourageants avec un taux de réponse atteignant 34,8 % et une survie médiane sans progression de 5,6 mois chez les patients sans métastases hépatiques. La médiane de survie sans progression montre que cette combinaison peut induire un bénéfice soutenu et durable, reposant sur l'induction d'une réponse immunitaire spécifique. Cette étude devrait nous fournir les données nécessaires pour définir le parcours d'enregistrement de TG4001* ».

À propos de l'essai

Cet essai de Phase II (NCT03260023) multicentrique, ouvert et randomisé est conçu pour évaluer l'efficacité de la combinaison d'immunothérapies TG4001 plus avelumab contre avelumab seul chez des patients ayant un cancer anogénital HPV16-positif avancé, récidivant, métastatique, en échec après un maximum d'une ligne de traitement systémique, ou qui ne peuvent pas recevoir une première ligne de chimiothérapie.

Le Professeur Christophe Le Tourneau, MD, PhD, responsable du D3i, un département dédié au développement de médicaments innovants à l'Institut Curie, est l'investigateur principal de l'étude. Cet essai est mené en collaboration avec Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne, et Pfizer Inc. (NYSE : PFE) qui mettent à disposition avelumab pour l'essai clinique. Avelumab est co-développé et co-commercialisé par Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne, et Pfizer Inc. Transgene reste le promoteur de l'essai.

Les patients recevront TG4001 (5×10^7 pfu par voie sous-cutanée) chaque semaine pendant 6 semaines, toutes les deux semaines jusqu'à 6 mois, puis toutes les 12 semaines en combinaison avec avelumab ou avelumab seul (800 mg) toutes les 2 semaines (IV), jusqu'à progression de la maladie. L'objectif principal de l'essai est la survie sans progression (PFS) selon les critères RECIST 1.1. Les critères d'évaluation secondaires comprennent le taux de réponse objective (ORR), le taux de contrôle de la maladie (DCR), la survie globale (OS) et d'autres paramètres immunologiques. L'essai pourrait inclure jusqu'à 136 patients lors de l'analyse finale.

Les patients présentant des métastases hépatiques seront suivis dans une cohorte ancillaire et seront randomisés pour recevoir l'un des schémas de traitement ; ces patients ne seront pas inclus lors de l'analyse des critères d'évaluation.

À propos des données présentées aux congrès SITC 2020 et ESMO IO 2020 ^[1,2]

Les résultats des parties de la Phase Ib/II de l'essai combinant TG4001 et avelumab dans les cancers HPV16-positifs récurrents/métastatiques ont été présentés au SITC 2020 ^[1] et à l'ESMO IO 2020 ^[2].

La combinaison de TG4001 et avelumab a montré une activité clinique antitumorale (23,5 % ORR) chez des patients précédemment traités pour des cancers récurrents/métastatiques liés au HPV (incluant des patients atteints de cancers de l'oropharynx et de cancers anogénitaux). **La présence de métastases hépatiques a un impact notable sur 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 spécifiques 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.

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 ^[1, 2, 14, 15]. 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 du col de l'utérus [4], du vagin [5], de la vulve [6], de l'anus [7] et du pénis [8], soit environ 25 000 patients au stade métastatique et éligibles à une première ligne de traitement et en rechute après un premier traitement pour une maladie au stade locorégional (États-Unis, Europe des 27, Royaume-Uni) [9].

Les traitements actuels comprennent principalement la radio-chimiothérapie. Toutefois, de meilleures options thérapeutiques sont nécessaires, en particulier pour les stades avancés et métastatiques des cancers HPV-positifs. La combinaison de cette immunothérapie avec d'autres immunothérapies comme les ICI pourrait devenir une option thérapeutique potentielle prometteuse en réponse à cet important besoin médical [16,17]. Avec les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, la médiane de survie reste inférieure à 11 mois [10-13], avec une médiane de survie sans progression de l'ordre de 2 à 4 mois [10-13].

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)

Contacts

Transgene :
Lucie Larguier
Director Corporate Communications & IR
+33 (0)3 88 27 91 04
investorrelations@transgene.fr

Media : Citigate Dewe Rogerson & Grayling
Aliénor Miens/Quentin Dussart
+33 (0)6 59 42 29 35
transgeneFR@citigatedewerogerson.com

References

- [1] Le Tourneau et al. "TG4001 (Tipapkinogene sovavivec) and avelumab for recurrent/metastatic (R/M) Human Papilloma Virus (HPV)-16+ cancers: clinical efficacy and immunogenicity." 2020 [SITC Annual Meeting](#), 9-11 November 2020, Poster presentation
- [2] Le Tourneau et al. "TG4001 therapeutic vaccination combined with PD-L1 blocker avelumab remodels the tumor microenvironment (TME) and drives antitumor responses in Human PapillomaVirus (HPV)+ malignancies." 2020 ESMO IO meeting, 12 December 2020, mini-oral presentation
- [3] ICO/IARC – HPV Information Center > [Prevention at a glance](#) – consulté en mars 2021
- [4] Cancer du col de l'utérus HPV-positif : Globocan/IARC 2020 [Cancer Fact Sheets: cervix uteri \(C53\)](#) – consulté en mars 2021; ICO/IARC – HPV Information Center [Statistics](#) – consulté en mars 2021
- [5] Cancer du vagin HPV-positif : Globocan/IARC 2020 [Cancer Fact Sheets: vagina \(C52\)](#) – consulté en mars 2021; ICO/IARC – HPV Information Center [Statistics](#) – consulté en mars 2021
- [6] Cancer de la vulve HPV-positif : Globocan/IARC 2020 [Cancer Fact Sheets: vulva \(C51\)](#) – consulté en mars 2020; ICO/IARC – HPV Information Center [Statistics](#) – consulté en mars 2021; CDC United States Cancer Statistics: [Data Visualizations](#) – consulté en mars 2021; SEER Cancer stat facts: [vulvar cancer](#) – consulté en mars 2021
- [7] Cancer de l'anus HPV-positif : Globocan/IARC 2020 [Cancer Fact Sheets: anus \(C21\)](#) – consulté en mars 2021; ICO/IARC – HPV Information Center [Statistics](#) – consulté en mars 2021; CDC > Cancer Home > HPV and

- Cancer>Statistics>Rates by Race and Ethnicity>[HPV-Associated Anal Cancer Rates by Race and Ethnicity](#) – consulté en mars 2021; American Cancer Society: [Anal Cancer](#) – consulté en mars 2021
- [8] Cancer du pénis HPV-positif : Globocan/IARC 2020 [Cancer Fact Sheets: penis \(C60\)](#) – consulté en mars 2021; ICO/IARC – HPV Information Center [Statistics](#) – consulté en mars 2021; CDC>Cancer Home>HPV and Cancer>Statistics>Rates by Race and Ethnicity>[HPV-Associated Cancers Rates by Race and Ethnicity](#) – consulté en mars 2021
- [9] Estimations Société sur la base des notes 4, 5, 6, 7 et 8
- [10] 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
- [11] 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)
- [12] 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)
- [13] 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
- [14] 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
- [15] 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
- [16] Melero et al. Evolving synergistic combinations of targeted immunotherapies to combat cancer. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(8): 457-472.
- [17] Van der Burg et al. Vaccines for established cancer: overcoming the challenges posed by immune evasion *Nat Rev Cancer.* 2016;16(4):219-233

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.