

## Transgene communique des données de l'étude de Phase IIb de son vaccin thérapeutique TG4001 dans les lésions précancéreuses du col de l'utérus CIN2/3 causées par le virus du papillome humain (HPV)

### Les données constituent une solide preuve de concept clinique et virologique de l'activité du vaccin thérapeutique en monothérapie

**Strasbourg, France, le 9 mai 2012** – Transgene (Euronext Paris : FRO005175080) informe aujourd'hui avoir reçu de Roche<sup>1</sup> les premiers résultats de l'étude en cours menée par celle-ci avec TG4001 (RG3484) chez des patientes atteintes de néoplasies intra-épithéliales du col de l'utérus de grade 2/3 (CIN2/3) dues à l'infection par les virus du papillome humain à haut risque (tels que définis par le test Linear-Array<sup>®</sup> de Roche).

L'étude, menée aux Etats-Unis et en Europe et dans laquelle 206 patientes ont été incluses, a pour objectif de montrer la sécurité et l'activité de TG4001 en termes de résolution<sup>2</sup> et de clairance virale<sup>3</sup>. Le critère primaire de l'étude est le taux de résolutions à 6 mois chez les patientes infectées uniquement par le virus du papillome humain de type 16 (patientes mono-infectées par HPV16).

Le tableau ci-dessous résume les principales données de l'étude en termes d'efficacité histologique et antivirale 6 mois après le traitement :

	Patientes mono-infectées par HPV16			Tous génotypes		
	TG4001	Placebo	Valeur de p	TG4001	Placebo	Valeur de p
<b>Résolution</b>	11/55 (20%)	1/27(4%)	<b>0,0498</b>	32/129 (25%)	6/63 (10%)	<b>0,0126</b>
<b>Clairance virale</b>	20/52 (38%)	2/23 (9%)	<b>0,009</b>	45/121 (37%)	8/58 (14%)	<b>0,0013</b>

Résultats obtenus dans une population présentant des lésions CIN2/3 confirmées par lecture centralisée et ayant reçu au moins une dose du vaccin (*modified Intent-To-Treat*, (« mITT »)).

Dans les deux groupes de patientes ('mono-infectées par HPV16' et 'tous génotypes'), les résolutions et clairances virales sont notablement plus élevées dans le bras expérimental que dans le bras 'placebo', notamment quatre fois plus élevées pour les patientes du groupe de patientes mono-infectées par HPV16. Les différences entre le bras expérimental et le bras placebo sont observées avec à chaque fois des valeurs statistiquement significatives<sup>4</sup>.

Ces données ont été obtenues avec seulement trois injections de TG4001 et en monothérapie, à la différence d'autres études menées par Transgene avec ses autres produits utilisant le MVA comme vecteur viral. Il s'agit donc d'une solide preuve de concept de l'activité du vaccin thérapeutique dans une pathologie induite par l'HPV et, à ce titre, ces résultats sont extrêmement encourageants pour TG4001 et l'ensemble de la plateforme MVA. .../...

<sup>1</sup> Roche était licencié exclusif de TG4001 entre 2007 et 2011.

<sup>2</sup> Résolution : disparition totale des lésions CIN.

<sup>3</sup> Clairance virale : disparition des virus HPV de génotypes à haut risque présents lors de l'inclusion des patientes dans l'essai.

<sup>4</sup> Tel que démontré par une valeur p inférieure à 0,05 selon le Chi<sup>2</sup> sur la base d'analyses post-hoc réalisées par Transgene.

TG4001 a montré un bon profil de sécurité, similaire à celui des études précédentes, avec des réactions bénignes au site d'injection comme effets secondaires les plus fréquents associés au vaccin. Aucun effet secondaire grave associé au vaccin n'a été signalé.

Pour poursuivre le développement en Phase III en vue de l'enregistrement de ce produit pour le traitement des CIN2/3, outre un taux de résolutions chez les patientes du bras expérimental au moins double du taux de résolutions dans le bras contrôle (critère atteint), il fallait obtenir un taux de résolution de 60% en valeur absolue dans le bras expérimental du groupe des patientes mono-infectées par HPV16. Ce dernier objectif, non atteint, avait été fixé en rapport à l'efficacité élevée et bien établie du traitement standard actuel par la chirurgie (conisation<sup>5</sup>). Transgene n'envisage donc pas de poursuivre le développement de TG4001 dans cette indication, mais plutôt dans des pathologies avec de plus grands besoins médicaux non satisfaits, tels que certains cancers de la tête et du cou ou le cancer du col de l'utérus, associés à l'infection par le virus HPV. De fait, dans ces indications dont le marché potentiel est plus important que celui du CIN2/3, le produit pourrait être combiné efficacement avec la chimiothérapie, un effet de synergie entre les vaccins thérapeutiques MVA et la chimiothérapie ayant été démontré dans d'autres études.

Une étude approfondie des données est nécessaire et sera réalisée. Transgene continuera de recevoir les données de suivi de cette étude, en particulier de sécurité et de clairance virale, durant les deux années de suivi des patientes.

*« L'étude menée par Roche a montré clairement que TG4001 est actif. C'est un signal positif à la fois pour le produit et pour l'ensemble de notre plateforme MVA »* a indiqué le Docteur Jean-Marc Limacher, Directeur des Affaires Médicales de Transgene SA. Il a ajouté : *« Nous n'allons pas poursuivre le développement de TG4001 en Phase III dans l'indication CIN2/3, en revanche nous sommes convaincus que son développement clinique dans d'autres types de tumeurs induites par le virus HPV, comme par exemple les cancers de la tête et du cou ou le cancer du col de l'utérus, en combinaison avec la chimiothérapie, serait particulièrement adapté. »*

*« L'existence d'une chirurgie efficace pour le traitement de CIN2/3 constitue une barrière à l'entrée très élevée pour toute nouvelle approche thérapeutique contre cette maladie »* a commenté Philippe Archinard, Président-Directeur Général de Transgene SA. Il a ajouté : *« Nous avons d'autres options de développement pour ce produit, mais dans l'immédiat Transgene entend focaliser ses ressources sur ses produits les plus avancés en clinique, TG4010 en cancer du poumon, JX594/TG6006 en cancer du foie et TG4040 en hépatite C. Le développement de TG4001 dans d'autres indications devrait donc être mené dans le cadre de partenariats. A court terme, ces résultats n'auront qu'un impact limité sur notre portefeuille pour lequel la valeur de ce produit dans cette indication ne contribuait que marginalement. »*

---

<sup>5</sup> Une conisation consiste à enlever chirurgicalement une partie du col de l'utérus.

### **A propos de TG4001 :**

TG4001 est un vaccin thérapeutique utilisant comme vecteur le virus MVA, atténué et incapable de se propager, modifié pour qu'il exprime les antigènes E6 et E7 du virus du papillome humain HPV16 et l'interleukine 2 (IL2) comme adjuvant. TG4001 est conçu pour agir contre le virus HPV selon une double approche : la mise en alerte du système immunitaire spécifiquement à l'encontre des cellules infectées par HPV16 en cours de transformation en cellules précancéreuses (présentant les antigènes E6 et E7) et la stimulation générale du système immunitaire contre le virus grâce à l'interleukine 2.

### **A propos des maladies causées par le virus HPV :**

L'infection par HPV est la cause des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus et est la maladie sexuellement transmissible la plus répandue, touchant environ 400 millions de femmes dans le monde. L'HPV participe également au développement d'une proportion importante et croissante de cancers de la tête et du cou. Dans la plupart des cas, l'infection est guérie spontanément en moins d'un an. Dans les autres cas, l'infection persistante par HPV peut conduire, après des années voire des décennies, d'abord à des lésions précancéreuses, dites néoplasies cervicales intraépithéliales de grades 2 et 3 (CIN2/3 puis au cancer du col de l'utérus). Aux Etats-Unis et en Europe, quelque 580 000 nouveaux cas de CIN2/3 par an sont signalés, dont 80% sont dus à l'HPV16 et aux génotypes qui lui sont reliés. Le génotype HPV16, tout comme les génotypes HPV18, 31 et 33, constitue le risque le plus élevé de transformation des cellules infectées en cellules cancéreuses.

HPV16 et les génotypes associés sont également reliés à un sous-groupe de cancers de la tête et du cou, en particulier ceux de l'oropharynx, le plus fréquent, et du larynx. Le nombre de cas de cancer de l'oropharynx est en forte augmentation dans une population masculine blanche de plus en plus jeune. Avec un taux de croissance annuel de l'incidence attendu de 1,5% entre 2010 et 2020, les projections donnent 35 000 cas en 2020 aux Etats-Unis et dans les cinq pays européens les plus peuplés. Le marché global du traitement des cancers de la tête et du cou, essentiellement des chimiothérapies, s'est élevé à environ 1 milliard de dollars en 2010.

### **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, TG4001, TG4040 et JX594/TG6006. 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, Inc. pour le développement et la commercialisation de JX594/TG6006, un virus oncolytique. Transgene est une société intégrée verticalement et dispose de capacités de fabrication de vecteurs viraux. Pour de plus amples renseignements sur Transgene, consulter son site internet [www.transgene.fr](http://www.transgene.fr).

### **Disclaimer :**

*Ce communiqué de presse contient des déclarations prospectives de la Société. 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. 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](http://www.amf-france.org)) et de la Société ([www.transgene.fr](http://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**

Estelle Guillot-Tantay, + 33 (0) 1 53 70 74 70

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