

Transgene – Résultats positifs de l'essai clinique de Phase 1 de TG1050 dans l'hépatite B chronique présentés à l'AASLD Liver Meeting 2018

- **Atteinte du critère d'évaluation principal** : bonne tolérance de TG1050 établie en dose unique et en doses multiples chez des patients atteints d'une infection chronique au virus de l'hépatite B (VHB) sous traitement antiviral standard (NUC)
- **TG1050 induit une réponse immunitaire T**, spécifique des 3 antigènes du VHB codés dans le produit, confirmant ainsi son mécanisme d'action
- Les nouvelles données précliniques mettent clairement en évidence l'intérêt d'évaluer **TG1050 en combinaison avec des antiviraux ou des immunomodulateurs**

Strasbourg, France, le 12 novembre 2018, 7 h 30 – Transgene (Euronext Paris : TNG), société de biotechnologie qui conçoit et développe des immunothérapies reposant sur des vecteurs viraux, annoncent les résultats détaillés de l'essai de Phase 1 évaluant la tolérance et l'immunogénicité de TG1050 chez des patients atteints d'hépatite B chronique. Les données ont été présentées lors de la réunion annuelle de l'AASLD (Association américaine pour l'étude des maladies du foie) par le professeur Fabien Zoulim, chef du service d'hépatologie et de gastroentérologie de l'hôpital de la Croix-Rousse (Lyon). TG1050 est un vaccin thérapeutique basé sur un vecteur viral exprimant 3 antigènes du VHB.

Safety and Immunogenicity of Single and Multiple Injections of the Therapeutic Vaccine TG1050 in NUC-Suppressed Chronic Hepatitis B (CHB) Patients: Unblinded Analysis of a Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 1b Study - Tolérance et immunogénicité d'injections uniques et multiples du vaccin thérapeutique TG1050 chez des patients atteints d'hépatite B chronique sous traitement par analogues de nucléosides (NUC) et à charge virale contrôlée : Analyse après levée d'aveugle d'un essai de Phase 1b en double aveugle et contrôlé par placebo (Numéro de l'abstract: 426)

- **Atteinte du critère d'évaluation principal** : bonne tolérance de TG1050 établie en dose unique (single dose, SD) et en doses multiples (multiple dose, MD) chez des patients atteints d'hépatite B chronique sous traitement antiviral standard (NUC).
- **TG1050 induit des réponses immunitaires cellulaires T dans les cohortes SD et MD** ; elles sont dirigées contre les antigènes codés dans le vaccin (Core, Polymérase et Env). Ces réponses ont principalement été observées aux deux doses les plus élevées (10^{10} et 10^{11} vp) et chez les patients présentant une pré-immunité anti-Adenovirus 5 faible ou inexistante. **La dose intermédiaire (10^{10} vp) s'est avérée généralement immunogène (~70 % des patients).**

Transgene a également présenté de nouvelles données précliniques encourageantes. Elles montrent une **optimisation de l'activité antivirale de TG1050** en combinaison avec des antiviraux ou des immunomodulateurs dans des modèles murins exprimant le VHB de façon chronique.

Investigational treatment combining TG1050, an HBV-specific immunotherapeutic, with direct acting antivirals or immunomodulators, improves sustained antiviral effects and immune responses in HBV-persistent mice - Un traitement expérimental combinant TG1050, une immunothérapie spécifique du VHB, avec des antiviraux ou des immunomodulateurs à action directe augmente dans le temps les effets antiviraux et des réponses immunitaires anti-VHB dans un modèle de souris exprimant le VHB de façon persistante - Numéro de l'abstract : 438

- **Des effets antiviraux durables** sont observés lorsque que TG1050 est associé soit à des antiviraux, soit à des immunomodulateurs à action directe.
- Trois classes de molécules (siRNA, agoniste de TLR9 et inhibiteur de cellules myéloïdes suppressives – MDSC) ont permis une amélioration de l'effet antiviral de TG1050, conduisant dans certains cas des **niveaux indétectables d'antigènes circulants HBsAg**.
- Ces résultats sont en ligne avec le consensus actuel, à savoir qu'une combinaison de thérapies est nécessaire pour atteindre un traitement fonctionnel des patients atteints d'hépatite B chronique.
- **Ces données sont en faveur d'une évaluation clinique de TG1050 en combinaison avec d'autres molécules, qu'elles soient ou non spécifiques au VHB.**

« Ces résultats confirment l'excellent profil de sécurité de TG1050 », commente le **Professeur Fabien Zoulim, MD, Ph. D, investigateur principal de l'essai**. « Il faut souligner que TG1050 induit aussi une réponse immunitaire cellulaire spécifique du VHB chez des patients dont la charge virale est contrôlée, y compris dans un sous-groupe de patients présentant une pré-immunité contre le vecteur viral. La détection de réponses dirigées contre la protéine Env est très encourageante dans un contexte de forte tolérance de cet antigène. L'hépatite B chronique reste un besoin médical important et insatisfait. L'ensemble des nouvelles données précliniques confirme aussi que TG1050 est une option thérapeutique intéressante, qui mérite d'être explorée en clinique, surtout en combinaison. »

Les deux « abstracts » sont publiés dans *Hepatology* et peuvent être téléchargés sur le site internet de l'[AASLD](http://www.aasld.org). Les posters sont également accessibles sur le site internet de Transgene : www.transgene.fr.

Contacts

Transgene

Lucie Larguier
 Directeur Communication Corporate
 & Relations Investisseurs
 +33 (0)3 88 27 91 04
investorrelations@transgene.fr

Relations Médias

IMAGE 7
 Claire Doligez/Laurence Heilbronn
 +33 (0)1 53 70 74 48
cdoligez@image7.fr

À propos de TG1050

Conçu et développé par Transgene, TG1050 est un candidat produit d'immunothérapie ciblée pour le traitement de l'hépatite B chronique, basé sur un vecteur viral exprimant 3 antigènes du VHB (POL, CORE, ENV). L'essai clinique de Phase 1/1b, le premier chez l'homme, a montré la capacité de TG1050 à casser la tolérance immunologique des patients infectés chroniquement par le VHB.

Des résultats précliniques avaient montré la capacité de TG1050 à induire des réponses cellulaires T spécifiques du VHB, robustes, larges et soutenues dans le temps, présentant des caractéristiques similaires à celles observées chez des patients ayant éliminé l'infection. Des effets antiviraux de TG1050 ont également été montrés^{1 2}.

La technologie de TG1050 est également développée en Grande Chine par Tasly Biopharmaceuticals Co., Ltd.

Toutes les publications sur TG1050 sont accessibles sur www.transgene.fr dans la rubrique Portefeuille>Publications.

À propos de l'essai clinique que Phase 1b évaluant TG1050

TG1050 a été évalué dans un essai clinique international de Phase 1/1b chez des patients atteints d'une infection chronique au VHB sous traitement antiviral standard. Cet essai multicentrique, randomisé en double aveugle contre placebo avait pour objectifs principaux l'évaluation de la sécurité et de la tolérance de TG1050, en dose unique et en doses multiples, ainsi que la détermination de la dose et des modalités d'administration de TG1050 pour la suite du développement du produit. L'activité antivirale de TG1050 et les réponses immunitaires induites étaient des objectifs secondaires.

¹ Gut. 2015; TG1050, an immunotherapeutic to treat chronic hepatitis B, induces robust T cells and exerts an antiviral effect in HBV-persistent mice. Martin P et al., 2015 Dec, 64(12):1961-71. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308041

² Hum Vaccin Immunother. 2018; A meta-analysis of the antiviral activity of the HBV-specific immunotherapeutic TG1050 confirms its value over a wide range of HBsAg levels in a persistent HBV pre-clinical model, Kratzer R. et al., 2018 Jun 3; 14(6):1417-1422.

48 patients ont été inclus (Europe et Amérique du Nord), randomisés 1:1:1 à travers 3 niveaux de doses de 10^9 , 10^{10} , 10^{11} particules virales (vp) puis 3:1 pour chaque niveau de dose versus placebo. La cohorte de patients ayant reçu une injection unique en sous-cutané (sc) a compté 12 patients. 36 patients ont été inclus dans la cohorte ayant reçu 3 injections sc hebdomadaires. Au moment de leur inclusion, les patients avaient des niveaux indétectables d'ADN du VHB et étaient traités par analogues de nucléosides (NUC) depuis au moins 2 ans.

À propos de l'hépatite B chronique

L'hépatite B est une infection du foie potentiellement mortelle causée par le virus VHB (virus de l'hépatite B). Non traitée, cette infection chronique peut exposer les malades à un risque élevé de cirrhose et de cancer du foie mortels. Selon des données récentes, 200 000 patients sont traités pour une hépatite B chronique aux États-Unis, en Allemagne, en France, en Italie, en Espagne et au Royaume-Uni, et 100 000 au Japon. Le marché chinois éligible représente 500 000 patients (Sources : ECDC- Incidence of Hepatitis B, Decision Resources : expert opinions). Ces chiffres devraient augmenter en raison de l'amélioration du taux de diagnostic et donc de traitement dans les années à venir. Les traitements antiviraux disponibles actuellement permettent aux patients de contrôler leur maladie, mais ne les guérissent pas. Les patients vivant dans les pays développés sont traités sur une durée moyenne de quinze ans et souvent à vie. Il est urgent de développer de nouvelles approches thérapeutiques pour améliorer le taux de guérison et répondre à ce besoin médical.

À propos de Transgene

Transgene (Euronext : TNG) est une société de biotechnologie qui conçoit et développe des produits d'immunothérapie contre les cancers et les maladies infectieuses. Ces produits utilisent des vecteurs viraux pour détruire directement ou indirectement les cellules infectées ou cancéreuses.

Les principaux produits en développement clinique de Transgene sont : TG4010, un vaccin thérapeutique contre le cancer du poumon non à petites cellules, Pexa-Vec, un virus oncolytique contre le cancer du foie et TG4001, un vaccin thérapeutique contre les cancers HPV positifs. La Société a également plusieurs autres programmes en développement clinique, dont TG1050 (hépatite B chronique) et TG6002 (tumeurs solides).

Avec sa plateforme Invir.IO™, Transgene capitalise sur son expertise en ingénierie des vecteurs viraux pour concevoir une nouvelle génération de virus oncolytiques multifonctionnels.

myvac™, une immunothérapie individualisée basée sur un vecteur viral (MVA) intégrant des néoantigènes, vient compléter ce portefeuille de recherche innovant.

Plus d'informations sur www.transgene.fr.

Suivez-nous sur Twitter : [@TransgeneSA](https://twitter.com/TransgeneSA)

Déclarations prospectives

Ce communiqué de presse contient des informations et/ou déclarations prospectives pouvant 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. Il n'existe aucune garantie (i) que les résultats des travaux précliniques et des essais cliniques antérieurs soient prédictifs des résultats des essais cliniques actuellement en cours, (ii) que les autorisations réglementaires portant sur les thérapies de Transgene seront obtenues ou (iii) que la Société trouvera des partenaires pour développer et commercialiser ses thérapies dans des délais raisonnables et dans des conditions satisfaisantes. La survenue 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.

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 rubrique « 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).

Les déclarations prospectives ne sont valables qu'à la date du présent document et Transgene ne s'engage pas à mettre à jour ces déclarations prospectives, même si de nouvelles informations devaient être disponibles à l'avenir.