

Transgene communique des informations importantes concernant l'étude HCVac de son vaccin thérapeutique TG4040 contre l'hépatite C chronique

- Preuve de concept clinique obtenue
- Notification d'effets secondaires sévères conduisant à un amendement de l'étude
- Les résultats observés justifient la poursuite du développement clinique de TG4040

Parc d'Innovation, Illkirch, France, le 11 octobre 2011 –Transgene (NYSE Euronext : TNG), communique aujourd'hui des informations importantes concernant l'étude de phase II HCVac combinant son vaccin thérapeutique TG4040 avec le traitement standard dans l'hépatite C chronique. Avec 154 patients inclus, dont le recrutement a été achevé en mars 2011, l'étude évalue la combinaison de TG4040 avec le traitement standard (bithérapie combinant l'interféron alpha 2a pegylé et la ribavirine) chez des patients atteints d'hépatite C chronique, de génotype 1 n'ayant jamais été traités pour leur maladie. Les patients ont été répartis de façon aléatoire entre les trois bras de l'étude : un bras contrôle recevant le traitement standard seul et deux bras expérimentaux testant deux combinaisons différentes de TG4040 et du traitement standard.

L'étude HCVac a rempli son critère primaire d'efficacité, à savoir l'amélioration du taux de réponse virologique précoce complète (*complete Early Viral Response, cEVR*) obtenu par la combinaison du TG4040 et du traitement standard. Le critère cEVR est défini par la disparition du génome du virus HCV dans le sang 12 semaines après le début du traitement.

Trois cas d'effets secondaires hématologiques sévères dans les bras expérimentaux viennent d'être notifiés et sont en cours d'analyse. Bien que le profil de sécurité de TG4040 soit par ailleurs bon, comme en témoignent les résultats de la phase I, la société a décidé de soumettre un amendement au protocole de l'étude, de façon à ne pas exposer les patients au risque d'éventuels effets secondaires similaires.

L'amendement envisagé permettra aux patients des bras expérimentaux de continuer à recevoir le traitement standard comme prévu initialement, mais sans TG4040 (tous les patients traités dans ces bras expérimentaux ont déjà reçu la plus grande partie des doses de TG4040 prévues par le protocole). Ce changement n'aura pas d'incidence sur la lecture des autres critères de l'étude, dont l'efficacité à long terme et la tolérance. En particulier, l'efficacité à long terme sera mesurée sur la base du taux de réponse virologique maintenue dans la durée (*Sustained Viral Response, SVR*). Il a été démontré que les patients présentant une réponse cEVR ont également un taux de réponse SVR élevé. La réponse SVR, mesurée six mois après la fin du traitement est le principal critère d'efficacité des traitements de l'hépatite C. En outre, l'étude vise à mesurer la capacité de TG4040 à induire une réponse immunitaire et à identifier des biomarqueurs corrélés à l'efficacité de la combinaison du TG4040 avec le traitement standard. Les données finales de l'étude sont attendues pour le quatrième trimestre de 2012.

.../...

Les observations initiales, incluant le taux de cEVR dans chaque bras de l'étude, seront présentées à San Francisco le 7 novembre 2011, lors de la prochaine réunion de l'Association américaine pour l'étude des maladies du foie (*American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD*).

« Nous sommes très satisfaits des premières données d'efficacité observées dans l'étude, dont le détail sera communiqué lors du proche congrès de l'AASLD. Ces données justifient amplement la poursuite du développement clinique de TG4040 dans l'hépatite C et constituent une première pour le domaine de l'immunothérapie appliquée au traitement de cette maladie » déclare Philippe Archinard, Président-Directeur Général de Transgene, qui ajoute : *« Toutefois, la sécurité des patients est notre première priorité et nous avons donc décidé de modifier le régime d'administration dans les bras expérimentaux, pour ne conserver que le traitement standard. Bien entendu, nous continuerons de recueillir les données de sécurité et d'efficacité à long terme, comme initialement prévu. »*

« La preuve de l'efficacité de ce vaccin thérapeutique obtenue dans une étude clinique bien conçue représente un pas en avant important pour le domaine. Les observations constituent un fondement rationnel pour des études futures combinant des agents antiviraux d'action directe avec TG4040, qui rendraient possibles des modalités de traitement sans interféron » déclare le Professeur Heiner Wedemeyer, Docteur en Médecine, du département de gastro-entérologie, d'hépatologie et d'endocrinologie de la faculté de médecine de Hanovre (Allemagne) et investigateur principal de l'étude. Il ajoute : *« Il est à présent important d'analyser les données d'immunogénicité pour comprendre si la combinaison avec le vaccin thérapeutique pourrait avoir modifié le risque d'effets secondaires hématologiques du traitement peg-IFN α +ribavirine. »*

A propos de TG4040 :

TG4040, un candidat-vaccin de Transgene, est un vecteur recombinant utilisant le virus MVA portant et exprimant NS3, NS4 et NS5B, trois des protéines majeures non structurales du virus de l'hépatite C (« VHC » ou en anglais « HCV » pour Hepatitis C virus). Le vecteur MVA est issu d'un virus de la vaccine hautement atténué, qui a été largement testé chez l'Homme en tant que vaccin antivariolique et est connu pour stimuler des réponses immunitaires à la fois innées et adaptatives.

A propos du programme de développement clinique de TG4040 :

Phase I :

Les résultats de phase I, sur 39 patients atteints d'infection par HCV de génotype 1 n'ayant reçu aucun traitement au préalable, ont montré que le produit est sûr et bien toléré à tous les niveaux de doses testés. Les analyses immunologiques pour 15 patients ont été encourageants et ont confirmé le mécanisme d'action escompté de TG4040 qui vise à induire une réponse immunitaire cellulaire de type T efficace, capable de maîtriser la réplication virale. Les données de la phase I ont été publiées dans la revue *Gastroenterology* et ont fait l'objet d'un rapport dans *Nature Reviews* en 2011.

Phase II :

154 patients atteints d'infection par HCV de génotype 1 n'ayant reçu aucun traitement au préalable ont été recrutés dans 5 pays en Europe, aux Etats-Unis et en Israël. Ils ont été répartis aléatoirement entre les trois bras de l'étude : un bras contrôle sans administration de TG4040 et deux bras expérimentaux. L'étude HCVac porte sur l'efficacité et la sécurité de deux programmes différents d'administration de TG4040 en injections sous-cutanées à la dose de 10^7 pfu en combinaison avec le traitement standard.

A propos des effets secondaires sévères rapportés dans l'étude HCVac:

Les effets secondaires sévères notifiés dans l'étude HCVac sont des effets secondaires hématologiques : il s'agit de deux cas de thrombo-cytopénie, dont l'un avec neutropénie, et d'un cas d'anémie aplasique. Ces effets secondaires sévères peuvent se produire, bien que rarement, avec le traitement standard seul. Dans le cas de l'étude HCVac, ils ne sont survenus qu'après traitement prolongé avec l'IFN et non lors de la phase de TG4040 en monothérapie ; aucun effet secondaire de cette nature n'a été relevé au cours de la phase I de TG4040. A ce jour, la relation entre TG4040 et ces effets secondaires sévères ne peut être formellement exclue et fait l'objet d'investigations actives.

A propos de l'hépatite C chronique :

L'hépatite C chronique constitue à l'heure actuelle un problème de santé majeur. La population chroniquement infectée par le HCV dans le monde est estimée de 170 à 200 millions de personnes, les décès imputés à cette infection s'élevant à environ 470 000 par an. Le pic de prévalence des maladies provoquées par le virus devrait se produire vers 2025-2030 dans les pays développés.

L'infection par le HCV provoque des maladies du foie telles que des fibroses, des cirrhoses et des cancers, principales indications pour les transplantations du foie. Le traitement standard actuel pour les patients infectés par le HCV de génotype 1 (une combinaison d'interféron α pégylé et de ribavirine) est long, souvent mal supporté et n'est efficace que pour environ 50% des patients qui vont au bout de leur traitement. De plus, de nombreux patients ne reçoivent aucun traitement. Il existe donc un important besoin d'approches thérapeutiques alternatives nouvelles, y compris des traitements en combinaison. Une nouvelle classe d'anti-viraux récemment arrivés sur le marché, les inhibiteurs de protéases, permet d'accroître l'efficacité du traitement standard.

A propos de Transgene :

Transgene est une société bio-pharmaceutique qui conçoit et développe des produits d'immunothérapie pour le traitement des cancers et des maladies infectieuses. La société a quatre produits en développement clinique de phase II : TG4010 (en cancer du poumon), JX594/TG6006 (en cancer du foie), TG4001 (en lésions précancéreuses du col de l'utérus) et TG4040 (hépatite C). Transgene a conclu des accords stratégiques pour deux de ses produits : (i) une option sur licence avec Novartis pour le développement du vaccin thérapeutique TG4010 pour le traitement de différents cancers, et (ii) un accord de licence de la société américaine Jennerex Biotherapeutics,

Inc. pour le développement et la commercialisation de JX594/TG6006, un virus oncolytique. Transgene dispose de capacités de fabrication de vecteurs viraux. Pour de plus amples renseignements sur Transgene, consulter son site internet www.transgene.fr.

Disclaimer :

Ce communiqué de presse peut contenir des informations ainsi que des déclarations prospectives notamment relatives aux résultats des études cliniques de nos produits. Les essais cliniques et la réussite du développement et de la commercialisation d'un produit dépendent d'une multiplicité de facteurs, dont le bon déroulement du recrutement des patients, le risque d'effets secondaires néfastes non prévisibles. Les résultats d'études ultérieures avec plus de données pourraient être moins favorables que ceux des premières études et il ne peut être certain que les produits en développement fassent la preuve d'une véritable efficacité thérapeutique ou soient autorisés ou rencontrent un succès commercial. 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

Philippe Archinard, Président-Directeur Général, +33 (0)3 88 27 91 22

Stéphane Boissel, Directeur Général Adjoint, +33(0)3 88 27 91 02

Elisabetta Castelli, Directeur des Relations Investisseurs, +33 (0)1 44 08 55 05

IMAGE 7

Albane de la Tour d'Artaise, + 33 (0) 1 53 70 74 89