

Transgene : revue du portefeuille de produits, de l'activité et des perspectives stratégiques

Parc d'Innovation d'Illkirch, France, le 22 mars 2010 – Transgene S.A. (Euronext Paris: FR0005175080) présente aujourd'hui une revue de détail des étapes cliniques majeures franchies par ses produits en 2009, fait le point sur son activité et esquisse ses axes stratégiques de développement.

Principaux faits marquants pour les produits :

- TG4010 (MVA-MUC1-IL2), pour le traitement du cancer du poumon avancé « non à petites cellules » : confirmation d'une prolongation de la survie de six mois des patients et statut « fast track » obtenu de la FDA. En mars 2010, Transgene a accordé à Novartis une option de licence exclusive et mondiale sur ce produit.
- TG4001/RG3484 (MVA-HPV-IL2), en partenariat avec Roche, pour le traitement des lésions précancéreuses du col de l'utérus causées par le virus HPV, est entré, en octobre 2009, dans une phase IIb internationale incluant plus de 200 patientes.
- TG4023 (MVA-FCU1) pour le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal et l'hépatocarcinome est entré en phase I de développement clinique.
- TG4040 (MVA-HCV), pour le traitement de l'hépatite C chronique, a montré, dans les études de phase I, un bon profil de sécurité ainsi qu'une diminution de charge virale concomitante avec une augmentation de réponses immunitaires spécifiques induites par le vaccin. Sur la base de ces résultats, Transgene a annoncé sa décision de réaliser une phase II incluant un nombre significatif de patients.

« Nous avons eu une année 2009 et un début 2010 riches et denses », a commenté Philippe Archinard, Directeur Général de Transgene. « TG4010 contre le cancer du poumon, notre produit à très fort potentiel commercial, a franchi l'an passé des étapes cliniques et réglementaires déterminantes qui ont conduit à l'accord récent avec Novartis. Nous sommes fiers de ce partenariat qui étaye l'ambition de Transgene de devenir une société biopharmaceutique intégrée dans les cinq ans à venir, et qui constitue une validation supplémentaire de notre savoir-faire et de notre technologie. »

Produits en développement clinique

TG4010 (MVA-MUC1-IL2) pour le traitement du cancer avancé du poumon « non à petites cellules » (NSCLC) en combinaison avec la chimiothérapie : la FDA accorde le statut « fast track » et Transgene signe un accord exclusif d'option avec Novartis.

Principaux développements en 2009 : Transgene a présenté le 31 mai 2009 à l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) les résultats positifs d'une phase IIb contrôlée sur des patients atteints de NSCLC à un stade avancé. Sur la base de ces résultats, la FDA a autorisé la poursuite du développement dans la phase préalable à l'enregistrement (voir le communiqué de presse du 9 juin 2009 sur www.transgene.fr).

.../...

Le 1^{er} décembre 2009, la FDA a conclu que TG4010 répondait aux critères d'éligibilité du statut « Fast Track ». L'obtention de ce statut est un succès important et une validation supplémentaire de la qualité des résultats cliniques obtenus. Ce statut permettra au produit de bénéficier d'une revue prioritaire et accélérée par la FDA en vue de l'autorisation de mise sur le marché de la part de la FDA.

Principaux développements du 1^{er} trimestre 2010 : le 10 mars 2010, Transgene a annoncé la signature d'un accord d'option de licence exclusive avec Novartis pour le développement et la commercialisation de son produit d'immunothérapie ciblée TG4010 (MVA-MUC1-IL2) pour le traitement de première intention du cancer du poumon « non à petites cellules » et d'autres indications potentielles en oncologie (voir communiqué de presse sur www.transgene.fr).

Novartis payera à Transgene un montant non remboursable de 10 M\$ (7,3 M€). Transgene pourra recevoir ensuite des paiements pouvant atteindre un total de 700 M€ en fonction de l'exercice de l'option par Novartis et du franchissement d'étapes de développement, d'autorisations réglementaires et de seuils de chiffre d'affaires mondial. Lorsque le produit sera commercialisé, Transgene percevra également des redevances sur le chiffre d'affaires mondial, des revenus issus de la fourniture du produit et conservera des droits de co-commercialisation pour certains pays dont la France et la Chine.

Transgene financera et conservera la maîtrise de la première partie (Phase IIb) de la prochaine étape du développement clinique du produit. Cette dernière consistera en une étude clinique de phase IIb/III mondiale, destinée à obtenir l'autorisation de mise sur le marché du produit, dont le démarrage est prévu à la fin de l'année 2010. Elle devrait inclure environ 1 000 patients atteints de cancer du poumon « non à petites cellules », porteurs du marqueur tumoral MUC1 et présentant un taux normal de cellules NK activées au moment de leur inclusion. Les résultats de la partie IIb de l'étude sont attendus au premier trimestre 2012. Conformément à l'accord d'option, Novartis disposera de 90 jours à partir de la mise à disposition de ces résultats pour exercer son option. Les résultats définitifs sont attendus pour la fin de l'année 2013.

Prochaines étapes : un groupe de travail commun entre Transgene et Novartis a été constitué pour superviser le développement global de TG4010. En amont du lancement de l'essai clinique prévu pour le quatrième trimestre 2010, Transgene prépare les dossiers réglementaires destinés à l'Agence européenne du médicament (Avis Scientifique) et à la FDA (Special Protocol Application).

TG4040 (MVA-HCV) pour le traitement de l'hépatite C chronique : initiation d'un essai de phase II prévu au deuxième trimestre 2010

Principaux développements en 2009 : Transgene a réalisé deux essais cliniques de phase I en France et au Canada. L'essai en France concernait 42 patients infectés par le génotype 1 d'HCV n'ayant reçu aucun traitement préalable. L'essai au Canada concernait 24 patients avec la même infection mais ayant rechuté après un traitement standard.

Les résultats finaux de l'essai français ont été présentés à la conférence de l'EASL (European Association for the Study of the Liver) le 23 avril 2009 (voir communiqué de presse du 28 avril 2009 sur www.transgene.fr) et à la réunion de l'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) en novembre 2009.

Les résultats cliniques des deux phases I montrent que le produit est sûr et bien toléré par les patients à tous les niveaux de doses. Les analyses immunologiques sur 15 patients de l'essai français se sont montrées très encourageantes et viennent à l'appui du mécanisme d'action escompté de TG4040 qui vise à induire une réponse immunitaire cellulaire spécifique contre HCV capable de contrôler la réplication virale.

Prochaines étapes : Transgene compte commencer une phase II de TG4040, en combinaison avec le traitement standard (interféron alpha pegylé + Ribavirine), au cours du deuxième trimestre 2010. Environ 120 patients souffrant d'infection chronique par HCV de génotype 1 devraient être inclus dans l'essai. Celui-ci se déroulera dans environ 40 centres dans 7 pays. Les résultats sont attendus dans le courant du troisième trimestre de 2011.

TG4001/RG3484 (MVA-HPV-IL2) pour le traitement des lésions précancéreuses du col de l'utérus causées par le virus HPV : Roche lance un essai clinique de phase IIb.

Développements principaux en 2009 : fin septembre 2009, Roche a commencé un essai clinique contre placebo de phase IIb chez des patientes atteintes de lésions CIN2/3 causées par le virus HPV. L'essai se déroule en Europe et aux Etats-Unis et vise à inclure 200 patientes ; la première patiente a été recrutée début septembre.

Prochaines étapes : les résultats intermédiaires sont attendus au deuxième trimestre de 2011.

TG4023 (MVA-FCU1) pour le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal (mCRC) et de l'hépatocarcinome (HCC) : le premier patient de la phase I a été inclus en septembre 2009.

Développements principaux en 2009 : le 4 novembre 2009, Transgene a annoncé l'inclusion du premier patient de l'étude clinique de phase I de TG4023 (MVA-FCU1), un nouveau produit débutant son développement clinique.

Transgene développe TG4023, un produit de chimiothérapie ciblée basé sur la technologie MVA, pour le traitement des patients atteints de tumeurs primaires ou secondaires du foie, principalement liées à un cancer colorectal métastatique (mCRC) ou à un hépatocarcinome. TG4023 possède un mécanisme d'action unique qui convertit un composé inactif (5-FC) en 5-FU, un agent de chimiothérapie classique.

L'étude clinique de phase I se déroulera dans six centres d'investigation en France et devrait comporter environ 20 patients. Les objectifs principaux sont l'évaluation de la tolérance au produit et de la dose maximale tolérée.

Prochaines étapes : les résultats finaux de la phase I sont attendus pour le premier trimestre de 2011.

TG1042 (Ad-IFNg) pour le traitement du lymphome cutané à cellules B en rechute (CBCL) : retrait du portefeuille clinique.

TG1042 a été mis en suspens depuis novembre 2008 et diverses options ont été évaluées qui ont finalement conduit à la décision de ne pas poursuivre le développement.

Stratégie

« Notre objectif est de faire de Transgene, à l’horizon de 2015, une société biopharmaceutique profitable occupant une position de leader dans les traitements d’immunothérapie des cancers et des maladies infectieuses », indique Philippe Archinard. « Pour avancer sur ce chemin, la stratégie de développement de nos produits repose sur trois piliers : notre plateforme technologique MVA bien établie et deux nouvelles approches : les oncolytiques et les monoclonaux. Nous sommes convaincus que cette stratégie équilibrée représente la voie optimale de création de valeur pour nos actionnaires », a ajouté Philippe Archinard.

Une plateforme technologique avec trois piliers :

A côté des produits bien connus utilisant MVA, les vecteurs oncolytiques et les anticorps monoclonaux, issus du programme de recherche fourni de Transgene, sont à présent à la base de l’élargissement de son portefeuille de produits.

Le développement concomitant de ces trois piliers, ou catégories de produits, est l’axe stratégique retenu pour atteindre l’objectif que la société s’est fixé, tout en augmentant la probabilité de réussite et en générant de nouvelles possibilités de cession d’actifs de recherche de qualité.

Les trois piliers :

1. La plateforme MVA : Transgene entend poursuivre la croissance organique de cette plateforme. Au-delà des deux produits en partenariat TG4001/RG3484 et TG4010, TG4040 va entrer en phase II et Transgene continue d’investir dans des produits utilisant la technologie MVA dans le domaine des maladies infectieuses. A l’exemple de l’accord récemment conclu avec Novartis, Transgene cherche à retenir sur ses produits de plus en plus de droits, en cohérence avec son objectif de devenir une société biopharmaceutique intégrée.
2. Les virus oncolytiques : ils constituent une nouvelle classe de traitements anti-cancéreux. Historiquement, Transgene s’est consacré aux virus de la vaccine modifiés pour attaquer et éradiquer sélectivement les cellules cancéreuses sans impact dommageable pour les cellules saines environnantes. A la différence des produits utilisant MVA, les produits oncolytiques se répliquent dans les cellules cancéreuses, conduisant à la destruction de ces cellules, tandis que les cellules saines ne subissent pratiquement pas de dommages. Ces produits sont activés par des voies génétiques présentes dans la vaste majorité des cancers chez l’Homme. Ce mécanisme est différent de celui des traitements conventionnels tels que la chimiothérapie, les inhibiteurs de la tyrosine kinase, les anticorps et la radiothérapie, et de ce fait les produits oncolytiques pourraient être utilisés en combinaison avec ces traitements ou bien seuls dans le cadre de cancers résistants.

De plus, ces virus pourraient, par exemple, être armés avec des gènes suicides potentialisant leur efficacité tels que FCU1, ou modifiés pour améliorer leur spécificité. D’un point de vue industriel, il existe une synergie évidente entre la production des oncolytiques et celle du MVA.

Transgene possède différents produits oncolytiques au stade préclinique. La stratégie dans ce domaine consiste à poursuivre le développement clinique en interne, tout en restant ouvert à l'acquisition de produits susceptibles de renforcer le portefeuille ou de réduire les temps de mise sur le marché. Les indications privilégiées des oncolytiques sont l'hépatocarcinome et d'autres tumeurs solides telles que les métastases du cancer colorectal, les cancers de la tête et du cou ainsi que les cancers du sang. Le candidat de Transgene le plus avancé dans cette classe, TG6002, devrait entrer en essais cliniques avant la fin 2011.

3. Les anticorps monoclonaux : ils sont au premier rang des réussites parmi les médicaments biologiques, avec des marchés importants en oncologie et maladies auto-immunes. Transgene a développé durant les deux dernières années un anticorps monoclonal humanisé (TG3003), ciblant le récepteur CD115 (récepteur du Colony Stimulating Factor-1 ou CSF1-R), à présent en fin de développement préclinique.

CD115 est un récepteur tyrosine kinase transmembranaire de type III qui comprend par exemple le VEGF-R. Le CD115 est exprimé sur les phagocytes et impliqué dans la prolifération des cellules souches hématopoïétiques et l'ontogenèse des cellules myéloïdes. Il participe également à la prolifération et au recrutement des monocytes sanguins ainsi qu'à la différenciation des macrophages et des ostéoclastes.

De nombreuses tumeurs humaines (cancer du sein, de l'ovaire...) expriment le CD115. Ce dernier est fréquemment co-exprimé avec son ligand (CSF-1) dans les stades avancés et métastatiques de cancer. En outre, l'invasion tumorale est contrôlée par la boucle autocrine CSF-1 / CD115.

TG3003 vise à bloquer la voie CD115 / CSF-1 et à obtenir un effet cytotoxique direct sur les cellules positives pour CD115 ou indirect à travers les macrophages activés infiltrés dans les tumeurs (Tumor infiltrated Activated Macrophages ou TAMs) positifs pour CD115. TG3003 devrait entrer en essai clinique avant la fin 2011.

Le modèle de développement de Transgene

Le modèle de développement de Transgene fondé sur ces trois piliers technologiques est fondamental pour atteindre notre objectif qui est de faire de Transgene une société biopharmaceutique à part entière.

Cette stratégie implique un investissement à long terme dans des domaines essentiels :

- la capacité de production à l'échelle commerciale ;
- les compétences pour mener les dernières phases de développement clinique ;
- la création d'une force de vente dédiée dans certains territoires.

A cet égard, l'accord avec Novartis est exemplaire de notre stratégie de développement pour les produits basés sur MVA et oncolytiques. Ce modèle met l'accent sur un développement organique dans les indications clés ainsi qu'une plus grande intégration verticale permettant à Transgene de conserver à l'avenir une plus grande part de la valeur. Ceci n'exclut pas la possibilité de rechercher des opportunités de croissance externe ou de cession de licence pour renforcer notre portefeuille ou améliorer notre trésorerie.

Le modèle de développement des anticorps monoclonaux est différent dans la mesure où ils offrent une source potentielle de trésorerie plutôt qu'un facteur d'intégration verticale comme les produits MVA ou les oncolytiques. Tirant profit de ses compétences de développement, Transgene mettra en œuvre une stratégie consistant à développer le produit jusqu'à la preuve de concept précoce, puis recherchera des accords de licence ou de co-développement. Etant donné l'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour ce type de produits, Transgene préfère en effet retirer rapidement des revenus de ce savoir-faire et les réinvestir dans ses autres produits.

Au sujet de Transgene :

Transgene, basée à Illkirch près de Strasbourg, est une société bio-pharmaceutique qui conçoit et développe des produits d'immunothérapie pour le traitement des cancers et des maladies infectieuses. Transgene a quatre produits en développement clinique : TG4010 dont la phase II est achevée, TG4001/RG3484 en Phase IIb, TG4040 dont la phase I est achevée et TG4023 en phase I. Transgene a conclu des accords stratégiques :

- avec Roche pour le développement du produit d'immunothérapie ciblée TG4001/RG3484, pour le traitement des maladies liées au virus du papillome humain.
- avec Novartis pour le développement du produit d'immunothérapie ciblée TG4010, pour le traitement de différents cancers.

Transgene dispose de capacités de fabrication de vecteurs viraux. Pour de plus amples renseignements sur Transgene, consulter son site internet www.transgene.fr.

Contacts presse :

Transgene

Philippe Archinard, Directeur Général
Tél. : +33 (0)3 88 27 91 22

Philippe Poncet, Directeur Financier
Tél. : +33 (0)3 88 27 91 02

Elisabetta Castelli, Directrice des Relations Investisseurs
Tél. : +33 (0)1 44 08 55 05

Image 7

Tiphaine Hecketsweiler
Estelle Guillot-Tantay
Tél. : + 33 (0) 1 53 70 74 70