

**Transgene annonce les principaux résultats préliminaires
de la partie 2b de l'étude TIME, un essai de phase 2b/3
évaluant TG4010 en combinaison avec la chimiothérapie
dans le cancer du poumon**

***Dans l'ensemble les résultats soutiennent l'utilisation d'un biomarqueur
prédictif basé sur les cellules TrPAL. Sur la base de ces résultats l'initiation de
la phase 3 est envisagée.***

Conférence téléphonique à 8h00 CET, le 9 janvier 2014

Strasbourg, le 8 janvier 2014 – Transgene SA (NYSE-Euronext: TNG) annonce aujourd'hui les principaux résultats préliminaires de la partie phase 2b de l'étude TIME, un essai randomisé de phase 2b/3 évaluant TG4010, une immunothérapie ciblée contre la protéine MUC1, contre placebo, en combinaison avec la chimiothérapie de première ligne chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules au stade métastatique. L'objectif principal de la partie 2b de l'étude TIME était la validation du caractère prédictif du biomarqueur « TrPAL »¹. La tolérance et l'efficacité de la combinaison de TG4010 et de la chimiothérapie standard étaient également évaluées.

La valeur prédictive du biomarqueur TrPAL, identifié dans une étude précédente², a été évaluée en comparant la survie sans progression dans les deux bras de l'étude et dans deux sous-groupes, définis sur la base de leur niveau de TrPAL (normal ou élevé) au moment de leur entrée dans l'étude. Un total de 210 patients a été recruté dans l'étude, dont 170 patients avec un niveau normal de TrPAL et 40 patients avec un niveau élevé de TrPAL. Selon le protocole de l'étude, les analyses préliminaires ont été conduites après la survenue de 89 événements de progression dans le groupe de patients présentant un niveau normal de TrPAL. Pour cette étude préliminaire, le niveau de TrPAL a été déterminé en référence au niveau de TrPAL chez des volontaires sains. Ce niveau est appelé ULN, pour « *Upper Limit of Normal* », limite supérieure de la normale. En utilisant ce niveau de mesure, l'objectif principal de l'étude n'a pas été atteint.

En revanche, une deuxième analyse prévue au protocole, reposant sur l'utilisation de quartiles et similaire à celle réalisée dans la précédente étude ayant mis en lumière le rôle des cellules TrPAL, a été réalisée sur l'ensemble de la population. Cette analyse et les

¹ Le biomarqueur TrPAL mesure, avant traitement, le niveau sanguin des lymphocytes triple-positifs (CD16+, CD56+, CD69+) un phénotype de cellules NK activées.

² Dans l'étude TG4010.09, une meilleure évolution avait été observée chez les patients atteints d'un cancer avancé du poumon, ayant reçu la combinaison chimiothérapie plus TG4010, qui avaient un niveau normal de TrPAL, contrairement à ceux ayant un niveau élevé de TrPAL *Lancet Oncol.* 2011 Nov;12(12):1125-33

données générées telles que décrites plus bas vont conduire à la définition d'une valeur seuil pour les TrPAL, différente de l'ULN, et qui sera utilisée pour la partie phase 3 de l'étude.

Cette analyse basée sur les quartiles montre que chez les 75% de patients présentant les valeurs de TrPAL les plus basses et ayant reçu la combinaison TG4010 / chimiothérapie, il y a une amélioration significative sur le plan médical de la survie sans progression. Cette amélioration est mesurée par une réduction de plus de 25% du risque de progression ou décès chez les patients de ce groupe ayant reçu la combinaison TG4010/chimiothérapie en comparaison au groupe placebo. Inversement, dans le groupe des 25% de patients ayant les niveaux les plus élevés de TrPAL, aucune amélioration de la survie sans progression n'a été démontrée chez les patients ayant reçu la combinaison.

Ces résultats préliminaires sont cohérents avec les résultats obtenus précédemment. Ils soutiennent l'activité de TG4010 dans cette indication ainsi que la valeur prédictive du biomarqueur constitué par les TrPAL. De surcroît dans les analyses en sous-groupe prévues au protocole, toujours avec la méthode des quartiles, un bénéfice en survie sans progression encore plus important a été observé dans le sous-groupe de patients présentant un cancer du poumon non-squameux et n'ayant pas reçu de bevacizumab³ au cours de leur traitement. Ce sous-groupe représentait 73% de la population totale de l'étude. De manière générale ce type de cancer constitue une part importante et croissante des cancers du poumon non à petites cellules et mérite donc plus ample investigation.

TG4010 a été très bien toléré, avec des effets secondaires cohérents avec ceux observés dans les études précédentes. Transgene va continuer à accumuler des données au fil de leur maturation et entend présenter plus de détails sur les résultats lors d'une conférence médicale d'importance en 2014. La Société compte rencontrer les autorités réglementaires afin de discuter la préparation de la partie phase 3 de l'étude TIME, et notamment du seuil de TrPAL à utiliser comme biomarqueur prédictif pour la sélection des patients à inclure dans cette partie.

Le Professeur Elisabeth Quoix, chef du Département de Pneumologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et Investigateur Coordonnateur de l'étude TIME souligne que *« L'immunothérapie est un domaine très actif du développement de nouvelles thérapies anti-cancéreuses. Les résultats préliminaires de la partie 2b de l'étude TIME avec TG4010, une approche d'immunothérapie développée par Transgene dans le cancer du poumon non à petites cellules, montrent les mêmes tendances en termes d'amélioration de la survie sans progression que l'étude précédente. Ceci encourage à poursuivre l'étude dans sa partie phase 3. Ces résultats supportent l'usage du biomarqueur TrPAL et vont aussi permettre de déterminer le seuil pour sélectionner les patients pour la partie phase 3 de l'étude TIME »*.

« Nous sommes très encouragés par les résultats préliminaires de l'étude TIME qui nous donnent un rationnel fort pour entrer en phase 3 avec TG4010 en combinaison avec la chimiothérapie et qui valident les cellules TrPAL comme biomarqueur afin de sélectionner les patients les mieux à même de répondre au traitement en phase 3 » indique Philippe Archinard, Président-Directeur Général de Transgene. Il ajoute : *« Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent et reste une cause importante de mortalité dans le monde. Nous*

³ Bevacizumab (Avastin®) est un anticorps contre le vascular epithelial growth factor (VEGF), un facteur soluble impliqué dans la néo-angiogenèse tumorale. Bevacizumab est approuvé dans différentes indications dont le cancer du poumon non-à petites cellules en combinaison avec la chimiothérapie de première ligne.

sommes engagés dans le développement de TG4010 dans cette indication et nous allons discuter du plan de phase 3 avec les autorités réglementaires. Les données de la partie 2b de l'étude TIME ont été transmises à Novartis et nous allons travailler étroitement avec eux afin de leur transmettre toutes les informations nécessaires quant à leur décision d'exercer ou non leur option exclusive sur ce programme ».

Transgene a signé un accord d'option exclusive avec Novartis pour le développement et la commercialisation de TG4010 pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules et d'autres indications.

Conférence téléphonique :

Conférence téléphonique à 8h00 CET, le 9 janvier 2014

Lien Webcast :

<http://www.media-server.com/m/p/y7x5hb3u>

Une rediffusion sera disponible sur le site internet de Transgene: www.transgene.fr.

Conférence téléphonique :

Numéro de téléphone **Participant :**

Local - London, United Kingdom:

+44 (0)20 3427 1915

Local - New York, United States of America:

+1 212 444 0896

Local - Paris, France:

+33 (0)1 76 77 22 22

Code de confirmation : 5920633

Les participants doivent impérativement indiquer ce code pour accéder à la conférence.

Accès Webcast depuis les téléphones portables - QR code :

Pour accéder à la webdiffusion en direct et la demande depuis n'importe quel IOS d'Apple ou les appareils mobiles Android :



À propos de TG4010 :

TG4010 est en cours de développement pour le traitement de première ligne du cancer du poumon « non à petites cellules » (NSCLC, non-small cell lung cancer) au stade métastatique, associé à une chimiothérapie. TG4010 est construit à partir d'un virus de la vaccine recombinant exprimant l'antigène MUC1 et la cytokine Interleukin-2 (IL2) humaine. Dans les cellules saines, la protéine MUC1 se trouve normalement à la surface des cellules épithéliales de nombreux types de tissus et agit pour protéger ces cellules. Dans les cellules tumorales, plusieurs modifications de la protéine MUC1 surviennent: surexpression, hypoglycosylation et changements de la localisation cellulaire. Ces changements, et le fait

que la protéine MUC1 est hautement immunogène, font de MUC1 une cible de choix pour l'immunothérapie. La stratégie consiste donc à induire l'expression de l'antigène MUC1 dans un environnement non tumoral, c'est-à-dire là où le système immunitaire est totalement fonctionnel, afin d'induire une immunité à la fois innée et adaptative.

À propos de l'étude TIME :

Les patients recrutés dans l'étude TIME sont diagnostiqués à un stade IV, le plus avancé de la maladie. TG4010 est évalué en première ligne de traitement, en combinaison avec la chimiothérapie administrée à ce stade de la maladie. L'étude TIME est randomisée (deux bras d'étude) avec la chimiothérapie plus un placebo dans le bras contrôle. La phase 2b de cette étude vise à valider le caractère prédictif du biomarqueur TrPAL pour l'efficacité du traitement chez une sous-population de patients identifiée.

À propos des cancers du poumon « non à petites cellules » :

Le cancer du poumon est une des maladies les plus répandues dans le monde avec 1,6 million de nouveaux malades par an; il est la cause majeure des décès dûs au cancer, avec environ 1,4 million de décès en 2008, selon les dernières données disponibles. Les cancers du poumon « non à petites cellules » représentent environ 80 % des cancers du poumon. Selon des statistiques récentes, un cancer du poumon a été diagnostiqué chez 287 000 personnes dans l'Union Européenne en 2008, et près de 252 000 personnes sont décédées de cette maladie en Europe. Aux Etats-Unis, le cancer du poumon représente 27% des décès dû à des cancers en 2013. Les nouveaux cas de cancer du poumon sont estimés à plus de 228 000 cas aux Etats-Unis en 2013 et plus de 159 000 décès seront imputables à cette maladie. Le cancer du poumon reste l'un des cancers avec le pronostic le plus sombre (taux de survie de 5 ans pour NSCLC de 18% aux Etats-Unis), soulignant le besoin médical important dans cette indication.

Les traitements habituels du cancer du poumon sont la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie et les traitements moléculaires ciblés. Or, seulement un tiers des patients ont des cancers dont la résection chirurgicale est possible au moment du diagnostic. Le mauvais pronostic pour les patients à un stade avancé du cancer est amélioré par les chimiothérapies palliatives à base de platine prolongeant la durée de la vie. Toutefois, les besoins de développement de nouveaux traitements pour le cancer du poumon « non à petites cellules » restent très grands, et de nouvelles approches sont nécessaires pour que l'issue de la maladie soit modifiée de manière significative.

À propos de Transgene :

Membre du groupe Institut Mérieux, Transgene (NYSE-Euronext TNG) est une société biopharmaceutique qui conçoit, développe et fabrique des produits d'immunothérapie ciblée contre les cancers et les maladies infectieuses. Ces produits utilisent des virus généralement bien tolérés par l'homme pour détruire directement ou indirectement les cellules malades.

Transgene a quatre produits au stade clinique: TG4010 dans le cancer du poumon non à petites cellules, Pexa-Vec dans le cancer du foie, TG4001 dans le cancer de l'oropharynx (en collaboration avec l'EORTC) et TG4040 dans l'hépatite C chronique. Deux de ces produits

font l'objet d'un partenariat stratégique : une option de licence exclusive avec la société suisse Novartis pour le développement et la commercialisation de TG4010 et un accord de licence avec la société américaine Jennerex, Inc. pour le développement et la commercialisation de Pexa-Vec dans certains pays. La Société dispose également de différents programmes de recherche et en développement préclinique basés sur sa technologie des vecteurs viraux.

Transgene est basée à Strasbourg et a des activités opérationnelles à Lyon, en Chine et aux États-Unis. Pour plus d'information, merci de visiter notre site internet www.transgene.fr.

Déclarations prospectives de Transgene :

Ce communiqué de presse contient des informations et/ou déclarations prospectives de Transgene concernant le développement futur de TG4010. 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. En particulier, les résultats obtenus dans la partie phase 2b de l'étude TIME ne sont pas nécessairement prédictifs des résultats ultérieurs de TG4010 ; les autorités réglementaires pourraient ne pas accepter les plans de la Société pour la partie phase 3 de TIME ; il n'y a aucune certitude que Novartis exerce son option sur TG4010. La réalisation de chacun 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. La capacité de la Société à commercialiser ses produits est soumise notamment, mais pas exclusivement, aux facteurs suivants : la reproduction chez l'homme de résultats précliniques positifs ; la réussite d'essais cliniques, la capacité à obtenir des financements et ou des partenariats pour le développement et la commercialisation des produits, et l'obtention des autorisations réglementaires de mise sur le marché.. 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

Elisabetta Castelli, Directeur des Relations Investisseurs,
+33 (0)3 88 27 91 21

Laurie Doyle, Directeur des Relations Investisseurs U.S. & Corporate Communications,
+1 (339) 832 0752

investorrelations@transgene.fr

IMAGE 7

Estelle Guillot-Tantay, +33 (0)1 53 70 74 95
Albane de la Tour d'Artaise, +33 (0)1 53 70 74 89