

Paris et Toulouse, le 27 janvier 2016

RÉSULTATS INITIAUX À 12 MOIS DE L'ESSAI DE PHASE 2 DE GTL001, LE CANDIDAT IMMUNOTHÉRAPEUTIQUE HPV DE GENTICEL

- ▶ À 12 mois, le critère principal de clairance virale n'est pas atteint dans la population totale de l'étude
- ▶ Une différence statistiquement significative est atteinte dans 2 sous-groupes clé prédéfinis
- ▶ Le DSMB a recommandé la poursuite de l'étude sans modification du protocole
- ▶ À 18 mois, les données de clairance virale, attendues au 3^{ème} trimestre 2016, seront déterminantes pour la préparation du programme de phase 3

Genticel (Euronext Paris & Bruxelles : FR00011790542 – GTCL), société française de biotechnologie, qui développe des immunothérapies innovantes pour prévenir les cancers induits par le virus du papillome humain (HPV), annonce ce jour les premiers résultats de l'essai de phase 2, une étude randomisée, avec placebo, conduite en double aveugle, de son candidat immunothérapeutique HPV, destiné à éliminer les infections HPV 16 et/ou 18. Malgré l'absence de différence statistiquement significative de la clairance virale à 12 mois entre le groupe traité et le groupe placebo dans la population totale de l'étude, cette différence est significative dans 2 sous-groupes prédéfinis, à savoir celui des patientes avec une cytologie normale et celui des patientes âgées de moins de 30 ans. Des données de clairance virale statistiquement significatives à 18 mois dans la population totale de l'étude seront déterminantes pour débiter la préparation de la phase 3. Ces données seront communiquées au troisième trimestre 2016. Le comité indépendant de surveillance et de suivi de l'essai (DSMB) réuni le 26 janvier dernier, a par ailleurs recommandé la poursuite de l'étude sans modification du protocole et le recueil des données supplémentaires en termes de clairance virale et de sécurité à long terme.

« L'objectif clinique d'une immunothérapie HPV est d'induire une réponse immunitaire de longue durée pour éliminer l'infection et prévenir la progression vers des lésions cervicales de haut grade et le cancer » a déclaré Margaret Stanley, Professeur de l'Université de Cambridge, Royaume-Uni, experte en immunologie HPV et conseillère de Genticel. « Il a été noté avec d'autres thérapies expérimentales ou onco-immunes, comme l'immunothérapie autologue Sipuleucel, qu'un effet clinique est observé après une période de latence significative. J'attends donc avec intérêt les prochaines données de clairance virale à 18 mois ».

239 patientes ont été recrutées (dont 232 évaluable pour le critère principal) dans cette étude de 24 mois qui évalue l'efficacité de GTL001 plus imiquimod pour éliminer les infections HPV 16 et 18 par rapport au placebo auprès de femmes âgées de 25 à 50 ans avec une cytologie normale (NILM), LSIL et ASCUS¹, les cytologies CIN2 +¹ étant exclues par colposcopie / histologie. De nombreuses études indiquent une clairance virale naturelle de 40 à 50% à 12 mois chez les femmes HPV 16/18 positives. L'analyse intermédiaire à 12 mois suivant la dernière injection ne montre pas de différence statistique entre le groupe placebo et le groupe traité. Cependant, il y a une séparation nette entre le groupe traité et le groupe placebo dans 2 sous-populations définies de manière prospective, les femmes avec une cytologie normale et celles âgées de moins de 30 ans. Les données sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Clairance virale à 12 mois	GTL001	Placebo	
	<i>n</i> = 117	<i>n</i> = 116	
Critère principal (population globale)	57 (48,7%)	46 (39,7%)	<i>p</i> =0,110
	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 30	
Cytologie normale au départ	20 (62,5%)	12 (38,7%)	<i>P</i>=0,018
	<i>n</i> = 29	<i>n</i> = 28	
< Inférieur à 30 ans	17 (58,6%)	9 (32,1%)	<i>P</i>=0,049

Ces résultats semblent indiquer clairement l'efficacité de la technologie de délivrance d'antigènes de Genticel dans ces 2 sous-populations de patients.

Bien que les femmes HPV positives présentant une cytologie normale ne constituent que 25% de l'effectif de l'étude, elles représentent plus de 70% des femmes infectées par HPV 16/18 dans la population générale². Ces résultats sont conformes à ceux de l'étude de phase 1 de GTL001, dans laquelle la population de l'étude comprenait exclusivement des femmes avec une cytologie normale (NILM).

En outre, il a été observé que le temps nécessaire pour éliminer l'infection est plus long chez les femmes ayant une cytologie cervicale anormale que chez celles présentant une cytologie normale^{3,4}. Il a aussi été montré que des charges virales élevées au départ sont associées avec une durée nécessaire à une clairance virale complète plus longue⁵. Du fait que les cytologies anormales, qui représentent plus de 70% de la population de l'étude de phase 2 de GTL001, sont habituellement associées avec une charge virale plus élevée, on peut s'attendre à ce que la clairance virale prenne plus de temps dans cette population.

Les données de clairance virale de GTL001 à 18 mois pourraient ainsi démontrer un effet thérapeutique sur la population totale statistiquement significatif au-delà de 12 mois. L'étude de phase 2 continue de recueillir des données supplémentaires qui seront communiquées à 18 puis 24 mois.

« L'analyse des données à 12 mois montre une réelle séparation entre les taux de clairance virale dans 2 sous-populations clés et justifie la perspective d'obtenir une clairance virale supérieure dans le groupe traité à 18 mois », déclare Benedikt Timmerman, Président du Directoire de Genticel. « Nous sommes impatients de voir l'évolution de l'essai et d'analyser ces données supplémentaires. »

M. Timmerman conclut : « Avec 21,7 M€ de trésorerie fin 2015, Genticel possède suffisamment de ressources financières pour poursuivre cette étude d'une durée complète de 24 mois. ».

Durant cet essai de phase 2, GTL001 a été généralement sûr et bien toléré avec les réactions locales transitoires prévues représentant les effets indésirables les plus courants. Aucun signal de sécurité inattendu n'a été observé dans l'étude.

¹ NILM: Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy - ASCUS: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance - LSIL: Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion – CIN: Cervical Intraepithelial Neoplasia, de 1 to 3 en ordre croissant de sévérité.

² Wright et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol* 2015; 136; 189-197

³ Bulkmand NW et al. High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer* 2007; 96: 1419-1424.

⁴ Xi LF et al. Human Papillomavirus (HPV) Type 16 and Type 18 DNA Loads at Baseline and Persistence of Type-Specific Infection during a 2-Year Follow-Up. *J Infect Dis* 2009; 200:1789-1797.

⁵ Muñoz N et al. Persistence of HPV infection and risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of Colombian women. *Br J Cancer* 2009; 100:1184-1190.

À propos de l'étude de phase 2 (RHEIA-VAC) de GTL001

L'essai de phase 2 est une étude en cours randomisée, avec placebo, conduite en double aveugle, dont 239 patientes HPV 16/18 ont été recrutées sur 39 sites expérimentaux dans sept pays d'Europe occidentale. Cet essai consiste à traiter d'un côté 117 patientes et d'un autre côté en placebo 116 patientes. Un total de 232 patientes participe aux résultats d'évaluation en termes d'efficacité.

Les patientes recrutées sont HPV 16/18 positives avec une cytologie normale (MTIN), LSIL et ASCUS. Les patientes atteintes de lésions CIN2+ ont été exclues par colposcopie / histologie. Toutes les patientes ont reçu soit 2 injections inter-cutanées de 600 µg de GTL001, soit 2 injections inter-cutanées de placebo à 6 semaines d'intervalle, et, dans les deux cas, avec 2 applications de crème imiquimod à 5%, 15 minutes et 24 heures après chaque injection de vaccin ou de placebo. Les patientes des deux groupes ayant reçu la dose complète de vaccin ou de placebo ont été évaluées pour la clairance virale à 12 mois, le critère d'évaluation principal, et également en critères d'évaluation secondaires, dont l'entretien de la clairance virale et la progression de CIN2+.

La clairance virale est évaluée en utilisant un type de dosage HPV PCR spécifique, sensible et quantitatif. Toutes les patientes de l'essai continuent à être suivies en termes de sécurité à 18 et 24 mois et en termes d'efficacité à 15, 18 et 24 mois après leur deuxième injection. Des données supplémentaires, y compris l'entretien de la clairance virale, la dynamique de la charge virale, et la progression de CIN2+ seront évaluées. Les détails de l'étude supplémentaires sont disponibles à <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01957878>

À propos de Genticel

Genticel est une société française de biotechnologie, qui développe des immunothérapies innovantes pour prévenir les infections et le cancer. Chaque année, sur les 300 millions de femmes dans le monde aujourd'hui porteuses du virus HPV, 500 000 seront atteintes d'un cancer du col de l'utérus et

275 000 en mourront. 70% des cancers du col de l'utérus sont causés par 2 souches HPV. Genticiel se propose de les éliminer à un stade précoce avec GTL001, son premier candidat immunothérapeutique.

La plate-forme polyvalente de Genticiel, Vaxiclase, est idéalement adaptée pour la mise au point d'immunothérapies contre de multiples pathologies infectieuses ou cancéreuses. Un deuxième candidat immunothérapeutique multivalent HPV (GTL002), ciblant les 6 souches HPV les plus pertinentes en termes d'épidémiologie mondiale, a été mis au point à partir de cette plate-forme. Il est actuellement en développement préclinique. La polyvalence de la plate-forme technologique, Vaxiclase, suscite également l'intérêt de l'industrie pharmaceutique, illustré par l'accord que Genticiel a conclu en 2015 avec le Serum Institute of India Ltd. (SIIIL), le plus important producteur de doses de vaccins au monde. Ce partenariat, qui prévoit 57 M\$ de revenus pour Genticiel avant redevances sur chiffre d'affaires, permettra à SIIIL de mettre au point des vaccins acellulaires et multivalents contre des maladies infectieuses, notamment la coqueluche. Un deuxième candidat immunothérapeutique multivalent HPV (GTL002), ciblant les 6 souches HPV les plus pertinentes en termes d'épidémiologie mondiale, a été mis au point à partir de cette plate-forme. Il est actuellement en développement préclinique.

Plus d'informations sur www.genticiel.com



Note de mise en garde

Le présent communiqué et les informations qu'il contient ne constituent ni une offre de vente ou de souscription, ni la sollicitation d'un ordre d'achat ou de souscription des actions Genticiel dans un quelconque pays. Ce communiqué de presse peut contenir des déclarations prospectives de la société relatives à ses objectifs. Ces déclarations prospectives reposent sur les estimations et anticipations actuelles des dirigeants de la société et sont soumises à des facteurs de risques et incertitudes tels que la capacité de la société à mettre en œuvre sa stratégie, le rythme de développement du marché concerné, l'évolution des technologies et de l'environnement concurrentiel, l'évolution de la réglementation, les risques cliniques ou industriels et tous les risques liés à la gestion de la croissance de la société. Les objectifs de la société mentionnés dans le présent communiqué pourraient ne pas être atteints en raison de ces éléments ou d'autres facteurs de risques et d'incertitude. Aucune garantie ne peut être donnée quant à la réalisation de ces déclarations prospectives qui sont soumises à des risques tels que, notamment, ceux décrits dans son [document de référence](#) enregistré auprès de l'Autorité des marchés financiers le 1^{er} avril 2015 sous le numéro N° R.15-015, et aux changements des conditions économiques, des marchés financiers ou des marchés sur lesquels Genticiel est présent. Les produits de Genticiel sont à ce jour utilisés exclusivement dans le cadre d'essais cliniques. Ils ne sont pas disponibles en dehors de ces essais ou à la vente.

GENTICEL	INVESTISSEURS	MEDIAS
Valérie Leroy Relations Investisseurs & Communication Corporate +33 6 33 34 37 30 investors@genticiel.com	US - Life Sci Advisors Brian Ritchie +1 212 915 2577 britchie@lifesciadvisors.com Europe - ACTUS Corinne Puissant +33 1 53 67 36 77 cpuissant@actus.fr	ALIZE RP Caroline Carmagnol & Florence Portejoie +33 6 64 18 99 59 / +33 6 47 38 90 04 genticiel@alizerp.fr