

Transgene annonce la présentation des données finales de survie globale de TIME, un essai de phase 2b de son produit d'immunothérapie TG4010 en cancer du poumon « non à petites cellules »

Les données présentées à la Conférence Mondiale sur le Cancer du Poumon confirment la qualité des résultats précédemment communiqués

Strasbourg, le 8 septembre 2015 – Transgene SA (NYSE-Euronext: TNG) annonce aujourd'hui la présentation orale¹ par le Dr Elisabeth Quoix lors de la 16^{ème} Conférence Mondiale sur le Cancer du Poumon à Denver (Etats-Unis), des données finales de la partie 2b de l'étude TIME avec le produit d'immunothérapie TG4010, ciblant MUC1, en cancer du poumon « non à petites cellules » (CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; en anglais 'non small cell lung cancer' - NSCLC).

Les données de survie globale (*OS : overall survival*) confirment les améliorations précédemment vues chez les patients ayant un niveau 'bas' de lymphocytes triples-positifs activés (*TrPAL*²) avant traitement, et encore plus notables chez les patients ayant à la fois un niveau bas de TrPal et des tumeurs non épidermoïdes (en anglais : 'non-squamous').

Le Dr Elisabeth Quoix, Chef du Département de Pneumologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et investigateur-coordonnateur de l'étude TIME, a déclaré : « *Le cancer du poumon reste une maladie dévastatrice et il y a un besoin urgent de nouveaux traitements. Les immunothérapies sont porteuses de grandes promesses et j'attends avec intérêt la poursuite du développement de TG4010 en combinaison avec la chimiothérapie, mais aussi avec les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, dans cette indication importante* ».

TIME est une étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo, évaluant TG4010 en combinaison avec la chimiothérapie en première ligne de traitement du CBNPC avancé (stade IV). 222 patients au total ont été inclus dans la partie phase 2b de l'étude. L'objectif principal³ de cette phase 2b était d'analyser la survie sans progression (PFS : *progression free survival*) des patients ; la survie globale (*OS : overall survival*), le taux de réponses, la durée de la réponse et la tolérance de TG4010 en combinaison avec la chimiothérapie étaient également évalués.

¹ Quoix, E. et al. « *TG4010 Immunotherapy plus Chemotherapy as First Line Treatment of Advanced NSCLC : Phase IIb Results* ». 16^{ème} Conférence Mondiale sur le Cancer du Poumon. Septembre 2015.

² TrPAL (*Triple Positive activated lymphocytes*) : niveau sanguin avant traitement des lymphocytes triple-positifs (CD16+, CD56+, CD69+). Pour ces analyses, le niveau de TrPAL a été déterminé par une approche par quartiles ; les patients dits 'niveau bas' appartenaient aux trois quartiles les plus bas.

³ L'objectif principal est basé sur une analyse bayésienne de probabilité de survie sans progression des patients de la partie phase 2b de TIME ainsi que de ceux d'une étude antérieure de phase 2 (TG410.09) en CBNPC avancé (voir communiqué de presse du 27 mai 2014).

Les données présentées montrent que les patients traités avec TG4010 ayant un niveau bas de TrPAL avant traitement présentaient des différences statistiquement significatives tant en PFS qu'en OS par comparaison au placebo. Des taux de réponses plus élevés et une durée des réponses deux fois plus longue que chez le groupe recevant le placebo ont également été observés. Ces améliorations ont été encore plus marquées dans le sous-groupe de patients ayant à la fois des tumeurs non-épidermoïdes et des niveaux bas de TrPAL. Dans cet important sous-groupe, 40 % des patients ayant reçu TG4010 et la chimiothérapie étaient toujours en vie après 24 mois, contre 19% des patients du bras contrôle. Les données-clés sont présentées ci-dessous :

Intention de traiter (ITT) Sous-groupe	Nombre total de patients (TG4010/placebo)	PFS Hazard Ratio (95% CI*) p-value	OS Hazard Ratio (95% CI*) p-value	Taux de réponses TG4010 vs. Placebo	Durée de la réponse (semaines) TG4010 vs. Placebo
TrPAL bas	147 (71/76)	0.66 (0.46-0.94) P=0.010	0.67 (0.46-0.98) p=0.018	39.4% vs. 31.6%	41.4 vs.18.7
Non-épidermoïdes	196 (98/98)	0.69 (0.51-0.94) p=0.009	0.73 (0.52-1.01) p=0.030	39.8% vs. 27.6%	40.9 vs. 18.1
Non-épidermoïdes, TrPAL bas	127 (61/66)	0.59 (0.40-0.87) P=0.003	0.59 (0.39-0.91) p=0.007	39.3% vs. 30.3%	43.1 vs. 18.1

*Intervalle de confiance

De plus, ainsi que cela a déjà été rapporté⁴, une nette activité de TG4010 a aussi été observée chez les patients qui avaient un taux bas (inférieur à 5%) de cellules tumorales exprimant PD-L1. PD-L1 (*programmed death-ligand 1*) est une protéine dont on pense qu'elle a un rôle majeur dans la suppression du système immunitaire; elle constitue une cible importante pour le traitement du cancer.

TG4010 a été bien toléré et la nature des effets secondaires dans le groupe traité avec TG4010 a été du même ordre que ceux des études de phase 2 antérieures. Les effets secondaires les plus fréquents liés à TG4010 étaient des réactions au site d'injection d'intensité faible ou modérée. A ce jour, plus de 350 patients ont été traités avec TG4010.

La poursuite du développement de TG4010 en CBNPC est en cours de préparation, en combinaison avec la chimiothérapie et avec des bloqueurs de points de contrôle immunitaires, tels que les bloqueurs anti-PD-L1 et anti-PD1.

À propos de TG4010 :

TG4010, un nouveau produit d'immunothérapie ciblant la protéine MUC1, est en cours de développement pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules) au stade métastatique. TG4010 est un vaccin thérapeutique exprimant l'antigène MUC1 et l'interleukine-2 (IL2), une cytokine qui stimule le système immunitaire. La protéine MUC1 se trouve normalement à la surface de certaines cellules de nombreux types de tissus. Dans les cellules tumorales, plusieurs modifications de MUC1 peuvent se produire, ce qui la différencie de la protéine des cellules saines. Ces modifications transforment MUC1 en un antigène tumoral très immunogène et en font une cible de choix pour l'immunothérapie des cancers. TG4010 est conçu pour aider le système immunitaire à identifier les cellules cancéreuses porteuses de l'antigène MUC1 tumoral comme cible à détruire. Outre le cancer du poumon, l'antigène MUC1

⁴ Quoix, E. et al. Results of the phase IIb part of TIME study evaluating TG4010 immunotherapy in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving first line chemotherapy. Réunion annuelle de l'ASCO 2015.

tumoral est exprimé dans d'autres tumeurs solides, dont les cancers du sein, du rein, de la prostate et le cancer colorectal.

À propos des cancers bronchiques non à petites cellules :

Le cancer du poumon est une des tumeurs les plus répandues dans le monde, avec 1,8 million de nouveaux cas par an ; il est la principale cause de décès dus au cancer, avec environ 1,6 million de décès en 2012, selon les dernières données disponibles. Les cancers bronchiques non à petites cellules représentent environ 85 % des cancers du poumon. Selon des statistiques récentes, plus de 448 000 personnes étaient atteintes de cancer du poumon dans l'Union Européenne en 2012, et plus de 388 000 personnes en sont mortes. Aux Etats-Unis, en 2014, le cancer du poumon a été responsable à lui seul de 159 000 décès (soit 27% de l'ensemble des décès dus aux cancers, bien plus que tout autre type de cancer) et le nombre de nouveaux cas de ce cancer, cette même année, a été estimé à plus de 224 000. Le cancer du poumon est l'un des cancers avec le pronostic le plus sombre (taux de survie à 5 ans de 18% aux Etats-Unis pour le cancer bronchique non à petites cellules), 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, un tiers seulement des patients ont des tumeurs opérables au moment du diagnostic. Les chimiothérapies à base de platine permettent de prolonger la durée de la survie, améliorant ainsi le pronostic pour les patients à un stade avancé du cancer. Mais le besoin de développer de nouveaux traitements pour le cancer du poumon bronchique non à petites cellules reste très grand et de nouvelles approches sont nécessaires pour que l'issue de la maladie soit modifiée de manière significative.

À propos de Transgene :

Transgene S.A. (Euronext : TNG), qui fait partie de l'Institut Mérieux, 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 vecteurs viraux pour détruire directement ou indirectement les cellules malades. Transgene a deux produits principaux en développement clinique : TG4010 dans le cancer bronchique non à petites cellules et Pexa-Vec dans le cancer du foie. La Société a également plusieurs autres programmes en recherche et en développement préclinique et clinique. 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.

Le projet TG4010 participe au programme ADNA (*Advanced Diagnostics for New Therapeutics Approaches*) dédié à la médecine personnalisée, coordonné par l'Institut Mérieux et bénéficiant en partie d'un financement public de la BPI.

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 le développement futur de TG4010 ; la Société pourrait ne pas trouver de partenaire pour TG4010 en temps utile et avec des conditions satisfaisantes. 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

Relations Médias :

IMAGE 7

Estelle Guillot-Tantay

+33 (0)1 53 70 74 95

egt@image7.fr

Laurence Heilbronn

+33 (0)1 53 70 74 64

lheilbronn@image7.fr