

Communiqué de presse

TxCell confie à Lentigen Technology, Inc. la fabrication du vecteur lentiviral de son premier programme CAR-Treg ciblant le rejet de greffe

Entrée en clinique de la nouvelle technologie de TxCell toujours prévue d'ici fin 2018

Valbonne, France, le 19 juin 2017 à 17h45 CEST – TxCell SA (FR0010127662 – TXCL), société de biotechnologies qui développe des immunothérapies cellulaires personnalisées innovantes à partir de cellules T régulatrices (Treg) pour le traitement des maladies inflammatoires et auto-immunes sévères et des rejets de greffe, annonce aujourd'hui la signature d'un accord stratégique avec Lentigen Technology, Inc. (LTI), une filiale détenue à 100% par Miltenyi Biotec GmbH. Selon les termes de cet accord, TxCell a sélectionné LTI en tant que *Contract Manufacturing Organization* (CMO) pour la production, dans des conditions conformes aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), de son vecteur lentiviral pour le CAR HLA-A2. Ce vecteur sera utilisé pour fabriquer les CAR-Tregs de TxCell ciblant la prévention du rejet de greffe.

Le programme CAR-Treg le plus avancé de TxCell cible la prévention du rejet chronique après une greffe d'organe, un important besoin médical non satisfait. Il devrait entrer en clinique d'ici la fin de l'année 2018 avec le démarrage d'une première étude clinique dans le cadre de la transplantation d'organes solides (poumon et/ou rein). L'objectif de cette première étude sera d'évaluer le profil de toxicité du candidat-médicament CAR-Treg HLA-A2 sélectionné et d'obtenir une première évaluation de l'effet du CAR-Treg sur le contrôle des principaux marqueurs d'inflammation et sur l'induction de tolérance. Le rejet de greffe reste l'un des principaux défis liés à la transplantation. En 2014, le marché mondial des immunosuppresseurs utilisés en transplantation était estimé à 5,1 milliards de dollars¹.

Conformément aux termes de l'accord annoncé ce jour, Lentigen, une société du groupe Miltenyi Biotec, sera responsable de la production en conditions BPF, des lots cliniques de vecteurs lentiviraux du CAR HLA-A2. Avant cela, LTI produira de plus petites quantités de vecteurs lentiviraux du CAR HLA-A2 pour les études précliniques nécessaires au dépôt d'un dossier d'entrée en clinique. Ces études précliniques seront menées avec le CAR-Treg humanisé sélectionné pour entrer en clinique.

TxCell est également en train de sélectionner un deuxième prestataire externe de type CMO pour la fabrication du produit pharmaceutique de thérapie cellulaire. Les équipes de TxCell développent en interne un procédé propriétaire de fabrication de cellules CAR-Treg et prévoient de démarrer le transfert de technologie à la CMO de thérapie cellulaire sélectionnée d'ici la fin de l'année 2017. LTI se chargera alors de fournir le CAR HLA-A2 à la CMO de thérapie

¹ Organ Transplant Immunosuppressant Drugs Market, Transparency Market Research 2015

cellulaire, en vue de la fabrication des cellules CAR-Treg HLA-A2 qui seront utilisées dans la première étude clinique.

« Au cours des 12 derniers mois, les équipes de TxCell ont réalisé des progrès significatifs dans la mise au point d'un procédé de fabrication pour nos produits CAR-Treg. A cet égard, le développement en conditions BPF du vecteur viral ad hoc est une étape majeure, » déclare Stéphane Boissel, Directeur Général de TxCell. *« L'expertise de Lentigen dans la production de vecteurs lentiviraux BPF pour l'industrie pharmaceutique et biopharmaceutique est largement reconnue. Cet accord stratégique permet à TxCell de s'assurer que sa première étude clinique avec un CAR-Treg pourra démarrer d'ici fin 2018 comme précédemment annoncé. Les CAR-Tregs n'ont pas encore été testés en clinique et TxCell est impatient d'initier ce domaine prometteur. Notre objectif est d'obtenir d'ici 2020 une preuve de concept clinique pour notre plateforme CAR-Treg, qui a le potentiel d'être utilisée dans de nombreuses applications thérapeutiques au-delà de la transplantation, notamment dans les maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques sévères. »*

« Les vecteurs lentiviraux forment une composante majeure du procédé de fabrication des cellules CAR-T. Leur intégration au sein des flux de production de cellules ex vivo sans majoration des coûts de production est très importante pour assurer le succès commercial de ce type de produits. A cet effet, nous avons développé un procédé de fabrication de vecteurs lentiviraux à grande échelle en bioréacteur, en suspension et à l'aide d'un milieu de culture sans sérum, chimiquement défini, » ajoute Boro Dropulic, Directeur Général et Directeur Scientifique de Lentigen Technology, Inc. *« Nous sommes ravis de soutenir TxCell en fabriquant des vecteurs lentiviraux pour leur essai clinique avec un CAR-Treg et de participer ainsi à l'entrée dans la pratique clinique de son approche innovante d'immunothérapie cellulaire. »*

À propos de Lentigen Technology, Inc.

Lentigen Technology, Inc. (LTI ; Gaithersburg, Maryland, États-Unis) est une filiale à 100% de Miltenyi Biotec GmbH. LTI est un leader dans la conception, la construction et la fabrication de vecteurs lentiviraux pour une utilisation en clinique. En tant que membre du groupe Miltenyi Biotec, pionnier dans le développement de flux de production, de technologies et d'outils innovants pour les applications cliniques de la thérapie génique et cellulaire, LTI s'engage à aider ses clients à passer de la recherche translationnelle aux essais cliniques puis à la commercialisation. LTI complète ainsi le vaste portefeuille de plateformes et de technologies de haute qualité, conformes aux exigences BPF et utilisant des technologies de pointes de Miltenyi. Les installations BPF de Miltenyi aux États-Unis et en Allemagne répondent à la fois aux exigences de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine et de l'Agence Européenne des Médicament (EMA) pour les bonnes pratiques de fabrication actuelles (cGMP). Pour plus d'informations sur Miltenyi Biotec ou Lentigen, veuillez consulter www.miltenyibiotec.com ou www.lentigen.com.

A propos du programme transplantation de TxCell

Le programme CAR-Treg ciblant la transplantation d'organes solides (également appelé ENTX#SOT) est à ce jour le programme CAR-Treg le plus avancé de TxCell. De nouvelles données précliniques de preuve-de-concept sont attendues en 2017 dans le cadre de la sélection du candidat CAR-Treg HLA-A2 humanisé optimisé qui entrera en clinique. La Société

prévoit de démarrer une première étude clinique d'ici la fin de l'année 2018 avec ce programme.

L'objet de ce programme est d'introduire par génie génétique un récepteur à l'antigène chimérique (*Chimeric Antigen Receptor*, CAR) spécifique d'HLA-A2 dans des cellules T régulatrices (Tregs). HLA-A2 est l'une des formes du système d'histocompatibilité HLA. En transplantation, l'incompatibilité entre les systèmes HLA du donneur et du receveur est l'une des principales causes du rejet de greffe. Les cellules CAR-Treg HLA-A2 sont conçues pour reconnaître spécifiquement le greffon HLA-A2+ et pour conduire à une réduction de l'inflammation ainsi qu'à une induction de tolérance immunitaire de manière locale et spécifique, réduisant ainsi le phénomène de rejet de greffe.

TxCell collabore avec deux partenaires académiques de premier plan pour ce programme, l'Université de Colombie-Britannique (UBC) à Vancouver, au Canada (voir le communiqué de presse TxCell daté du 19 octobre 2016) et le Centre pour la Recherche en Transplantation et en Immunologie (CRTI) à Nantes, France (voir le communiqué de presse TxCell daté du 2 mai 2017). Ces collaborations explorent deux sous-types différents de cellules Treg, les Tregs CD4+ et les Tregs CD8+, respectivement.

A propos de la transplantation d'organes

La transplantation d'organes solides consiste à déplacer un organe (greffon) d'un organisme (donneur) à un autre organisme (receveur ou hôte), en remplacement de l'organe endommagé ou absent chez le receveur. Plus de 30 000 transplantations d'organes ont été réalisées aux États-Unis en 2015², et plus de 31 000 en Europe en 2013³.

Le rejet de greffe est l'un des défis majeurs de la transplantation. Afin d'éviter un tel rejet, les médecins visent une compatibilité donneur-receveur optimale et utilisent des immunosuppresseurs. En 2014, le marché mondial des immunosuppresseurs utilisés pour la transplantation a été estimé à 5,1 milliards de dollars⁴. Aux États-Unis, il faut compter entre 10 000 et 14 000 dollars par patient et par an en moyenne pour couvrir le coût des immunosuppresseurs par voie orale (et autres médicaments sur ordonnance) pris sur le long terme pour maintenir une tolérance immunitaire. Ce coût peut même dépasser 2 500 dollars par mois pour certains patients⁵.

À propos de TxCell – www.txcell.com

TxCell est une société de biotechnologies qui développe des plateformes d'immunothérapies cellulaires T personnalisées innovantes pour le traitement de maladies inflammatoires et auto-immunes sévères présentant un fort besoin médical non satisfait. TxCell cible différentes maladies auto-immunes (liées aux cellules T ou aux cellules B), dont la maladie de Crohn, le lupus rénal, la pemphigoïde bulleuse et la sclérose en plaques, ainsi que les rejets de greffe.

TxCell est la seule société de thérapie cellulaire au stade clinique qui soit focalisée exclusivement sur les lymphocytes T régulateurs (Tregs). Les Tregs sont une population

² US Department of Health & Human Services. 'More than 30,000 transplants performed annually for first time in United States' January 9, 2016.

³ European Commission, Journalist workshop on organ donation and transplantation, November 26, 2014.

⁴ Organ Transplant Immunosuppressant Drugs Market, Transparency Market Research 2015

⁵ James A, Mannon RB. The Cost of Transplant Immunosuppressant Therapy: Is This Sustainable? *Curr. Transplant. Rep.* 2015, 2(2):113-121.

cellulaire récemment découverte et dont les propriétés anti-inflammatoires sont désormais établies. Contrairement aux approches classiques basées sur des Tregs polyclonaux non-spécifiques, TxCell ne développe que des Tregs spécifiques d'antigène. Cette spécificité antigénique peut provenir soit de modifications par génie génétique pour ajouter un récepteur dit chimérique (CAR), soit du récepteur des cellules T (TCR) naturellement présent à la surface des Treg. TxCell développe ainsi deux plateformes technologiques, ENTrIA, composée de cellules Treg modifiées par génie génétique, et ASTrIA, composée de cellules Tregs non-modifiées, naturellement spécifiques d'antigène.

Basée à Sophia-Antipolis, TxCell est cotée sur le marché réglementé d'Euronext à Paris et compte actuellement 46 collaborateurs.

Prochains évènements

Conférences financières et sectorielles

19-22 juin	BIO International Convention	San Diego (US)
28-29 juin	European MidCap Event 'Spring'	Paris (FR)

Contacts

TxCell

Caroline Courme
IR & Communication Director
Tel: +33(0) 4 97 21 83 00
caroline.courme@txcell.com

Image Box – Relations Presse

Neil Hunter / Michelle Boxall
Tel: +44(0) 20 8943 4685
neil.hunter@imageboxpr.co.uk
michelle.boxall@imageboxpr.co.uk

NewCap – Relations

Investisseurs
Julien Perez / Pierre Laurent
Tel: +33 (0)1 44 71 98 52
txcell@newcap.eu

Déclarations prospectives

Ce communiqué contient des déclarations prospectives. Ces déclarations ne constituent pas des faits historiques. Ces déclarations comprennent des projections et des estimations ainsi que les hypothèses sur lesquelles celles-ci reposent, des déclarations portant sur des projets, des objectifs, des intentions et des attentes concernant des résultats financiers, des événements, des opérations, des services futurs, le développement de produits et leur potentiel ou les performances futures.

Ces déclarations prospectives peuvent souvent être identifiées par les mots « s'attendre à », « anticiper », « croire », « avoir l'intention de », « estimer » ou « planifier », ainsi que par d'autres termes similaires. Bien que la direction de TxCell estime que ces déclarations prospectives sont raisonnables, les investisseurs sont alertés sur le fait que ces déclarations prospectives sont soumises à de nombreux risques et incertitudes, difficilement prévisibles et généralement en dehors du contrôle de TxCell qui peuvent impliquer que les résultats et événements effectifs réalisés diffèrent significativement de ceux qui sont exprimés, induits ou prévus dans les informations et déclarations prospectives. Ces risques et incertitudes comprennent notamment les incertitudes inhérentes aux développements des produits de la Société, qui pourraient ne pas aboutir, ou à la délivrance par les autorités compétentes des autorisations de mise sur le marché ou plus généralement tous facteurs qui peuvent affecter la capacité de commercialisation des produits développés par TxCell ainsi que ceux qui sont développés ou identifiés dans les documents publics déposés par TxCell auprès de l'Autorité des marchés financiers y compris ceux énumérés dans le chapitre 4 « Facteurs de risque » du document de référence 2016 de TxCell qui a été enregistré auprès de l'Autorité des marchés financiers (AMF) le 26 avril 2017 sous le numéro R.17-024. TxCell ne prend aucun engagement de mettre à jour les informations et déclarations prospectives sous réserve de la réglementation applicable notamment les articles 223-1 et suivants du règlement général de l'Autorité des marchés financiers.