

Les présentations de Theratechnologies au congrès de l'ACR 2023 mettent en valeur le potentiel du sudocétaxel zendusortide en monothérapie et en association avec d'autres traitements anticancéreux

Avril 18, 2023

- *Les données précliniques indiquent que le sudocétaxel zendusortide peut induire l'infiltration des cellules immunitaires dans les tumeurs « froides » et améliorer l'efficacité de l'inhibiteur du point de contrôle PD-L1.*

D'autres données in vivo mettent en évidence l'activité importante du sudocétaxel zendusortide contre les cancers du sein triple négatif (CSTN) SORT1+ et HER2+.

- *La surexpression de la SORT1 dans plusieurs types de tumeurs solides renforce le bien-fondé du traitement ciblé par le sudocétaxel zendusortide.*

MONTRÉAL, 18 avr. 2023 (GLOBE NEWSWIRE) -- Theratechnologies Inc. (« Theratechnologies » ou la « Société ») (TSX : TH) (NASDAQ : THTX), une entreprise biopharmaceutique axée sur la mise au point et la commercialisation de traitements novateurs, a présenté aujourd'hui des données précliniques qui mettent en évidence l'utilité potentielle de son principal conjugué peptide-médicament (CPM) expérimental, le sudocétaxel zendusortide (TH1902), comme agent unique et en association avec d'autres traitements anticancéreux, en ciblant les tumeurs qui expriment le récepteur de la sortiline (SORT1). Les nouvelles données ont été communiquées dans le cadre de séances de présentation d'affiches au congrès annuel 2023 de l' *American Association for Cancer Research* (AACR) à Orlando, en Floride.

Deux affiches distinctes présentées au congrès de l'ACR ont mis en évidence l'efficacité anticancéreuse accrue du sudocétaxel zendusortide, en association avec le ligand de la protéine 1 de mort cellulaire programmée (PD-L1), un traitement à base d'inhibiteurs de point de contrôle utilisé chez un modèle murin de mélanome, et en monothérapie contre des modèles de CSTN SORT1 positif et de cancers du sein HER2+, entraînant une régression complète de la tumeur. De plus, le sudocétaxel zendusortide a généré une activité supérieure à celle de l'association Herceptin et docétaxel dans le modèle de tumeur HER2+ résistant au Herceptin. Une troisième affiche montrait une surexpression de la SORT1 dans plusieurs types de tumeurs, comparativement aux tissus sains, ce qui justifiait d'autant plus le recours à l'inhibition liée à la SORT1 comme approche thérapeutique potentielle.

« Il est particulièrement intéressant de constater, grâce au modèle animal du mélanome, que l'association du sudocétaxel zendusortide et de l'immunothérapie ciblant le récepteur SORT1 entraîne une inhibition accrue des tumeurs et prolonge la survie comparativement à l'immunothérapie seule », a déclaré Christian Marsolais, Ph. D., vice-président principal et chef de la direction médicale de Theratechnologies. « Ensemble, nos trois présentations d'affiches au congrès de l'ACR soulignent le potentiel que recèle le sudocétaxel zendusortide de permettre l'administration ciblée d'un traitement anticancéreux et ce, en monothérapie ou en traitement d'association. Nous nous réjouissons à l'idée de poursuivre la caractérisation de ce nouvel agent expérimental alors que nous cherchons des partenaires et poursuivons notre programme de développement clinique. »

Induction de l'infiltration des cellules immunitaires et amélioration de l'activité antitumorale de l'inhibiteur du point de contrôle dirigé contre la protéine PD-L1

Dans la première affiche présentée au congrès de l'ACR, les chercheurs ont signalé que le sudocétaxel zendusortide induit l'infiltration des cellules immunitaires et potentialise l'activité antitumorale du traitement anti-PD-L1 chez un modèle murin de mélanome. Étonnamment, dans ce type de tumeurs non immunogènes ou « froides », l'analyse immunohistochimique (IHC) a montré une nette augmentation de l'infiltration leucocytaire totale dans les tumeurs traitées par le sudocétaxel zendusortide comparativement à celles traitées par le docétaxel, en particulier en ce qui concerne l'augmentation marquée de l'infiltration tumorale par les lymphocytes et des macrophages associés aux tumeurs. Les chercheurs ont également observé des taux élevés de lymphocytes T cytotoxiques et de cellules tueuses naturelles dans les tumeurs traitées par le sudocétaxel zendusortide.

Ensuite, les chercheurs ont réduit de moitié les doses de sudocétaxel zendusortide et de docétaxel, puis ont associé chaque agent à un inhibiteur de point de contrôle dirigé contre la protéine PD-L1. Il est à noter que le sudocétaxel zendusortide seul a montré une inhibition de la croissance tumorale supérieure à celle liée au docétaxel, au traitement anti-PD-L1 ou à l'association du traitement anti-PD-L1 et du docétaxel. De plus, l'association du sudocétaxel zendusortide et du traitement anti-PD-L1 a amélioré de façon significative l'inhibition la croissance tumorale et la survie médiane par rapport au traitement anti-PD-L1 ou au sudocétaxel zendusortide en monothérapie (21 jours comparativement à 2,5 et 12,5 jours, respectivement). Les chercheurs ont attribué, en partie, la supériorité de l'activité anticancéreuse du sudocétaxel zendusortide par rapport à celle du docétaxel à la modulation de l'infiltration des cellules immunitaires dans le microenvironnement tumoral.

« Nos données sont les premières à révéler que les schémas d'infiltration des cellules immunitaires pourraient jouer un rôle central dans la réponse antitumorale associée au sudocétaxel zendusortide », a ajouté le docteur Marsolais. « Étant donné que les résultats précliniques ont montré une amélioration statistiquement significative de l'efficacité du traitement des tumeurs liée à l'association de l'inhibiteur anti-PD-L1 au sudocétaxel zendusortide, contrairement au docétaxel, nous avons bon espoir que la poursuite de la recherche sur les traitements d'association pourra aussi mener à de meilleurs résultats cliniques. »

Données relatives au cancer du sein

La deuxième affiche présentée au congrès de l'ACR signalait une surexpression de la SORT1 dans plusieurs lignées cellulaires de CSTN et de cancers du sein HER2 positifs, ainsi que dans plus de 60 à 75 % des cas de cancer du sein évalués à partir de micromatrices tissulaires commerciales. Les chercheurs ont également observé que la SORT1 intervient dans la reconnaissance du peptide TH19P01 (sans charge utile) à la

surface cellulaire et dans son internalisation. La microscopie à fluorescence a montré une absorption et une co-localisation rapide du TH19P01 et du sudocétaxel zendusortide dans les compartiments endosomaux et lysosomaux tardifs de l'espace périnucléaire, ce qui indique que les deux composés sont internalisés par l'intermédiaire d'une endocytose médiée par un récepteur (un processus cellulaire permettant d'introduire des substances dans la cellule).

Dans un modèle murin de tumeur du CSTN (MDA-MB-231), l'administration hebdomadaire de sudocétaxel zendusortide à une dose (35 mg/kg) équivalente à la dose maximale tolérée de docétaxel (15 mg/kg) a mené à une régression tumorale complète et durable, tandis que le docétaxel n'a inhibé la croissance tumorale que de moitié. De plus, chez les souris porteuses d'une greffe de tissus tumoraux mammaires HER2 positifs, le sudocétaxel zendusortide a induit une régression tumorale complète, contrairement au docétaxel, au Herceptin et ainsi qu'à l'association Herceptin et docétaxel.

Étant donné les propriétés anticancéreuses supérieures éprouvées du sudocétaxel zendusortide contre les modèles de CSTN SORT1 positif et de cancer du sein HER2 positif, ainsi que son profil de tolérabilité plus favorable que celui du docétaxel, les chercheurs ont conclu que le sudocétaxel zendusortide peut être une voie prometteuse qui mérite une évaluation plus approfondie pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein SORT1 positif.

Données relatives à l'expression de la SORT1

Afin de mieux comprendre l'expression de la SORT1, l'équipe de recherche de Theratechnologies a procédé au dépistage immunohistochimique de 19 micromatrices tissulaires cancéreuses représentant 1 394 échantillons de tumeurs cancéreuses. Ils ont évalué chaque échantillon auquel ils ont attribué un score H sur une échelle de 0 à 300, où 0 indiquait l'absence de coloration SORT1 des cellules, et 300 correspondait à une forte coloration SORT1 dans toutes les cellules. Le tableau ci-dessous résume le pourcentage d'échantillons de tumeurs cancéreuses dont le niveau d'expression de la SORT1 est modéré à élevé (auxquels on a attribué un score H \geq 100) ainsi que le score H moyen pour chaque type de cancer évalué :

Type de cancer	Nombre d'échantillons évaluables	% d'échantillons ayant obtenu un score H \geq 100	Score H moyen
Endomètre	94	90	197
Thyroïde	108	92	188
Mélanome	155	83	184
Vessie	118	81	156
Testicules	40	100	116
Poumon	152	58	112
• Poumon à petites cellules	44	95	183
• Poumon non à petites cellules	108	43	82
Intestin grêle	54	63	102
Œil	26	46	83
Col de l'utérus	376	38	75
Prostate	150	39	71
Foie	121	23	52

Les résultats relatifs aux trois présentations au congrès de l'AACR 2023 valident et renforcent les résultats des rapports précédents concernant le mode et le degré d'expression de la SORT1 dans les types de tumeurs courantes, soulignant l'avenir brillant de la SORT1 comme cible pour l'administration et l'internalisation d'agents thérapeutiques contre le cancer.

Les affiches complètes se trouvent sur le [site web](#) de Theratechnologies.

À propos de l'immunothérapie pour le traitement des tumeurs « chaudes » et « froides »

Les immunothérapies ont considérablement amélioré le traitement contre le cancer. Les chercheurs continuent d'étudier la faculté qu'a le système immunitaire à trouver et à détruire les cellules cancéreuses. Les tumeurs « chaudes » présentent des signes d'inflammation, ce qui signifie qu'elles ont déjà été infiltrées par des cellules immunitaires qui se précipitent pour lutter contre les cellules cancéreuses. Seuls quelques types de tumeurs sont considérées comme étant « chaudes ».

Les tumeurs « froides » n'ont pas encore été infiltrées par les lymphocytes T. Ceci signifie que la réponse immunitaire est inefficace, ce qui fait en sorte qu'il est difficile de provoquer une réponse immunitaire à l'aide de médicaments d'immunothérapie. La plupart des cancers du sein, des ovaires, de la prostate, du pancréas et du cerveau (glioblastome multiforme [GBM]) sont considérés comme étant des tumeurs « froides », et sont principalement traitées au moyen de traitements classiques comme la radiothérapie et la chimiothérapie. De ce fait, de nombreuses recherches ont été menées pour comprendre comment transformer les tumeurs « froides » en tumeurs « chaudes » en modifiant le microenvironnement supprimeur des tumeurs « froides » et d'attirer davantage de lymphocytes antitumoraux.

À propos de la plateforme technologique SORT1+^{MC} et du sudocétaxel zendusortide (TH1902)

Theratechnologies met actuellement au point la plateforme technologique SORT1+^{MC} de peptides exclusifs en vue du développement de médicaments anticancéreux ciblant les récepteurs SORT1. Le récepteur de la SORT1 joue un rôle important dans l'internalisation, le triage et la circulation des protéines. Il est fortement exprimé dans les cellules cancéreuses par rapport aux tissus sains, ce qui fait de la SORT1 une cible intéressante pour la mise au point de médicaments anticancéreux. L'expression de la SORT1 est associée à une maladie agressive, à un pronostic sombre et à une survie plus courte. On estime que le récepteur de la SORT1 est exprimé dans 40 à 90 % des cas de cancer de l'endomètre, de l'ovaire ou du pancréas, de cancer colorectal et de cancer du sein triple négatif.

Le sudocétaxel zendusortide (TH1902) est actuellement le principal CPM candidat expérimental de Theratechnologies pour le traitement du cancer dérivé de sa plateforme technologique SORT1+^{MC}. Il s'agit du peptide breveté de l'entreprise combiné au docétaxel, un agent cytotoxique

couramment utilisé pour le traitement de nombreux cancers. La FDA des États-Unis a accordé au TH1902 la désignation « Fast Track » comme agent unique pour le traitement de toutes les tumeurs solides avancées récidivantes exprimant la sortiline qui sont réfractaires au traitement habituel. Le sudocétaxel zendusortide fait actuellement l'objet d'un essai clinique de phase I, même si l'inscription de patients a été suspendue volontairement le 1^{er} décembre 2022. Conformément à cette décision, la FDA a suspendu partiellement l'essai clinique. La Société prépare actuellement une modification du protocole, qui inclut des recommandations du comité consultatif scientifique, qui s'est tenu en mars 2023.

À propos de Theratechnologies

Theratechnologies (TSX : TH) (NASDAQ : THTX) est une société biopharmaceutique axée sur la mise au point et la commercialisation de traitements innovateurs qui répondent à des besoins médicaux non satisfaits. D'autres renseignements sur Theratechnologies sont disponibles sur le site Web de la Société au www.theratech.com, sur SEDAR au www.sedar.com et sur EDGAR au www.sec.gov.

Énoncés prospectifs

Le présent communiqué de presse renferme des énoncés prospectifs et de l'information prospective (collectivement, les « énoncés prospectifs ») au sens de la législation applicable en valeurs mobilières. Ces énoncés prospectifs reposent sur les opinions et les hypothèses de la direction ou sur l'information disponible à la date où ils sont formulés et se reconnaissent à l'emploi de mots tels que « peut », « va », « pourrait », « voudrait », « devrait », « perspectives », « croit », « planifie », « envisage », « prévoit », « s'attend » et « estime » ou la forme négative de ces termes ou des variations de ceux-ci. Les énoncés prospectifs contenus dans le présent communiqué de presse comprennent, sans toutefois s'y limiter, des énoncés au sujet de la mise au point de peptides par l'entremise de la plateforme technologique SORT1+^{MC} et de son principal peptide expérimental, le sudocétaxel zendusortide, pour faciliter l'administration ciblée de traitements contre le cancer et le traitement éventuel du cancer, y compris en association potentielle avec d'autres traitements anticancéreux, en utilisant le sudocétaxel zendusortide, et au sujet du dépôt d'une modification du protocole à la FDA pour reprendre l'essai clinique de phase I sur le sudocétaxel zendusortide. Bien que les énoncés prospectifs formulés dans le présent communiqué de presse se fondent sur des hypothèses que la Société juge raisonnables à la lumière des données dont elle dispose, les investisseurs doivent éviter de se fier indûment à ces énoncés, car les résultats réels peuvent différer. Parmi les hypothèses formulées dans la préparation des énoncés prospectifs, mentionnons les suivantes : les résultats précliniques obtenus dans le cadre de l'étude seront reproduits chez l'humain pendant les essais cliniques menés chez les humains, le cas échéant; le sudocétaxel zendusortide s'avérera sûr et efficace et qu'il sera approuvé par les organismes de réglementation pour le traitement du cancer; et nous reprendrons notre essai clinique de phase I portant sur le sudocétaxel zendusortide. Les énoncés prospectifs sont soumis à plusieurs risques et incertitudes, dont bon nombre sont indépendants de la volonté de Theratechnologies et sont susceptibles d'entraîner un écart considérable entre les résultats réels et ceux qui sont exprimés, expressément ou implicitement, dans ces énoncés prospectifs. Ces risques et incertitudes comprennent, sans toutefois s'y limiter, l'impossibilité de démontrer l'utilisation sécuritaire et efficace du sudocétaxel zendusortide et d'autres CPM dans le cadre de nos essais cliniques, l'impossibilité de reprendre l'essai clinique de phase I portant sur le sudocétaxel zendusortide si la FDA n'approuve pas les modifications apportées à notre protocole de l'essai clinique de phase I, l'incapacité de la Société à générer des résultats positifs malgré le développement continu de sa plateforme technologique SORT1+^{MC}, et l'incapacité de trouver un partenaire pour la mise au point de notre plateforme technologique SORT1+^{MC}. Les investisseurs actuels et potentiels sont priés de se reporter à la rubrique « Facteurs de risque » de notre notice annuelle datée du 27 février 2023, accessible sur SEDAR au www.sedar.com et sur EDGAR au www.sec.gov à titre d'annexe de notre rapport sur le formulaire 40-F daté du 28 février 2023 dans les documents déposés de Theratechnologies pour connaître les autres risques liés à l'entreprise. Le lecteur est prié d'examiner ces risques et incertitudes attentivement et de ne pas se fier indûment aux énoncés prospectifs. Les énoncés prospectifs reflètent les attentes actuelles concernant des événements futurs. Ils ne sont valables qu'à la date du présent communiqué de presse et traduisent nos attentes à cette date. Nous ne nous engageons aucunement à mettre à jour ou à réviser l'information contenue dans ce communiqué de presse, que ce soit à la suite de l'obtention de nouveaux renseignements, à la suite de nouveaux événements ou circonstances ou pour toute autre raison que ce soit, sauf si les lois en vigueur l'exigent.

Personnes-ressources :

Demandes des médias :

Julie Schneiderman

Directrice principale, Communications et Affaires corporatives

communications@theratech.com

1 514 336-7800

Demandes des investisseurs :

Elif McDonald

Directrice principale, Relations avec les investisseurs

ir@theratech.com

1 438 315-8563