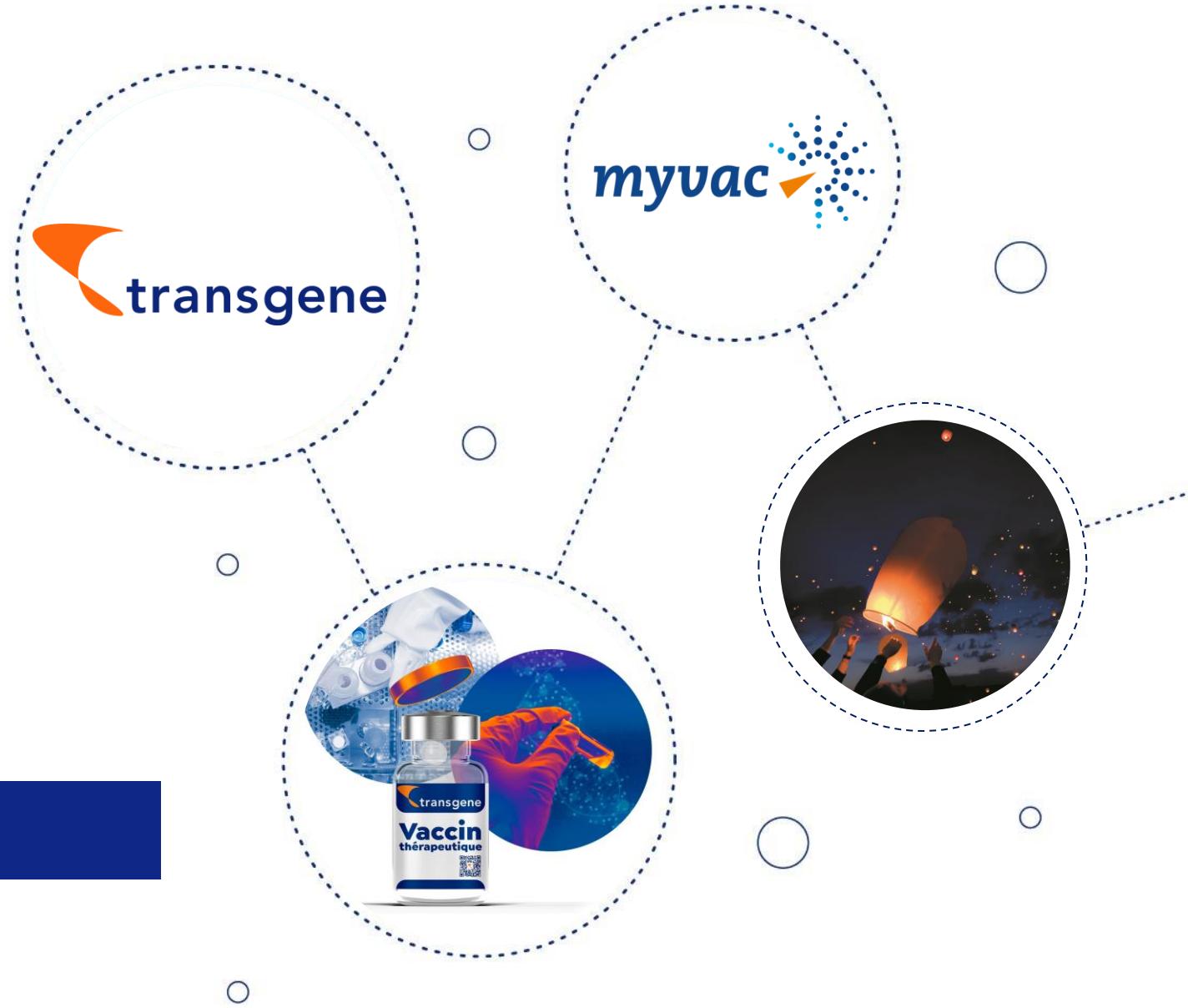


Transgene et les innovations en immunothérapies

Emmanuelle Dochy, MD

14 mars 2025





« La vaccination génétique
est probablement la
vaccination du futur
et sera adaptée pour parer
aux grands problèmes
de santé publique
dans le monde »

DR. CHRISTOPHE MERIEUX - THÈSE DE MÉDECINE, 1997

- Deux plateformes technologiques permettent le développement de vaccins oncolytiques et d'thérapie vaccinale à base d'antigènes tumoraux individualisés



● Invir.IO® : pour une nouvelle génération de virus oncolytiques multifonctionnels
Plusieurs candidats médicaments actuellement en clinique et en préclinique



- Vecteur viral basé sur un virus de la vaccine recombinant
- Insertion dans le génome viral de payloads à visée thérapeutique
- Modification du micro-environnement tumoral et effet abscopal

BT001

- Encode GM-CSF et anti-CTLA4
- Etudié seul et en combinaison avec du pembrolizumab
- Injection intra-tumorale

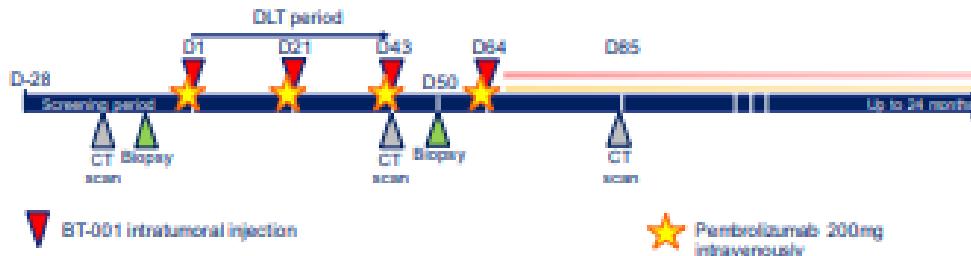


TG6050

- Encode IL-12 et anti-CTLA4
- Étudié en monothérapie
- Administration IV

Plateforme Invir.IO : BT-001 codéveloppé avec BioInvent en combinaison avec pembrolizumab

BT-001 combination with pembrolizumab (Part B)



Part	N	iPR n (%)	iSD n (%)	iUPD n (%)	iCPD n (%)
BT-001 monotherapy	18	0 (0.0)	4 (22.2)	8 (44.4)	6 (33.3)
BT-001 in combination with pembrolizumab (10^7 pfu/mL)	6	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (16.7)

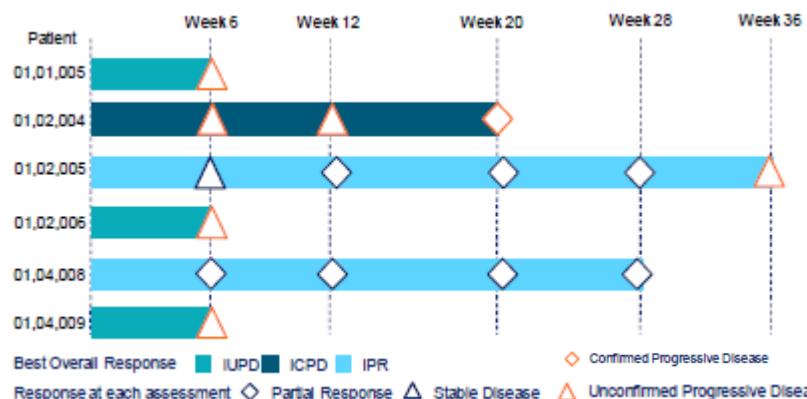
2 of the 6 patients treated with BT-001 in combination with pembrolizumab exhibited PR

iUPD: Unconfirmed Progressive Disease

iCPD: Confirmed Progressive Disease

iPR: Partial Response

iSD: Stable Disease



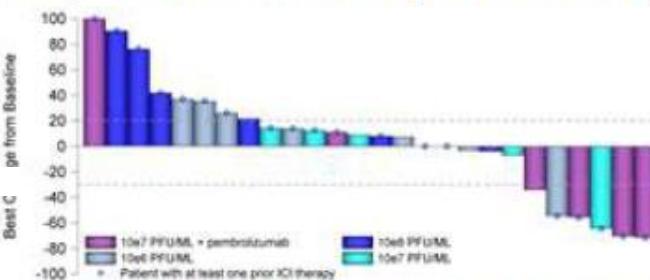
PR was observed in:

- one patient (01.02.005) with PD(L)-1 resistant melanoma
- one patient (01.04.008) with leiomyosarcoma treated with 5 prior lines of therapies.

Both showed a sustained PR.

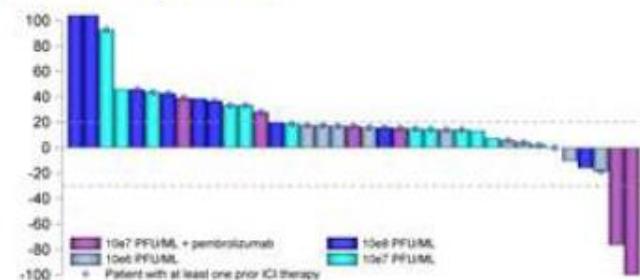
C. Best change of size of injected lesions (%)

Overall, BT-001 as monotherapy or in combination with pembrolizumab induced tumor shrinkage in 9 of 26 injected lesions and in 5 of 37 non-injected lesions. The antitumoral activity was further enhanced by the combination with pembrolizumab.



BT-001 injections were administered in skin lesions (n=5), subcutaneous nodules (n=7), lymph nodes (n=7) and other soft tissue lesions (n=7). A significant tumor shrinkage ($\geq 30\%$ decrease in longest diameter) was observed in 2 of 20 injected lesions after BT-001 monotherapy and 4 of 8 injected lesions after the combination of BT-001 with pembrolizumab.

D. Best change of size of non-injected lesions (%)

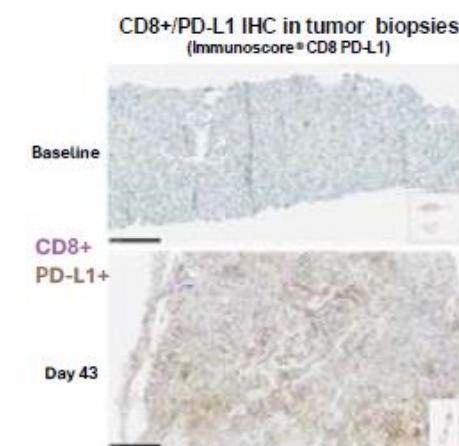
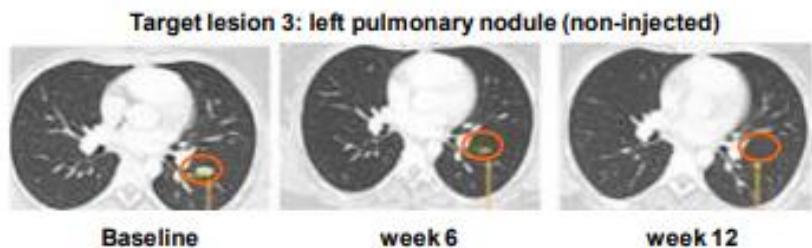
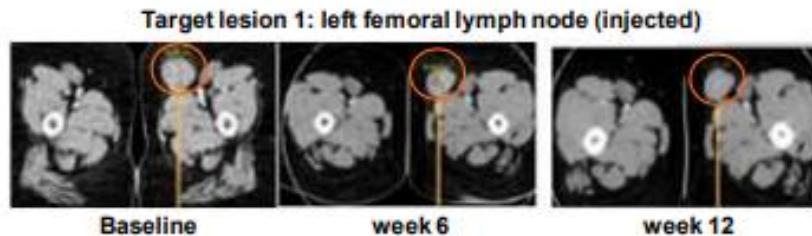


BT-001 in combination with pembrolizumab induced a significant tumor shrinkage in 2 of 6 non-injected lesions.

BT001 en combinaison avec pembrolizumab

Focus sur une patiente avec une réponse partielle

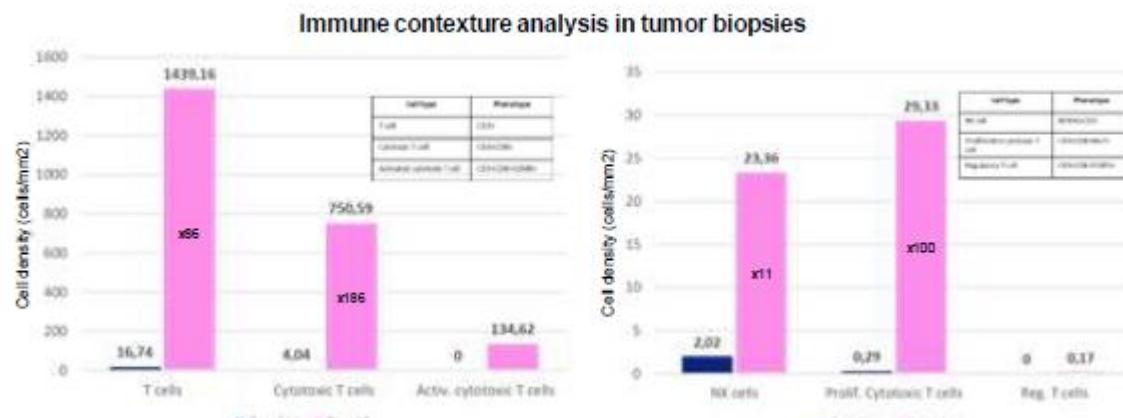
- Patiente, 28 ans, leyomyosarcome intra-osseux de la jonction dorso-lombaire, stade IV diagnostiqué en 2021
- 5 lignes de traitement sans bénéfice, apparition d'une lésion pulmonaire cardio-phénique avant l'inclusion
- Injection de BT001 dans un ganglion métastatique fémoral gauche avec du pembrolizumab IV



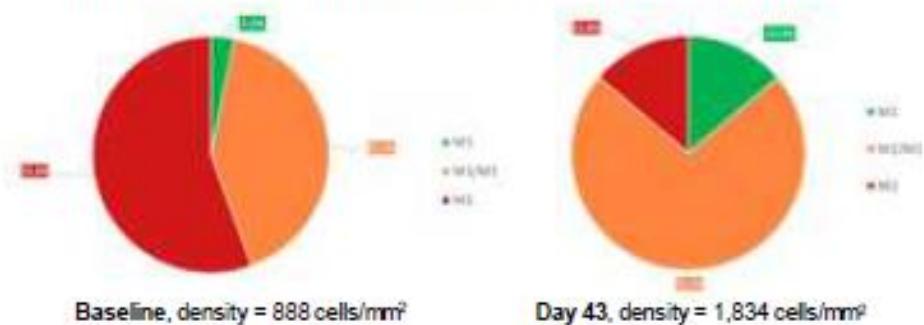
PD-L1 expression and TLS in tumor biopsies

	Baseline	Day 43
PD-L1 TPS (%)	0	31
PD-L1 CPS (%)	0	32
TLS (n)	0	1

TPS tumor proportion score
CPS combined proportion score
TLS tertiary lymphoid structure



Macrophage subsets representation in tumor biopsies



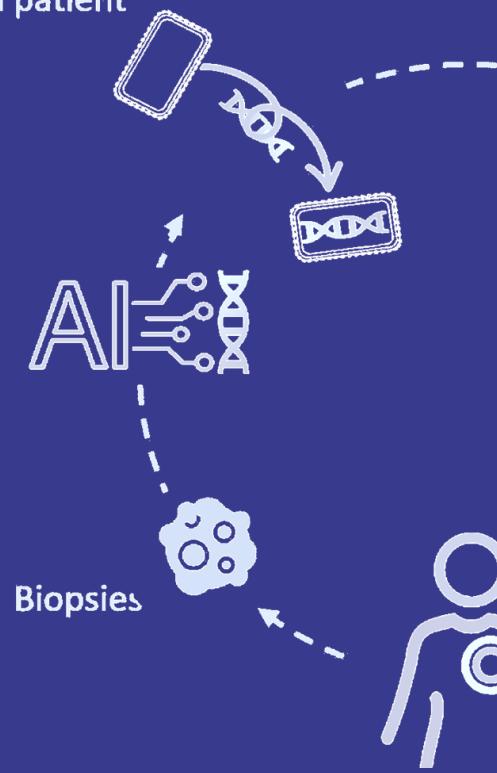


myvac

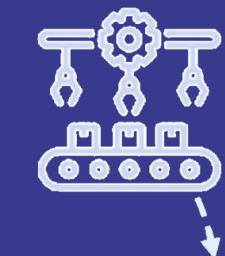
1 patient, 1 cancer, 1 vaccin

Traitement individualisé
spécifique au patient

Séquençage –
Prédiction et
sélection de
Neoantigènes



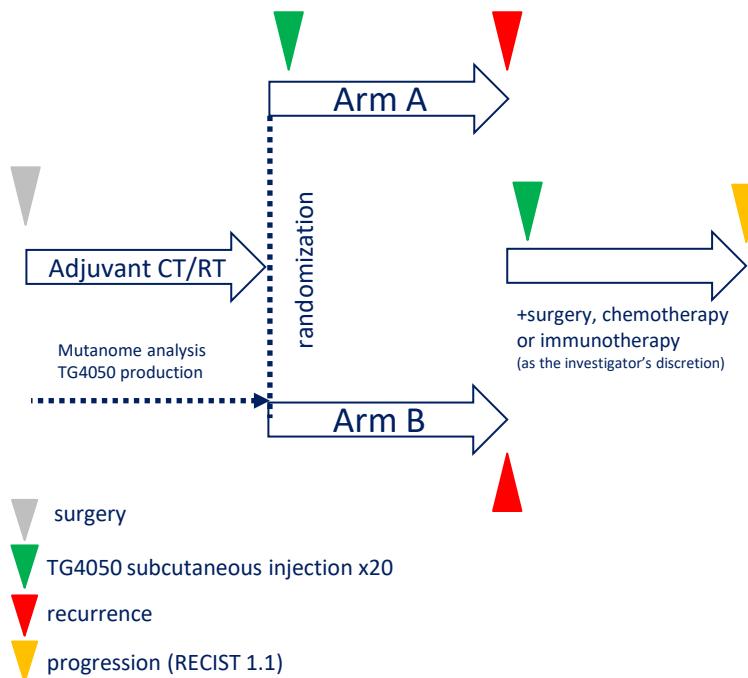
Production
(1 lot par patient)



Administration

— TG4050 dans une phase I randomisée chez les patients avec une tumeur Tête et cou locallement avancé

Design de l'étude



Critères d'inclusion

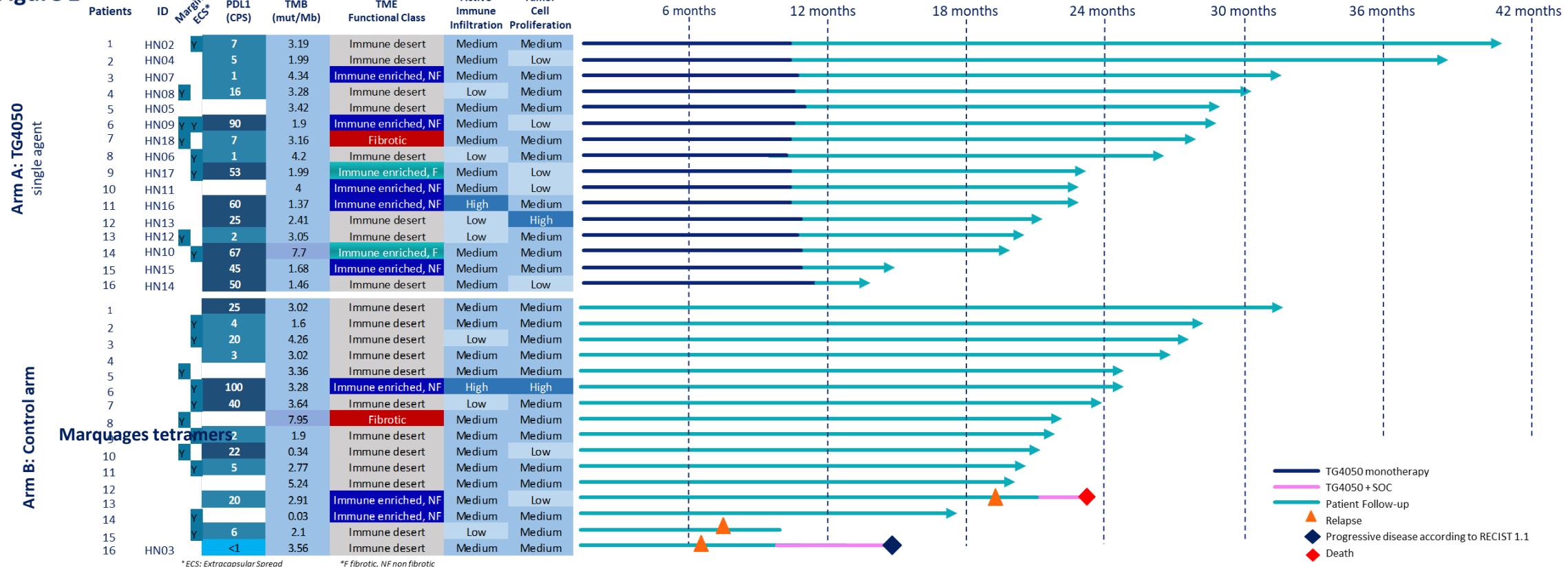
- HNSCC de stade III ou IV (AJCC 8e éd.), HPV négatif, nouvellement diagnostiqué, accessible à la chirurgie
- Réponse complète 3 mois après la fin du traitement adjuvant

Critères d'exclusion

- Exposition antérieure à des vaccins anticancéreux et à tout anticorps ciblant les protéines corégulatrices des lymphocytes T, tels que les anticorps anti-PD-L1, anti-PD-1 ou anti-CTLA-4

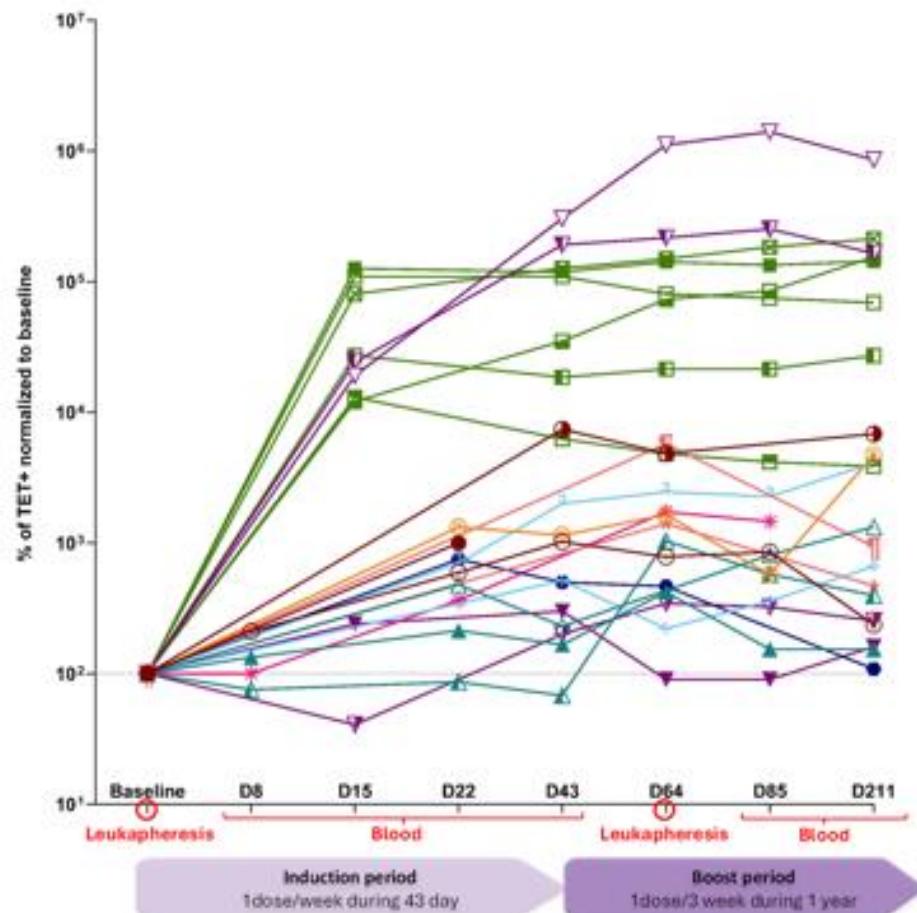
Caractéristiques immunitaires et suivi des patients inclus dans la phase I

Figure 1



Caractéristiques immunitaires et suivi des patients inclus dans la phase I

Figure 8

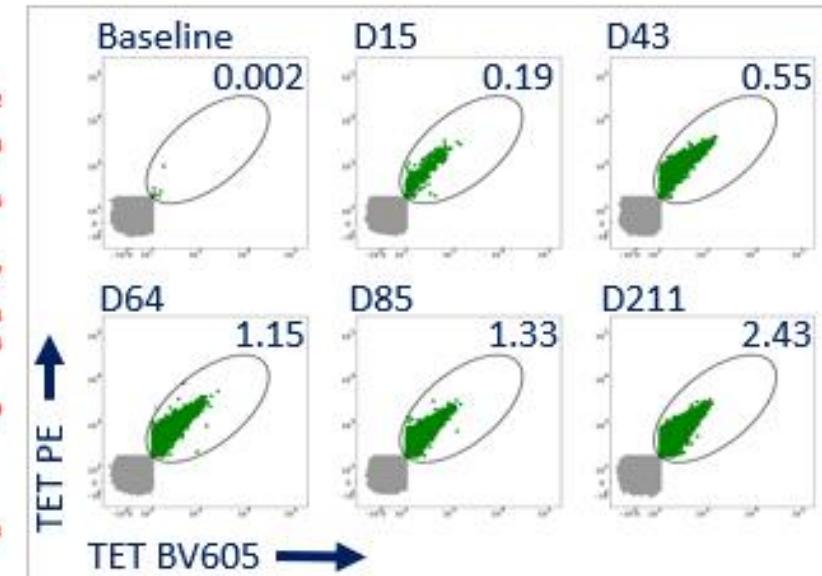


ARM A

- AE (YV-9) MVA KV-9] HN02
- AE (AY-9)] HN04
- AR (RK-9)] HN06
- BH (SY-9)] HN06
- BW (GR-9)] HN06
- AD (CL-9) AF (AF-9)] HN07
- BB (CF-9)] HN08
- AL (RR-9)] HN16
- FLU MVA KV-9] HN10
- BK (AK-9)] HN10
- AC (TK-9)] HN10
- MVA KV-9] HN13
- BO (GA-9)] HN13
- CI (WV-9)] HN13
- CP (CY-9)] HN13
- BU (FY-10)] HN13
- BW (RY-10)] HN13

ARM B

- BB (YV-9)] HN03
- AD (AL-9)] HN03
- AE (KK-9)] HN03



Example of tumor specific TET⁺ response with CP (CY-9) peptide in patient HN 13 at different times

Conclusions

- Les premières données de BT001, un virus oncolytique, en combinaison avec du pembrolizumab, montrent des signaux d'activité encourageants
 - Des confirmations sont nécessaires en maladie précoce, potentiellement dans d'autres indications
- L'approche par une thérapie vaccinale à base d'antigènes tumoraux individualisés semble très prometteuse
 - Une phase 2 randomisée est en cours de recrutement
 - Une étude randomisée de phase 1 en CPNPC sera ouverte au recrutement à la fin 2025
- Le développement de ces thérapies innovantes nécessite de nouvelles compétences en bio-informatique et bio-ingénierie ainsi qu'en immunologie

Merci de votre attention !

