

## Transgene annonce des résultats de l'essai clinique évaluant TG4001 en combinaison avec avelumab dans les cancers HPV-positifs au stade avancé

- ✓ L'essai exploratoire de Phase 1b/2, mené auprès d'un groupe hétérogène de patients atteints d'un cancer HPV16-positif métastatique et/ou récidivant après une à trois lignes de chimiothérapie, montre l'activité clinique prometteuse de la combinaison thérapeutique.
- ✓ Le suivi des patients se poursuit et les analyses translationnelles sont en cours.
- ✓ Les résultats détaillés seront présentés lors d'une conférence scientifique à venir.
- ✓ Transgene a l'intention de poursuivre le développement clinique de TG4001 avec un essai confirmatoire plus large, incluant un groupe de contrôle.

Conférence téléphonique le 22 juillet à 18 h 15 (détails à la fin du communiqué)

Strasbourg, France – le 22 juillet 2020, 16 h 30 – Transgene (Euronext Paris : TNG), société de biotechnologie qui conçoit et développe des immunothérapies du cancer reposant sur des vecteurs viraux, a procédé à une analyse groupée des données de l'essai de Phase 1b/2 de TG4001, un vaccin thérapeutique ciblant le HPV16<sup>(a)</sup> en combinaison avec avelumab (BAVENCIO®), un anticorps anti-PD-L1 humain, chez des patients présentant des tumeurs HPV16-positives métastatiques et/ou récidivantes. Cette analyse confirme la bonne tolérance de la combinaison de TG4001 avec un inhibiteur de point de contrôle immunitaire et montre l'activité clinique de cette combinaison thérapeutique. L'essai est mené en collaboration avec Merck KGaA et Pfizer.

Le but de cet essai exploratoire de Phase 1b/2 était d'évaluer la tolérance et l'efficacité de la combinaison de TG4001 et d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire dans un groupe hétérogène de patients atteints de différents cancers agressifs, HPV16-positifs, au stade avancé. Une activité clinique a été observée dans la population globale de l'essai (34 patients évaluable atteints de cancers oropharyngés, anaux, cervicaux ou autres cancers HPV16 positifs). De plus, Transgene a identifié un critère de sélection correspondant à des patients pour lesquels cette activité clinique est particulièrement prometteuse dans cet essai. Pour plus de 50 % de ces patients, la maladie n'a pas progressé à 12 semaines, alors que la médiane de survie sans progression (PFS) est de l'ordre de 8 semaines pour cette population avec les traitements actuels<sup>(b)</sup>.

En ligne avec les observations communiquées à l'ESMO 2019<sup>[1]</sup>, des réponses durables ont été observées chez la plupart des patients répondeurs. Transgene achève actuellement les analyses translationnelles. Le suivi des patients se poursuit. Les données détaillées seront présentées lors d'une conférence scientifique à venir.

Transgene a mis fin à cet essai dans son design initial et a l'intention de poursuivre le développement clinique de TG4001 dans une étude confirmatoire plus large et contrôlée.

Tous les patients de l'essai étaient atteints d'un cancer HPV16-positif, métastatique, agressif et récidivant après une à trois lignes de chimiothérapie. Conformément aux observations précédentes<sup>[1]</sup>, aucun problème inattendu de tolérance n'a été observé.

<sup>(a)</sup> Virus du papillome humain de type 16 : le HPV16 est reconnu comme étant à l'origine de plusieurs types de cancers.

<sup>(b)</sup> Les traitements actuels, y compris les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, pour les patients atteints d'un cancer métastatique HPV16 positif, qui reçoivent une deuxième ligne de traitement (ou plus), apportent un bénéfice très limité. Avec les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, les taux de réponse se situent globalement entre 10 et 15 % selon les indications<sup>[2-6]</sup>, avec une médiane de survie inférieure à 11 mois<sup>[2-6]</sup> et une médiane de survie sans progression de l'ordre de 2 mois<sup>[2-6]</sup>.

Le **Professeur Christophe Le Tourneau**, responsable du D3i (Department of Drug Development and Innovation) à l'Institut Curie, expert reconnu des cancers ORL, et investigateur principal de l'étude, ajoute : « *Les premiers résultats de cette étude exploratoire de Phase 1b/2 sont clairement encourageants. À mon sens, le taux de réponse et les résultats cliniques se comparent favorablement aux standards de soins existants et aux données historiques observées pour les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire utilisés en monothérapie.* »

« *Les patients atteints de cancers induits par le HPV16 n'ont toujours pas accès à des traitements autorisés spécialement conçus pour cibler l'origine virale de leur maladie. Nous pensons que ces données établissent la preuve de concept clinique de TG4001 en combinaison avec un inhibiteur de point de contrôle immunitaire. Sur la base de ces résultats prometteurs, Transgene a l'intention de poursuivre le développement clinique de TG4001 avec un essai confirmatoire plus large, disposant d'un groupe de contrôle. Transgene pourrait ainsi répondre à l'important besoin clinique insatisfait pour ces patients* », ajoute **Maud Brandely, Directeur, Développement Clinique, Opérations Cliniques & Affaires Réglementaires de Transgene.**

### **À propos de l'essai**

Cet essai multicentrique et ouvert évalue la tolérance et l'efficacité de la combinaison d'immunothérapies TG4001 + avelumab chez des patients ayant un cancer HPV16-positif récidivant, métastatique, en échec après au moins une ligne de traitement systémique (NCT03260023). Le Professeur Christophe Le Tourneau, MD, PhD, responsable du D3i, un département dédié au développement de médicaments innovants à l'Institut Curie, et expert reconnu du développement clinique et des cancers ORL, est l'investigateur principal de l'étude. Cet essai est mené en collaboration avec Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne, une société scientifique et technologique de premier plan qui exploite son activité biopharmaceutique sous le nom de EMD Serono aux États-Unis et au Canada, et Pfizer Inc (NYSE : PFE).

Les patients ont reçu TG4001 ( $5 \times 10^7$  pfu par voie sous-cutanée) chaque semaine pendant 6 semaines, toutes les deux semaines jusqu'à 6 mois, puis toutes les 12 semaines et avelumab (10 mg/kg) toutes les 2 semaines (IV), jusqu'à progression de la maladie.

Le critère d'évaluation principal de la partie Phase 2 est le taux de réponse global (RECIST 1.1). Les critères d'évaluation secondaires comprennent la survie sans progression, la survie globale, le taux de contrôle de la maladie et d'autres paramètres immunologiques.

Plus d'informations sur [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

---

Une conférence téléphonique **en anglais** aura lieu le **22 juillet 2020 à 18 h 15.**

### **Lien webcast vers la conférence :**

[https://channel.royalcast.com/webcast/transgene/20200722\\_1/](https://channel.royalcast.com/webcast/transgene/20200722_1/)

### **Numéro de téléphone pour les participants :**

France : +33 (0) 1 7037 7166

Code de confirmation : Transgene

Royaume-Uni : +44 (0) 20 3003 2666

États-Unis : +1 212 999 6659

Un enregistrement audio sera également disponible sur le site internet de la société : [www.transgene.fr](http://www.transgene.fr) après la conférence.

---

\*\*\*

### **Contacts**

#### **Transgene :**

**Lucie Larguier**

Directrice Communication Corporate & IR

+33 (0)3 88 27 91 21

[investorrelations@transgene.fr](mailto:investorrelations@transgene.fr)

#### **Relations Médias**

IMAGE 7

Claire Doligez/Laurence Heilbronn

+33 (0)1 53 70 74 48

[cdoligez@image7.fr](mailto:cdoligez@image7.fr)

### À propos des cancers HPV-positifs

Plusieurs types de cancers sont associés au papillomavirus humain (HPV) et sont dits « HPV-positifs ». Ils comprennent notamment les cancers de la tête et du cou, et les cancers ano-génitaux [7].

Les carcinomes de la tête et du cou épidermoïdes (*Squamous cell carcinoma of the head and neck* - SCCHN) regroupent différents cancers qui affectent notamment la cavité buccale, le pharynx et le larynx [8]. L'incidence des cancers de la tête et du cou liés au HPV16 a connu une augmentation significative au cours des dernières années [8]. Il est maintenant reconnu que l'infection par le virus HPV16 est associée à plusieurs sous-groupes de SCCHN, en particulier les cancers de l'oropharynx pour plus de 85 % [8], soit environ de 10 000 patients au stade métastatique et en seconde ligne de traitement [9]. D'autres cancers HPV16-positifs incluent les cancers du col de l'utérus [10], du vagin [11], de la vulve [12], de l'anus [13] et du pénis [14], soit environ 15 000 patients au stade métastatique et en seconde ligne de traitement [15].

Les traitements actuels comprennent la radio-chimiothérapie, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICIs) ou la résection chirurgicale associée à la radiothérapie. Toutefois, de meilleures options thérapeutiques sont nécessaires, en particulier pour les stades avancés et métastatiques des cancers associés au HPV. La combinaison de cette immunothérapie avec d'autres immunothérapies comme les ICIs pourrait devenir une option thérapeutique potentielle prometteuse en réponse à cet important besoin médical [16,17]. Avec les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, la médiane de survie reste inférieure à 11 mois [2-6], avec une médiane de survie sans progression de l'ordre de 2 à 4 mois [2-6] ; les taux de réponse se situent globalement entre 10 et 15 % selon les indications [2-6].

### À propos de TG4001

TG4001 est un candidat vaccin thérapeutique conçu à partir d'un vaccinia virus (MVA) hautement atténué et non répliquatif qui exprime les antigènes E6 et E7 du virus HPV16 (virus du papillome humain de type 16) et un adjuvant, l'interleukine 2 (IL-2). TG4001 a été élaboré pour agir contre le virus HPV selon une double approche : alerter le système immunitaire spécifiquement contre les cellules infectées par le HPV16 en cours de transformation en cellules précancéreuses (présentant les antigènes HPV16 E6 et E7), et, grâce à l'interleukine 2 (IL-2), stimuler l'activité de clairance virale du système immunitaire. TG4001 a déjà été administré à plus de 300 individus. Ce produit a montré une bonne sécurité, une élimination (clairance) du virus HPV significative et des résultats d'efficacité prometteurs [1, 18]. Son mécanisme d'action et son excellent profil de sécurité font de TG4001 un candidat pertinent pour les combinaisons avec d'autres thérapies contre les tumeurs solides.

### Références

- [1] Le Tourneau et al. "Phase Ib/II trial of TG4001 (Tipapkinogene sovavicev), a therapeutic HPV-vaccine, and Avelumab in patients with recurrent/metastatic HPV16 positive cancers" 2019 [ESMO Annual Meeting](#), 30 September 2019, Poster presentation
- [2] Cohen et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. [Lancet](#). 2019;393:156–67
- [3] Ferris et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. [N Engl J Med](#). 2016;375:1856-1867
- [4] Morris et al. Nivolumab for Previously Treated Unresectable Metastatic Anal Cancer (NCI9673): A Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Study. [Lancet Oncol](#). 2017;18(4):446-453
- [5] Marabelle et al. Pembrolizumab for previously treated advanced anal squamous cell carcinoma: Pooled results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies. [J Clin Oncol](#) 38: 2020 (suppl; abstr 4020)
- [6] Chung et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. [J Clin Oncol](#). 2019;10;37(17):1470-1478
- [7] ICO/IARC – HPV Information Center > [Prevention at a glance](#) – consulté en juillet 2020
- [8] Kreimer et al., Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev](#). 2005;14(2):467-75
- [9] Cancer de l'oropharynx HPV-positif : estimations Société sur la base de : Globocan/IARC 2018 [Cancer Fact Sheets: oropharynx \(C09-10\)](#) – consulté en juillet 2020 ; ICO/IARC – HPV Information Center 2018 [Statistics](#) – consulté en juillet 2020 ; Kreimer et al., Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev](#). 2005;14(2):467-75
- [10] Cancer du col de l'utérus HPV-positif : Globocan/IARC 2018 [Cancer Fact Sheets: cervix uteri \(C53\)](#) – consulté en juillet 2020 ; ICO/IARC – HPV Information Center 2018 [Statistics](#) – consulté en juillet 2020
- [11] Cancer du vagin HPV-positif : Globocan/IARC 2018 [Cancer Fact Sheets: vagina \(C52\)](#) – consulté en juillet 2020 ; ICO/IARC – HPV Information Center 2018 [Statistics](#) – consulté en juillet 2020 ; Kreimer et al., Human

- Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev](#). 2005;14(2):467-75
- [12] Cancer de la vulve HPV-positif : Globocan/IARC 2018 [Cancer Fact Sheets: vulva \(C51\)](#) – consulté en juillet 2020 ; ICO/IARC – HPV Information Center 2018 [Statistics](#) – consulté en juillet 2020 ; CDC United States Cancer Statistics: [Data Visualizations](#) – consulté en juillet 2020 ; SEER Cancer stat facts: [vulvar cancer](#) – consulté en juillet 2020
- [13] Cancer de l’anus HPV-positif : Globocan/IARC 2018 [Cancer Fact Sheets: anus \(C21\)](#) – consulté en juillet 2020 ; ICO/IARC – HPV Information Center 2018 [Statistics](#) – consulté en juillet 2020 ; CDC>Cancer Home>HPV and Cancer>Statistics>Rates by Race and Ethnicity>[HPV-Associated Anal Cancer Rates by Race and Ethnicity](#)– consulté en juillet 2020; American Cancer Society: [Anal Cancer](#) – consulté en juillet 2020
- [14] Cancer du pénis HPV-positif : Globocan/IARC 2018 [Cancer Fact Sheets: penis \(C60\)](#) – consulté en juillet 2020 ; ICO/IARC – HPV Information Center 2018 [Statistics](#) – consulté en juillet 2020 ; CDC>Cancer Home>HPV and Cancer>Statistics>Rates by Race and Ethnicity>[HPV-Associated Cancers Rates by Race and Ethnicity](#) – consulté en juillet 2020 ; Kreimer et al., Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev](#). 2005;14(2):467-75
- [15] Estimations Société sur la base des notes 10, 11, 12, 13, 14
- [16] Melero et al. Evolving synergistic combinations of targeted immunotherapies to combat cancer. [Nat Rev Cancer](#). 2015;15(8): 457-472.
- [17] Van der Burg et al. Vaccines for established cancer: overcoming the challenges posed by immune evasion [Nat Rev Cancer](#). 2016;16(4):219-233
- [18] Harper et al. The Efficacy and Safety of Tipapkinogen Sovacivec Therapeutic HPV Vaccine in Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 2 and 3: Randomized Controlled Phase II Trial With 2.5 Years of Follow-Up. [Gynecologic Oncology](#). 2019; 153(3):521-529

### **À propos de Transgene**

Transgene (Euronext : TNG) est une société de biotechnologie qui conçoit et développe des produits d’immunothérapie contre les cancers. Ces produits utilisent des vecteurs viraux pour détruire directement ou indirectement les cellules cancéreuses. Le portefeuille de Transgene se compose de quatre immunothérapies en développement clinique : deux vaccins thérapeutiques (TG4001, développé dans les cancers HPV positifs, et TG4050, le premier traitement individualisé issu de la plateforme *myvac*®) et de deux virus oncolytiques (TG6002, un virus oncolytique évalué dans les tumeurs solides, et BT-001, le premier oncolytique issu de la plateforme Invir.IO™).

Avec *myvac*®, la vaccination thérapeutique entre dans la médecine de précision avec une immunothérapie innovante spécifique à chaque patient. Cette immunothérapie permet d’intégrer, dans un vecteur viral, des mutations tumorales identifiées et sélectionnées grâce à une intelligence artificielle apportée par son partenaire NEC.

Invir.IO™, une plateforme issue de l’expertise de Transgene en ingénierie des vecteurs viraux, permet de concevoir une nouvelle génération de virus oncolytiques multifonctionnels. Transgene a signé un accord de collaboration avec AstraZeneca portant sur cette plateforme.

Plus d’informations sur [www.transgene.fr](http://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 d’enregistrement universel déposé auprès de l’AMF et disponible sur les sites internet de l’AMF ([www.amf-france.org](http://www.amf-france.org)) et de la Société ([www.transgene.fr](http://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.*