

Transgene présente les premières données de Phase I de TG6002, soulignant le potentiel de ses virus oncolytiques en administration intraveineuse

- Les résultats détaillés seront présentés lors du congrès annuel de l'ACR 2021
- L'administration par voie intraveineuse permettrait d'étendre l'utilisation des virus oncolytiques, issus de la plateforme Invir.IO™ de Transgene, à de nombreuses tumeurs solides

Strasbourg, France, le 9 avril 2021, 7 h 30 – Transgene (Euronext Paris : TNG), une société de biotechnologie qui conçoit et développe des immunothérapies du cancer reposant sur des vecteurs viraux, présente les premiers résultats prometteurs de la Phase I combinant l'administration par voie intraveineuse du virus oncolytique TG6002 et la prise orale de 5-FU chez des patients atteints de carcinomes gastro-intestinaux au stade avancé. Ces données constituent la preuve de concept clinique de l'administration par voie intraveineuse de la souche virale VV_{copTK-RR} brevetée de Transgene : après être administré par voie intraveineuse, TG6002 atteint la tumeur, se réplique sélectivement au sein des cellules tumorales et y induit l'expression localisée de son transgène fonctionnel (le gène *FCU1*).

Ces résultats seront présentés lors du congrès annuel de l'Association américaine de la recherche contre le cancer (*American Association for Cancer Research, AACR*), qui se tient sous forme virtuelle du 10 au 15 avril 2021.

LES DONNÉES CONFIRMENT QUE LA CHIMIOTHÉRAPIE 5-FU EST PRODUITE DANS LES TUMEURS DES PATIENTS, APRÈS ADMINISTRATION PAR VOIE INTRAVEINEUSE

TG6002 est un virus oncolytique innovant, optimisé pour combiner plusieurs mécanismes d'action. Il est conçu pour :

- Se répliquer sélectivement dans les cellules tumorales grâce à la suppression de deux gènes viraux codant pour la TK et la RR, réduisant la capacité du virus à se multiplier dans les cellules saines. Cette réplication virale sélective induit la destruction des cellules tumorales infectées par un mécanisme appelé d'oncolyse,
- Stimuler une réponse immunitaire contre la tumeur primitive et les métastases,
- Et pour induire l'expression d'une enzyme capable de convertir, directement dans la tumeur, le 5-FU en 5-FU, une chimiothérapie couramment utilisée.

Ces données démontrent qu'une concentration élevée et une production continue de 5-FU peuvent être obtenues dans la tumeur, grâce à la conversion du 5-FC, prodrogue du 5-FU administrée par voie orale, en 5-FU. Ce mécanisme d'action repose sur l'expression du gène breveté *FCU1*, intégré au génome de TG6002.

Dans cet essai clinique, de nombreuses analyses ont été conduites, y compris des biopsies de métastases effectuées en même temps que des prélèvements sanguins, afin de mesurer notamment la présence du virus, la quantité de 5-FC et de 5-FU, et l'existence d'anticorps neutralisants.

Ces analyses permettent à Transgene de documenter les propriétés pharmacocinétiques (PK), la biodistribution de TG6002, et l'activité du gène *FCU1*, dans le cadre d'une administration par voie IV.

Résultats détaillés :

- ✓ TG6002 infecte les tumeurs après son administration par voie intraveineuse, y reste actif en se répliquant, et permet l'expression fonctionnelle du gène *FCU1*, sélectivement dans les tissus cancéreux ;
- ✓ L'absence de signe de présence généralisée du virus dans l'organisme des patients et l'association de l'activité du gène *FCU1* à une forte concentration virale dans la tumeur suggèrent que la réplication de TG6002 se concentre dans les cellules tumorales ;
- ✓ Aucun patient ne présente de signes cliniques associés à la dissémination du virus en dehors de la tumeur, indiquant que la réplication virale est sélective des cellules tumorales ;
- ✓ Cet essai clinique se poursuit avec escalade de doses de TG6002.

PREUVE DE CONCEPT CLINIQUE DE LA FAISABILITÉ DE L'ADMINISTRATION PAR VOIE IV DU VIRUS ONCOLYTIQUE DE TRANSGENE

À ce jour, le seul virus oncolytique approuvé par les agences réglementaires est administré directement dans la tumeur par voie intratumorale, ce qui limite l'usage aux lésions superficielles.

Transgene vise à élargir la nature des tumeurs solides ciblées, telles que les tumeurs gastro-intestinales, qui pourraient être traitées par un virus oncolytique, en développant des produits pouvant être administrés par voie intraveineuse.

Les résultats qui seront présentés à l'AACR démontrent le rationnel et la pertinence de l'administration par voie intraveineuse de virus oncolytiques innovants tels que TG6002.

Ces données suggèrent également que les autres candidats issus de la plateforme unique Invir.IO™ de Transgene pourraient également être administrés par voie intraveineuse, étendant ainsi l'utilisation de ces thérapies à de nombreuses tumeurs solides.

- **Titre du poster :** "Oncolytic virus TG6002 localizes to tumors after intravenous infusion and induces tumor-specific expression of a functional pro-drug activating enzyme in patients with advanced gastrointestinal carcinomas" (Le virus oncolytique TG6002 infecte les tumeurs après son administration par voie intraveineuse et y induit l'expression spécifique d'une enzyme fonctionnelle, activateur d'une prodrogue, chez les patients atteints de carcinomes gastro-intestinaux avancés.)
- **Auteurs :** Kaïdre Bendjama, Philippe Cassier, Victor Moreno, Bernard Doger, Emiliano Calvo, Maria De Miguel, Christiane Jungels, Philippe Erbs, Damien Carpentier, Alain Sadoun.
- **Numéro du Poster/Abstract :** LB179
- **Session :** PO.IM02.11 - Vaccines

Le poster sera disponible sur le site internet de l'AACR à partir de 14 h 30 (8 h 30 US EDT) le samedi 10 avril, jusqu'au lundi 21 juin. Le texte de l'abstract est disponible à partir de ce jour.

À propos de l'essai (NCT03724071)

Cet essai de Phase I/II ouvert et à bras unique évalue la tolérance et l'efficacité de doses multiples de TG6002 administrées par voie intraveineuse en combinaison avec du 5-FC administré par voie orale. Le 5-FC est un précurseur non cytotoxique qui peut être converti en son métabolite actif, le 5-FU. Au vu du profil de tolérance de TG6002, plusieurs niveaux de dose ont été ajoutés au protocole clinique initial de la partie Phase I. À l'issue de cette partie Phase I, les patients de la partie Phase II pourront recevoir le dosage sélectionné de TG6002. Le critère d'évaluation principal de la partie Phase I de l'essai est la tolérance ; celui de la partie Phase II est l'efficacité. Cet essai évalue également les propriétés pharmacocinétiques et la biodistribution de TG6002, ainsi que la modulation immunitaire du micro-environnement tumoral. L'essai inclura jusqu'à 40 patients en Europe ayant des carcinomes gastro-intestinaux au stade avancé en échec et/ou intolérant aux options thérapeutiques standards dans la partie Phase I. La partie Phase II inclura des patients ayant un cancer du côlon avec métastases hépatiques.

Le Dr Philippe Cassier, PhD, responsable de l'unité d'essais de phase précoce au Centre Léon Bérard (Lyon), est l'investigateur principal de l'essai.

À propos de TG6002

Le virus oncolytique TG6002 a été conçu pour détruire les cellules cancéreuses de façon directe (oncolyse), par la production de chimiothérapie (5-FU) dans la tumeur et en activant le système immunitaire du patient contre les cellules cancéreuses. TG6002 a démontré en préclinique sa capacité à réduire la taille de la tumeur d'origine et de ses métastases (Foloppe, et al., *Molecular Therapy Oncolytics*, <https://doi.org/10.1016/j.omto.2019.03.005>).

Grâce à la production continue de 5-FU directement dans la tumeur, l'efficacité de celui-ci devrait être supérieure et ses effets secondaires limités.

La production de 5-FU est réalisée par la conversion du 5-FC, médicament anti-infectieux administré par voie orale, en 5-FU, agent de chimiothérapie actif sur les cancers gastro-intestinaux et leurs métastases. Ce mécanisme d'action repose sur l'expression du gène breveté FCU1, intégré au génome de TG6002. Cette dernière est directement liée à la réplication sélective de TG6002 dans les cellules tumorales.

Le 5-FU, lorsqu'il est administré par voie systémique, peut induire des effets secondaires menant jusqu'à l'arrêt du traitement. Avec TG6002, Transgene a pour but d'induire la production de 5-FU directement dans la tumeur. Nous espérons atteindre des concentrations élevées dans la tumeur tout en restant à des concentrations très faibles dans le reste de l'organisme du patient.

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.

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

Contacts

Transgene :

Lucie Larguier

Director Corporate Communications & IR

+33 (0)3 88 27 91 04

investorrelations@transgene.fr

Media : Citigate Dewe Rogerson & Grayling

Quentin Dussart

+33 (0)6 59 42 29 35

transgeneFR@citigatedewerogerson.com

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) 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.