

Des données cliniques intermédiaires de dernière minute valident le profil « non-alpha » de THOR-707 (SAR444245), nouvelle IL-2 expérimentale de Sanofi

- * Les résultats cliniques précoces confortent ceux des études précliniques et donnent à penser que THOR-707 (SAR444245), en monothérapie ou en association avec un anti-PD-1, pourrait induire une réponse immunitaire antitumorale, sans les effets secondaires médiés par la chaîne alpha.
- * THOR-707, une version modifiée d'IL-2, PEGylée avec précision, développé avec la plateforme technologique Synthorin™ de Sanofi, fait l'objet d'essais cliniques chez des adultes porteurs de tumeurs solides au stade avancé ou métastatiques

PARIS – Le 9 avril 2021 – Les données intermédiaires d'un premier essai chez l'homme évaluant l'innocuité, l'activité thérapeutique et la dose maximale tolérable de THOR-707 (SAR444245), une interleukine-2 (IL-2) non-alpha hautement différenciée expérimentale, en monothérapie et en association avec un anti-PD-1, seront présentés dans le cadre d'une séance de posters de dernière minute au Congrès annuel de l'*American Association for Cancer Research* (AACR), qui comprendra des données supplémentaires mises à jour.

Les données intermédiaires relatives à la sécurité, au bénéfice antitumoral et aux biomarqueurs valident les résultats précliniques. Que ce soit en association ou en monothérapie, une efficacité initiale a été observée chez les patients, qu'ils aient ou non été traités antérieurement par un anti-PD-1.

« THOR-707 pourrait devenir l'une des meilleures IL-2 de sa classe pharmacothérapeutique et illustre le potentiel prometteur de notre plateforme technologique Synthorin et de la biologie de précision en matière de cibles moléculaires difficiles », a précisé le Dr John Reed, Ph.D., Responsable Monde de la Recherche et Développement de Sanofi. « L'activité observée, que ce soit en monothérapie ou en association avec un anti-PD-1, conforte l'hypothèse selon laquelle le profil « non-alpha » unique de THOR-707 pourrait en faire un médicament essentiel des futures associations thérapeutiques en immuno-oncologie. Nous allons donc

continuer d'étudier le potentiel de cette molécule dans cette optique afin d'identifier les meilleures associations thérapeutiques. »

THOR-707 (SAR444245) est une version modifiée d'IL-2, PEGylée avec précision, dans laquelle la chaîne PEG est attachée à un nouvel acide aminé introduit sur un site de l'IL-2 qui l'empêche d'activer le récepteur alpha et de se lier aux récepteurs immunitaires (IL-2R-alpha, CD25) à l'origine de toxicités médicamenteuses. Cette IL-2 modifiée conserve sa liaison presque native aux récepteurs bêta-gamma qui activent sélectivement les lymphocytes T effecteurs et Natural Killer, sans pour autant provoquer les effets immunosuppresseurs médiés par la chaîne alpha des lymphocytes régulateurs ou de syndrome de fuite vasculaire médié par les éosinophiles.

Les résultats intermédiaires indiquent un schéma similaire dans lequel les cellules T CD8 + et les cellules NK ont augmenté après la première dose de THOR-707 et se sont maintenues pendant tout le cycle, avec un effet d'augmentation de la dose ; cet effet était renforcé lorsqu'il était associé à KEYTRUDA® (pembrolizumab). Aucune augmentation significative des lymphocytes T régulateurs CD4 + ou des éosinophiles n'a été observée, ce qui indique une sélectivité des récepteurs non alpha-IL-2.

Aucune toxicité limitant la dose n'a été observée pour le THOR-707 aux doses administrées, soit jusqu'à 24 µg/kg et 16 µg/kg, respectivement pour la monothérapie et pour le traitement combiné. Les événements indésirables les plus courants survenus après le traitement à la suite de l'administration de la première dose comprenaient des symptômes pseudo-grippaux, de la fièvre, des vomissements / nausées et des frissons. Ces symptômes ont été transitoires et ont disparu après l'administration d'un traitement standard. Parmi les toxicités liées à G3-4, il y avait une diminution transitoire du nombre de lymphocytes, qui a précédé l'expansion des lymphocytes T.

Aucune éosinophilie ou syndrome de fuite vasculaire n'a été signalé aux doses testées. Les niveaux d'IL-5 sont restés égaux ou inférieurs au niveau de détection le plus bas, suggérant une justification de l'absence de toxicité associée à l'IL-5 observée pendant le traitement.

« Ces nouvelles approches, comme les IL-2 non-alpha, cherchent à activer cette puissante voie immunitaire, tout en atténuant les difficultés actuelles que soulèvent la fréquence d'administration et la sécurité, dans le but d'élargir potentiellement les catégories de patients auxquels ce traitement pourrait être bénéfique », a déclaré le Dr Filip Janku, Ph.D., Professeur agrégé, Département de thérapie anticancéreuse expérimentale, Division d'oncologie, MD Anderson Cancer Center de l'Université du Texas, à Houston, au Texas. « Dans le cadre des études précliniques qui lui ont été consacrées, il apparaît que THOR-707 semble activer une réponse

immunitaire antitumorale sans augmenter le risque de toxicités liées à la chaîne alpha, comme l'éosinophilie ou le syndrome de fuite vasculaire. Bien que précoces, les données cliniques intermédiaires présentées à l'AACR confortent les résultats précliniques et donnent à penser qu'il est justifié de poursuivre l'étude de cette molécule IL-2 non-alpha, en monothérapie et en association avec un médicament synergique comme un anti-PD-1. »

L'escalade des doses de THOR-707 s'est poursuivie au-delà de la dose de 24 µg/kg 3 fois par semaine recommandée en monothérapie pour la phase II jusqu'à une dose de 32 µg/kg 3 fois par semaine, afin de mieux caractériser les limites supérieures de la plage des doses.

En plus de tester THOR-707 en association avec KEYTRUDA et un anti-EGFR, Sanofi évalue séparément l'activité de ce nouveau médicament biologique en association avec d'autres anticorps anti-PD-1, dont Libtayo® (cémiplimab-rwlc) pour le traitement de différentes catégories de tumeurs et avec l'anticorps anti-CD38 Sarclisa® (isatuximab) pour le traitement du myélome.

Note de la rédaction : Sanofi a conclu un accord avec Merck & Co. Inc., Kenilworth, New Jersey, États-Unis (connu sous le nom de MSD en dehors des États-Unis et du Canada) pour la conduite d'un essai de phase II évaluant THOR-707 , associé ou administré en séquence avec le KEYTRUDA.

À propos de THOR-707 (SAR444245)

THOR-707 est une version modifiée d'IL-2, PEGylée avec précision et à demi-vie prolongée, qui a le potentiel de devenir la meilleure IL-2 de sa classe pharmacothérapeutique pour le traitement de différents types de tumeurs malignes et de présenter un profil pharmacothérapeutique optimisé permettant de diminuer la fréquence des doses à administrer. Dans le cadre d'expérimentations précliniques, THOR-707 a montré qu'il peut induire une expansion des lymphocytes T CD8+ débouchant sur des effets antitumoraux, tant en monothérapie qu'en association avec un anticorps monoclonal anti-PD-1, avec un remarquable effet synergique.

THOR-707 est la première molécule produite à l'aide de la plateforme Synthorin™. Les Synthorins sont de nouvelles protéines élaborées au moyen de la plateforme unique d'expansion de l'alphabet génétique de Sanofi, qui permet aux chercheurs de combler des lacunes importantes en matière de protéines thérapeutiques en élargissant considérablement la diversité des matériaux mis à la disposition des ingénieurs biologistes. Utilisée seule ou en association avec d'autres technologies de Sanofi, la plateforme d'expansion de l'alphabet génétique permet aux chercheurs et bioingénieurs de Sanofi de développer de nouveaux médicaments biologiques pour le traitement du cancer et d'autres maladies.

À propos de Sanofi

La vocation de Sanofi est d'accompagner celles et ceux confrontés à des difficultés de santé. Entreprise biopharmaceutique mondiale spécialisée dans la santé humaine, nous prévenons les maladies avec nos vaccins et proposons des traitements innovants. Nous accompagnons tant ceux qui sont atteints de maladies rares, que les millions de personnes souffrant d'une maladie chronique.

Sanofi et ses plus de 100 000 collaborateurs dans 100 pays transforment l'innovation scientifique en solutions de santé partout dans le monde.

Sanofi, Empowering Life, donner toute sa force à la vie.

Relations médias

Sally Bain

Tél: +1 781-264-1091

Sally.Bain@sanofi.com

Relations Investisseurs Sanofi - Paris

Eva Schaefer-Jansen

Arnaud Delepine

Relations Investisseurs Sanofi - Amérique du Nord

Felix Lauscher

Fara Berkowitz

Suzanne Greco

Ligne principale Relations Investisseurs :

Tél: +33 (0)1 53 77 45 45

investor.relations@sanofi.com

<https://www.sanofi.com/en/investors/contact>

Déclarations prospectives

Ce communiqué contient des déclarations prospectives. Ces déclarations ne constituent pas des faits historiques. Ces déclarations comprennent des projections et des estimations ainsi que les hypothèses sur lesquelles celles-ci reposent, des déclarations portant sur des projets, des objectifs, des intentions et des attentes concernant des résultats financiers, des événements, des opérations, des services futurs, le développement de produits et leur potentiel ou les performances futures. Ces déclarations prospectives peuvent souvent être identifiées par les mots « s'attendre à », « anticiper », « croire », « avoir l'intention de », « estimer » ou « planifier », ainsi que par d'autres termes similaires. Bien que la direction de Sanofi estime que ces déclarations prospectives sont raisonnables, les investisseurs sont alertés sur le fait que ces déclarations prospectives sont soumises à de nombreux risques et incertitudes, difficilement prévisibles et généralement en dehors du contrôle de Sanofi, qui peuvent impliquer que les résultats et événements effectifs réalisés diffèrent significativement de ceux qui sont exprimés, induits ou prévus dans les informations et déclarations prospectives. Ces risques et incertitudes comprennent notamment les incertitudes inhérentes à la recherche et développement, les futures données cliniques et analyses, y compris postérieures à la mise sur le marché, les décisions des autorités réglementaires, telles que la FDA ou l'EMA, d'approbation ou non, et à quelle date, de la demande de dépôt d'un médicament, d'un procédé ou d'un produit biologique pour l'un de ces produits candidats, ainsi que leurs décisions relatives à l'étiquetage et d'autres facteurs qui peuvent affecter la disponibilité ou le potentiel commercial de ces produits candidats, le fait que les produits candidats s'ils sont approuvés pourraient ne pas rencontrer un succès commercial, l'approbation future et le succès commercial d'alternatives thérapeutiques, la capacité de Sanofi à saisir des opportunités de croissance externe et à finaliser les transactions y relatives, l'évolution des cours de change et des taux d'intérêt, l'instabilité des conditions économiques et de marché, des initiatives de maîtrise des coûts et leur évolution, l'impact que le COVID-19 aura sur Sanofi, ses clients, fournisseurs et partenaires et leur situation financière, ainsi que sur ses employés et sur l'économie mondiale. Tout impact significatif sur ces derniers pourrait négativement impacter Sanofi. La situation évolue rapidement et d'autres conséquences que nous ignorons pourraient apparaître et exacerber les risques précédemment identifiés. Ces risques et incertitudes incluent aussi ceux qui sont développés ou identifiés dans les documents publics déposés par Sanofi auprès de l'AMF et de la SEC, y compris ceux énumérés dans les rubriques « Facteurs de risque » et « Déclarations prospectives » du Document d'enregistrement universel 2020 de Sanofi, qui a été déposé auprès de l'AMF ainsi que dans les rubriques « Risk Factors » et « Cautionary Statement Concerning Forward-Looking Statements » du rapport annuel 2020 sur Form 20-F de Sanofi, qui a été déposé auprès de la SEC. Sanofi ne prend aucun engagement de mettre à jour les informations et déclarations prospectives sous réserve de la

réglementation applicable notamment les articles 223-1 et suivants du règlement général de l'Autorité des marchés financiers.