

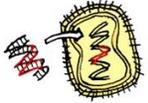
# Des immunothérapies contre les cancers et les maladies infectieuses

# Avertissement

Cette présentation 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](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.

# Transgene | Une approche prometteuse de l'immunothérapie



Pionnier du développement **d'immunothérapies** reposant sur des **vecteurs viraux**

**Focalisé** sur les **cancers** et les **maladies infectieuses** :

- **D'importants besoins médicaux encore insatisfaits**
- **Qui représentent des opportunités significatives en terme économique**

**2**

## **Plateformes technologiques**

- Vaccins thérapeutiques
- Virus oncolytiques

**5**

Produits d'immunothérapie en clinique

# De meilleurs traitements sont nécessaires contre les cancers

<b>BESOIN MÉDICAL</b>	Malgré de <b>NOUVELLES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES PROMETTEUSES</b> pour lutter contre les <b>CANCERS</b> , il existe toujours un <b>IMPORTANT BESOIN MÉDICAL INSATISFAIT</b> dans beaucoup d'indications et notamment <b>AUX STADES LES PLUS AVANCÉS</b> .
<b>IMMUNOTHÉRAPIE</b>	Les <b>IMMUNOTHÉRAPIES</b> trouvent enfin leur place dans l' <b>ARSENAL THÉRAPEUTIQUE</b> mais <b>NE RÉSOLVENT PAS TOUS LES BESOINS MÉDICAUX</b> .
<b>VECTEURS VIRAUX</b>	Il faut donc <b>POTENTIALISER</b> les approches dites « <b>IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR</b> » (ICI) par des <b>APPROCHES COMPLÉMENTAIRES</b> et bien tolérées.
<b>TRANSGENE</b>	Les <b>APPROCHES DÉVELOPPÉES PAR TRANSGENE</b> sont naturellement indiquées.



Les progrès attendus passent par des études cliniques combinant ces approches.

# Transgene | Au cœur des progrès de l'immuno-oncologie

Les collaborations cliniques valident le potentiel des combinaisons TG+ICI

Collaborations cliniques possibles grâce aux données précliniques et cliniques déjà obtenues

2016

Développement clinique axé sur les **essais en combinaison avec des ICI**

Oct. 2016

**Collaboration clinique**

TG4001



Déc. 2016

**Collaboration clinique**

TG4010 (NSCLC 2L)



2017

Avr. 2017

**Collaboration clinique**

TG4010 (NSCLC 1L)



Juin 2017

Collaboration de recherche

Production de

UCART-19



2018

**7 essais cliniques initiés en 2017**

Premiers résultats sur **5 produits (9 essais cliniques)**

Sept. 2017

Lancement de la

plateforme dédiée à une

nouvelle génération de

virus oncolytiques



# Zoom sur 2017

## Vaccins thérapeutiques

### TG4010 – cancer du poumon Bristol-Myers Squibb

- ✓ Démarrage des essais de 1L et 2L\* en combinaison avec des ICIs
- ✓ Collaboration Clinique signée avec BMS en 1L

### TG4001 – cancer tête et cou HPV+

- ✓ Démarrage de l'essai en combin. avec avelumab\*\*

### TG1050 – hépatite B chronique

- ✓ Présentation des premiers résultats
- ✓ Lancement de l'essai de T101 en Chine

## Virus oncolytiques

### Pexa-Vec – tumeurs solides

- ✓ Poursuite de la Phase 3 – cancer du foie 1L
- ✓ Démarrage de l'essai Pexa-Vec + nivolumab – cancer du foie 1L
- ✓ Poursuite et lancement d'autres essais de combinaison de Pexa-Vec

### TG6002

- ✓ Démarrage du premier essai chez l'homme

# 2017 | Lancement de la plateforme Invir.IO™

A l'avant-garde des virus oncolytiques multifonctionnels



## Transformer la lutte contre le cancer

- Élargissement de la modulation du micro-environnement tumoral (TME)
- Insertion de d'une grande variété de transgènes qui seront exprimés en tant qu'agents thérapeutiques dans le TME
- Combiner des armes anticancer variées et au mécanisme d'action complémentaire, dans un seul produit
- Capitaliser sur notre plateforme brevetée et à "grande capacité": *Vaccinia virus*

Concevoir la prochaine génération de virus oncolytiques multifonctionnels

⇒ **10 candidats en cours de développement préclinique**

# 2017 | Accords de recherche collaborative grâce à notre large expertise des oncolytiques



Application de technologie des vecteurs viraux à la conception d'OV multifonctionnels –  
Signature de 2 accords de recherche collaborative

- Accès à des armements anticancer qui pourront être vectorisés par Transgene
  - Concevoir de nouveaux OV multifonctionnels ayant le potentiel d'améliorer la tolérabilité et d'être plus efficaces que la combinaison d'agents séparés

Application de technologie des vecteurs viraux à la conception de CAR-T allogéniques

- Évaluer et sélectionner des vecteurs innovants pour modifier de façon ciblée les cellules T (UCART-19)
  - Méthodes de préparation plus simples, plus rapides et plus efficaces

# Résultats cliniques sur 9 essais cliniques en 2018

Produit	Indication	Préclinique			Phase clinique		
		1	2	3	1	2	3
<b>VACCINS THERAPEUTIQUES</b>							
TG4010 	Cancer du poumon non à petites cellules – 1 <sup>ère</sup> ligne	+ nivolumab (ICI) + CT					 Bristol-Myers Squibb
	Cancer du poumon non à petites cellules – 2 <sup>ème</sup> ligne	+ nivolumab (ICI)					 Bristol-Myers Squibb
	Non-small cell lung cancer	Neo-adjuvant ( <i>translationnel</i> )					
TG4001 	Cancers positifs au virus HPV	+ avelumab (ICI)					 
TG1050	Hépatite B chronique	+ antiviral					
<b>VIRUS ONCOLYTIQUES</b>							
Pexa-Vec* 	Hépatocarcinome – 1 <sup>ère</sup> ligne (PHOCUS)	+ sorafenib					
	Hépatocarcinome – 1 <sup>ère</sup> ligne	+ nivolumab (ICI)					
	Autres tumeurs solides	+ ipilimumab (ICI)					
	Sarcome – Cancer du sein	+ cyclophosphamide					
	Tumeurs solides	Neo-adjuvant ( <i>translationnel</i> )					
TG6002	Glioblastome						

En cours

1er patient < 3 mois

# Ressources suffisantes pour couvrir les prochains points d'inflexion

## Chiffres clés 2017

41,4 millions €

Trésorerie disponible  
au 31 décembre 2017

28,1 millions €

Consommation de trésorerie  
en 2017

8,1 millions €

Revenus opérationnels  
au 31 décembre 2017

13,3 millions €

Produit net du placement privé de  
novembre 2017

## Guidance 2018

*Cash burn* de 2018  
comparable à 2017

-

**Visibilité financière  
jusqu'à mi-2019**

# Actionnariat stable, ouvert vers l'international

## Analystes

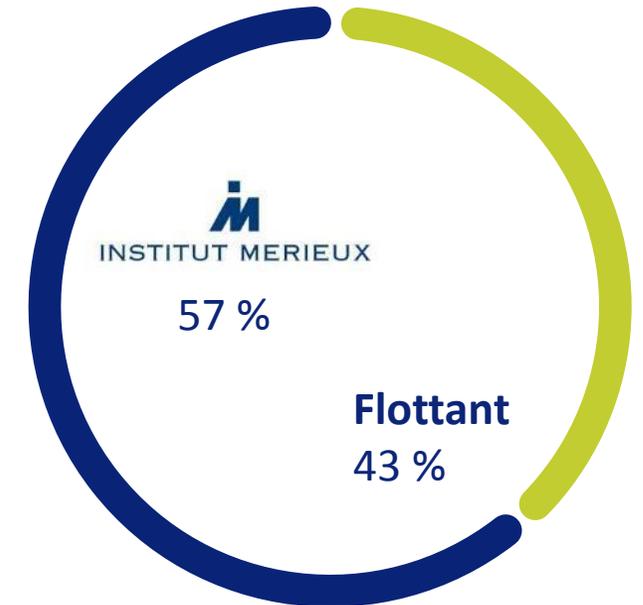
- Consensus étendu et bienveillant

## Actionnariat

- Institut Mérieux: actionnaire de référence
- Regain d'intérêt des investisseurs institutionnels en 2017
- Soutien renouvelé des « petits porteurs »

## Actionnariat

à fin février 2018



**TNG**  
LISTED  
EURONEXT

- **Capitalisation boursière :**  
~ 190 millions € au 15 mars 2018
- **62,1 millions d'actions**  
+ 0,9 million d'options et actions gratuites
- Cotée sur Euronext, compartiment B
- ISIN : FR0005175080 - Mnemo : TNG



# Vaccins thérapeutiques



TG4010

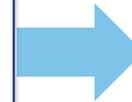
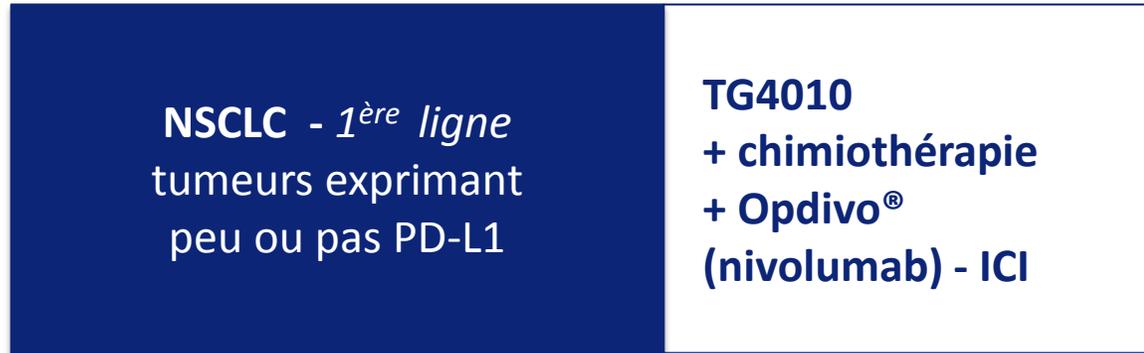
Cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC)

Collaborations cliniques avec

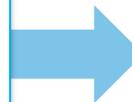


# TG4010 | Plan de développement clinique

Des résultats positifs en 1<sup>ère</sup> ligne nous feraient bénéficier d'un fort avantage compétitif



- Essai de **Phase 1/2 en Europe et aux USA**
- Mise à disposition de nivolumab par BMS
- Sponsor : Transgene
- Premier patient traité en janvier 2018
- Premiers résultats attendus au S2 2018



- Essai de Phase 2 aux USA
- Démarrage de l'étude en mars 2017
- Sponsor: UC Davis
- Mise à disposition de nivolumab par BMS
- Premiers résultats attendus au S2 2018





TG4001

Cancers de la tête et du cou  
positifs HPV

Soutien de



# TG4001 | Cancers de l'oropharynx positifs au HPV

Essai de Phase 1b/2 en cours, en combinaison avec avelumab

Soutien de



- Investigateur principal : **Prof Christophe Le Tourneau, Institut Curie**
- Accord de collaboration avec Merck KGaA and Pfizer (mise à disposition d'avelumab)
- **Premier patient traité en septembre 2017**

- Jusqu'à 50 patients (France)
- Après échec des traitements standards
- **Objectifs : augmenter le nombre de répondeurs et améliorer la survie**

**Premiers résultats attendus au S2 2018**



TG1050

Hépatite B chronique

# TG1050 | Objectif: guérir. Des premiers résultats positifs

Investigateur principal : Pr Fabien Zoulim  
@Inserm et @CHU Lyon (France)

**Hépatite B  
chronique**

**TG1050  
+ antiviral**

- Ph1/1b de 48 patients (France, Allemagne, Canada)
- Patients sous traitement antiviral donc contrôlés
- Objectifs : démontrer la sécurité, déterminer la dose optimale et détecter des premiers signaux d'efficacité

## Données préliminaires (AASLD Liver Meeting 2017) :

- ✓ Profil de tolérabilité validé
- ✓ Validation du mécanisme d'actions et induction **d'une réponse immunitaire spécifique contre les antigènes du vaccin** chez les patients ayant reçu une dose de TG1050



Phase 1b clinical trial of TG1050, a novel HBV-targeted immunotherapy, in NUC suppressed chronic hepatitis B patients: safety and early immunological data following single administration.

Corresponding author

Sécurité validée sur toutes les cohortes

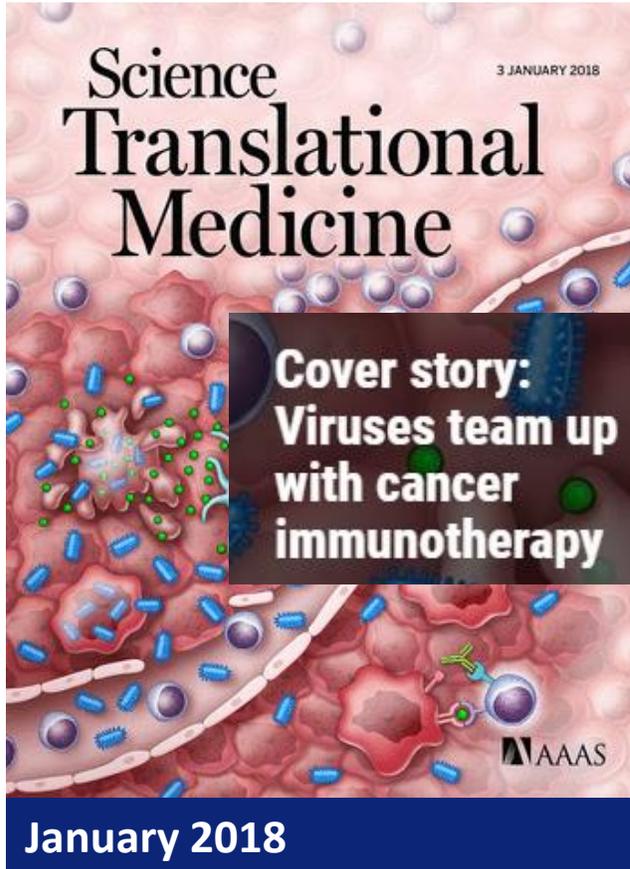
Résultats complets sur l'ensemble des patients  
S2 2018

# Virus Oncolytiques (OV) Transgene à la pointe de l'innovation

Nouvelle classe thérapeutique prometteuse pour lutter contre le cancer.

Transgene à la pointe du développement d'OV multifonctionnels pour moduler le micro-environnement tumoral avec un seul traitement

# Virus oncolytiques (OV) | Famille thérapeutique attractive



## Intérêt grandissant des pharmas pour cette classe prometteuse

- Premier produit autorisé - Amgen
- Beaucoup d'acteurs en préclinique ou aux premiers stades de développement
- Travail axé sur les propriétés oncolytiques des virus, sous-estimant le besoin de moduler le TME

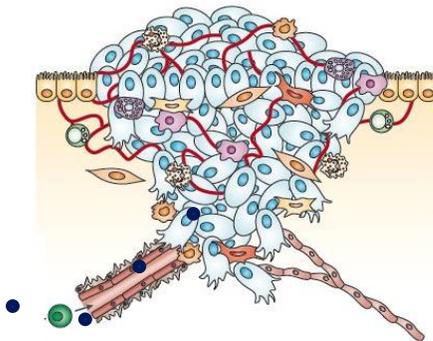
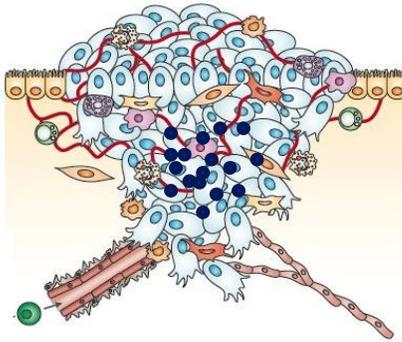
*There's interest from Big Pharma in this field. There is a **growing view** that **oncolytic viruses** could have **potential in making checkpoint inhibitors, like Keytruda and other drugs, work better.***

Malcolm McColl  
Managing Director, Viralytics  
Bloomberg, 1 March 2018

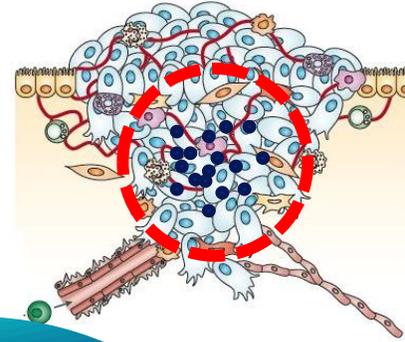
# Virus oncolytiques | Attaquer les tumeurs sur plusieurs fronts

Lyse des cellules tumorales induite par une réplication virale spécifique dans les cellules tumorales

1

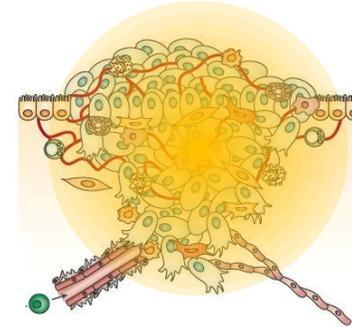


Administration locale ou systémique



2 Mort cellulaire immunogène, réponse proinflammatoire, et induction de réponses immunitaires innées et adaptatives

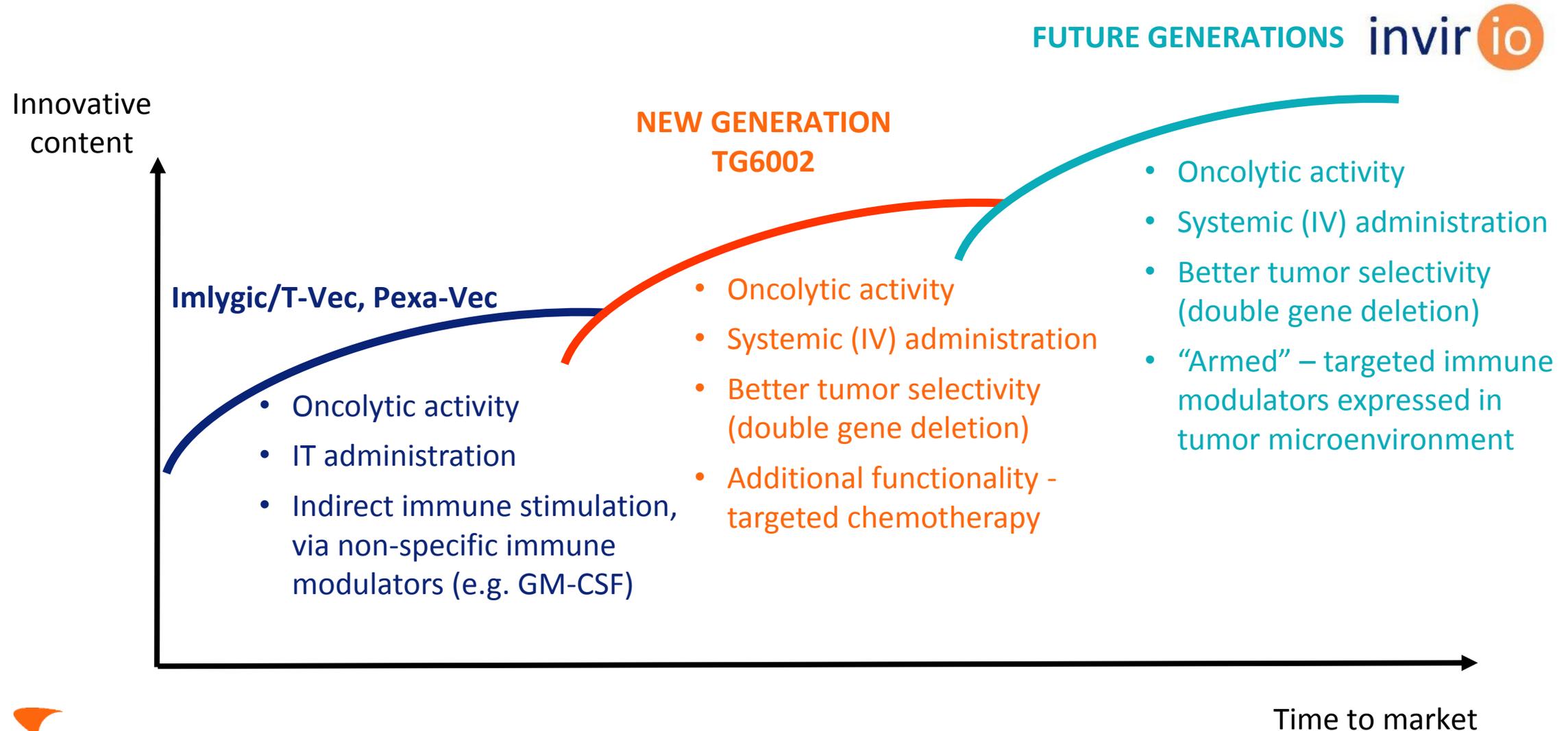
3 Production locale des armements anticancer dans le TME



4 «Réchauffement» de la tumeur



# Virus oncolytiques | Vers une meilleure modulation du TME



Pexa-Vec  
Tumeurs solides

Vaccinia Virus répliquatif  
exprimant GM-CSF

# Pexa-Vec | Développement clinique - cancer du foie (HCC)

## Phase 3 pivot et essai de Phase 2 en combinaison

→ Positionner Pexa-Vec avec les traitements de référence actuels et futurs

HCC avancé  
1<sup>ère</sup> ligne

Pexa-Vec  
+ sorafenib

- Essai de **Phase 3** - Europe, USA, Asie
- Randomisé et contrôlé
- Recrutement en cours
- **Premiers résultats (efficacité vs sorafenib) attendus en 2019**

Piloté par



HCC avancé  
1<sup>ère</sup> ligne

Pexa-Vec + Opdivo<sup>®</sup>  
(nivolumab)

- Essai de **Phase 1/2** - France, Italie, USA
- Essai ouvert, simple bras
- **1<sup>er</sup> patient traité en juillet 2017**
- **Premiers résultats d'efficacité attendus au S2 2018**

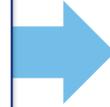
Promoteur



# Pexa-Vec | Essais exploratoires produisant des résultats en 2018

## Coordonnés par Transgene en Europe

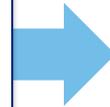
<b>Tumeurs solides</b>	<b>Pexa-Vec + Yervoy® (ipilimumab)</b>
------------------------	--



- Centre Léon Bérard (France), promoteur de l'essai
- 1<sup>er</sup> patient traité en février 2017



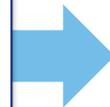
<b>Cancer du sein STM</b>	<b>Pexa-Vec + cyclophosphamide</b>
-------------------------------	--



- Institut Bergonié (France), promoteur de l'essai
- 1<sup>er</sup> patient traité en avril 2017
- Soutien financier de l'INCa



<b>Tumeurs solides</b>	<b>Pexa-Vec neo-adjuvant (translational)</b>
------------------------	--



- Leeds University (UK), promoteur de l'essai
- Recrutement echevé (8 patients)
- Génération des données en cours (administration IV et MoA)

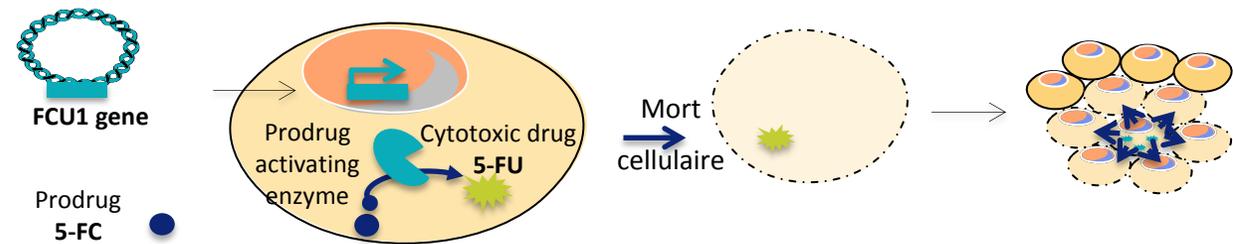


**Ces 3 essais produiront des résultats en 2018**

# TG6002 | Oncolytique « avancé » entré en clinique en 2017

- 100% détenu par Transgene
- Fonctionnalité supplémentaire : chimiothérapie

## Oncolyse virale + production locale de chimiothérapie



### Glioblastome

- Premier essai chez l'homme
- **Essai de Phase 1 monocentrique**
- **Administration IV**
- Promoteur : AP-HP
- Premier patient traité en oct. 2017
- **Premiers résultats attendus au S2 2018**

### Adénocarcinome gastro-intestinal

- Essai de Phase 1 multicentrique
- **Administration IV**
- Promoteur : Transgene
- **Soumission d'une première autorisation d'essai effectuée**

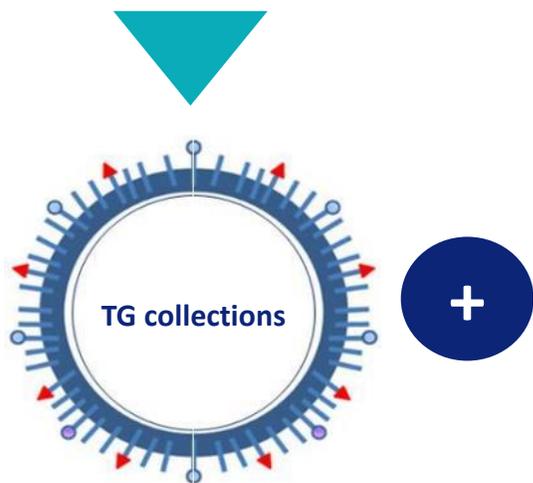
# Conception de virus oncolytiques de nouvelle génération

Grâce à la capacité du *Vaccinia Virus*

# invirio | Concevoir des virus oncolytiques multifonctionnels

## Pour moduler le micro-environnement tumoral (TME)

Virus  
breveté



Activité oncolytique  
Propriété immunogènes  
Cibler la tumeur par voie IV

Armement  
anti-cancer



ICIs  
(Mabs/SdAbs)

Restoration des interactions lymphocyte T / tumeur  
Déplétion des Tregs

Enzymes

Déplétion de métabolites immunosuppresseurs

Ligands

Activation de voies de signalisation immunologiques

Chimiokines

Favoriser l'infiltration de CD8 et cellules dendritiques

Cytokines

Prolifération de NK, et lymphocytes B et T (sauf Tregs)  
Induction de CD8<sup>+</sup> -mémoire

RANDOX  
BioInvent

- **Développements en propre et en collaboration**

# Transgene bien positionné pour devenir un leader des OV

**Actifs matures produisant des résultats cliniques en 2018**

**#Combinaison**

Pexa-Vec :

- Seul OV actuellement en Phase 3 avec Imlygic
- Essai de Phase 2 en combinaison avec nivolumab dans le cancer du foie

TG6002 : ambitieux plan de développement clinique

**X**

**Nouvelle plateforme Invir.IO™ pour concevoir une nouvelle génération de virothérapies**

**#Traitement multifonctionnel**

OV de nouvelle génération, alternative pour augmenter l'efficacité des traitements d'IO et de réduire les effets secondaires

OV = 2/3 de l'effort de R&D de TG en 2018

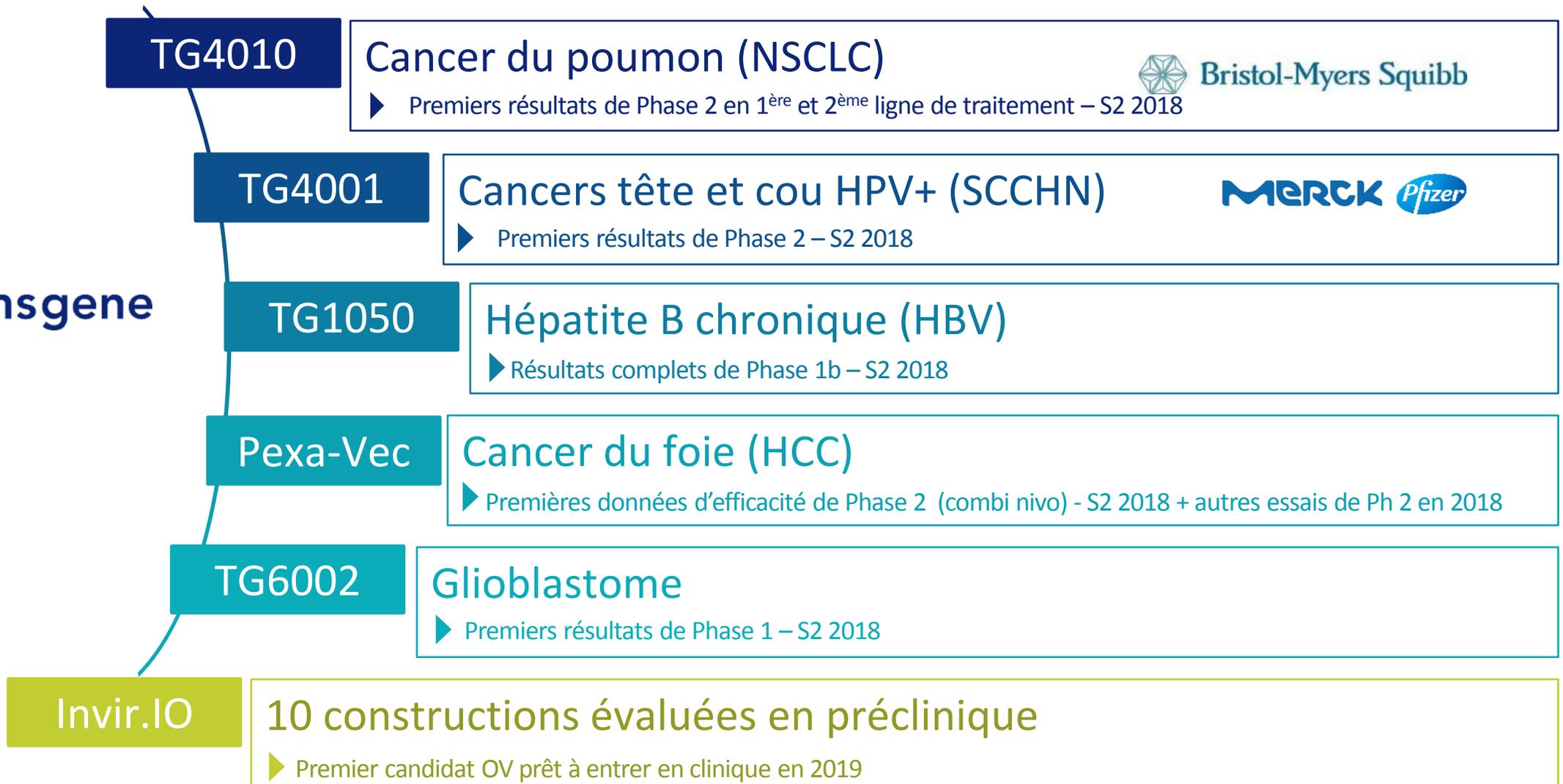
- Plateforme virale différenciée
- 10 candidats en cours d'évaluation préclinique
- Premier produit pouvant entrer en clinique en 2019



# Perspectives 2018

# De nombreuses étapes seront franchies en 2018

## Avec des résultats cliniques sur 9 essais



# Au service des **patients** et des **cliniciens**

