

# *Xenpozyme™ (olipudase alfa-rpcp) approuvé par la FDA – premier médicament indiqué expressément pour le traitement des manifestations non neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide*

**Paris, le 31 août 2022.** La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé Xenpozyme™ (olipudase alfa-rpcp) pour le traitement des manifestations non neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide de l'adulte et de l'enfant. Xenpozyme est le premier médicament indiqué expressément pour le traitement du déficit en sphingomyélinase acide et le seul actuellement approuvé dans cette indication.

### **Bill Sibold**

Vice-Président Exécutif, Responsable, Médecine de spécialités, Sanofi

*« Les équipes de Sanofi s'emploient à redonner espoir aux patients présentant un déficit en sphingomyélinase acide et à leurs familles. Il s'agit d'une maladie dévastatrice et extrêmement rare qui affecte les adultes et les enfants. L'approbation de Xenpozyme est l'aboutissement d'un travail audacieux de recherche et développement et de notre engagement indéfectible aux côtés de cette communauté de patients trop longtemps laissée pour compte. »*

Traditionnellement connu sous le nom de maladie de Niemann-Pick de type A, de type A/B et de type B, le déficit en sphingomyélinase acide est une maladie génétique extrêmement rare, évolutive, assortie d'une morbi-mortalité importante. Selon les estimations, moins de 120 patients seraient atteints de cette maladie aux États-Unis. Environ deux-tiers d'entre eux sont des enfants. Les signes et symptômes du déficit en sphingomyélinase acide peuvent se traduire par une augmentation du volume de la rate ou du foie, des difficultés respiratoires, des infections pulmonaires, des ecchymoses ou saignements inhabituels, entre autres manifestations de la maladie. Jusqu'à présent, sa prise en charge se limitait à un traitement symptomatique et à un suivi rapproché des éventuelles complications de la maladie.

### **David Guy**

Père de Kaila, 16 ans, présentant un déficit en sphingomyélinase acide

*« Lorsque, jeunes parents, mon épouse et moi-même avons appris que notre fille Kaila présentait un déficit en sphingomyélinase acide, nous avons été dans un premier temps bouleversés. Un tel diagnostic soulevait tellement d'interrogations : De quoi s'agissait-il ? Quelles seraient les conséquences pour elle ? Et surtout, quel espoir de traitement ? Nous avons été soulagés et avons retrouvé l'espoir lorsque nous avons inscrit Kaila dans une essai clinique de l'olipudase alpha. »*

Aux États-Unis, Xenpozyme a obtenu le statut de « Médicament innovant » (*Breakthrough Therapy*), une désignation qui accélère le développement et l'évaluation des médicaments destinés au traitement de maladies graves ou qui engagent le pronostic vital. La FDA a en outre accordé un examen prioritaire à Xenpozyme, une procédure qui est réservée aux médicaments susceptibles d'améliorer le traitement de maladies graves, en termes d'efficacité ou de sécurité. En mars 2022, Xenpozyme a été approuvé au Japon dans le cadre du programme SAKIGAKE (« pionnier » en japonais), marquant la première approbation de l'olipudase alpha dans le monde. En juin 2022, la Commission européenne (CE) a approuvé Xenpozyme en Europe.

Le déficit en sphingomyélinase acide regroupe plusieurs maladies causées par le même déficit enzymatique, dont deux types qui pourraient représenter les extrémités opposées d'un continuum parfois désigné sous le nom de déficit en sphingomyélinase acide de type

A et de type B. Le déficit en sphingomyélinase acide de type A/B représente une forme intermédiaire qui inclut des atteintes neurologiques à différents degrés.

*Les essais cliniques ASCEND et ASCEND-Peds ont montré que Xenpozyme améliore la fonction respiratoire et réduit le volume de la rate et du foie, chez l'adulte comme chez l'enfant*

L'approbation de Xenpozyme repose sur les données positives des essais cliniques ASCEND et ASCEND-Peds, dans le cadre desquels Xenpozyme a permis d'observer des améliorations importantes et cliniquement significatives de la fonction respiratoire (mesurée par la capacité prédite de diffusion du monoxyde de carbone ou DLco) et des numérations plaquettaires, ainsi qu'une diminution du volume de la rate et du foie, avec un profil de tolérance favorable.

### **Melissa Wasserstein**

Médecin, Médecine génétique pédiatrique, Faculté de médecine Albert Einstein et Hôpital des enfants de Montefiore

*« Le déficit en sphingomyélinase acide est une maladie génétique extrêmement rare, évolutive et potentiellement mortelle qui touche des enfants et des adultes partout dans le monde. Jusqu'à présent, il n'existait aucun traitement approuvé par la FDA pour combattre cette maladie dévastatrice. Je suis fière du travail accompli et impatiente d'observer l'impact que ce médicament pourra avoir sur les personnes vivant avec un déficit en sphingomyélinase acide. »*

L'essai ASCEND a évalué l'efficacité et la sécurité de Xenpozyme ; 31 patients adultes présentant un déficit en sphingomyélinase acide de type A/B ou de type B ont été randomisés pour recevoir soit du Xenpozyme, soit un placebo pendant 52 semaines (analyse primaire). L'essai a permis de démontrer que Xenpozyme améliore la fonction respiratoire – évaluée par la variation en pourcentage de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone prédite (DLco) entre l'inclusion et la semaine 52 – et diminue le volume de la rate - évalué par la variation en pourcentage des multiples du volume normal de la rate (multiples de la normale ou MN) par rapport au départ.

- Une variation en pourcentage de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone prédite (DLco) entre l'inclusion (49,1 %) et la semaine 52 (59,4 %) a été observée chez 12 patients traités par Xenpozyme. Cette variation représente une amélioration relative de la DLco de 23,9 %, comparativement à une amélioration de 3 % entre l'inclusion (48,5 %) et la semaine 52 (49,9 %) chez les 17 patients du groupe placebo. La différence entre les deux groupes (20,9 %) était statistiquement significative ( $p=0,0003$ ).
- La diminution moyenne du volume de la rate de 13 patients traités par Xenpozyme s'est établie à 38,9 % entre l'inclusion (11,5 MN) et la semaine 52 (7,2 MN), contre une augmentation moyenne de 0,5 % pour les 17 patients du groupe placebo, entre l'inclusion (11,2 MN) et la semaine 52 (11,2 MN). La différence entre les deux groupes (39,4 %) était statistiquement significative ( $p<0,0001$ ).
- La diminution moyenne du volume du foie de 12 patients traités par Xenpozyme s'est établie à 26,5 % entre l'inclusion (1,4 MN) et la semaine 52 (1,0 MN), contre une diminution moyenne de 1,8 % pour les 17 patients du groupe placebo entre l'inclusion (1,6 MN) et la semaine 52 (1,6 MN). La différence entre les deux groupes (24,7 %) était statistiquement significative ( $p<0,0001$ ).
- L'augmentation moyenne de la numération plaquettaire de 13 patients traités par Xenpozyme s'est établie à 18,3 % entre l'inclusion ( $109,3 \times 10^9/L$ ) et la semaine 52 ( $126,4 \times 10^9/L$ ), contre une augmentation de 2,7 % pour 16 patients du groupe placebo entre l'inclusion ( $115,6 \times 10^9/L$ ) et la semaine 52 ( $120,2 \times 10^9/L$ ). La différence entre les deux groupes (15,6 %) était statistiquement significative ( $p=0,0280$ ).
- Une amélioration des principaux critères de jugement (DLco et volume de la rate et du foie) a été observée chez tous les patients de l'essai ASCEND traités par Xenpozyme.
- Les réactions indésirables au médicament les plus fréquemment rapportées chez les adultes (incidence  $\geq 10$  %) ont été les maux de tête, la toux, la diarrhée, l'hypotension artérielle et l'hyperémie oculaire.

L'essai ASCEND-Peds à groupe unique a inclus 8 patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans présentant un déficit en sphingomyélinase acide de type A/B ou de type B qui ont tous été traités par Xenozyme, dans le but d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance de ce médicament pendant 64 semaines. Tous les patients ont terminé l'étude et ont poursuivi le traitement dans une étude d'extension. L'essai ASCEND-Peds a également évalué des critères d'évaluation exploratoires de l'efficacité liés à l'évolution de la pneumopathie, à l'augmentation du volume de la rate et du foie et à la numération plaquettaire. Après un an de traitement (52 semaines) :

- Chez 3 patients traités par Xenozyme qui avaient été en mesure de réaliser le test à l'inclusion, l'amélioration relative moyenne de la DLco prédite s'est établie à 45,9 % entre l'inclusion (48,5 %) et la semaine 52 (70,9 %) (les enfants de plus de 5 ans ont été évalués s'ils étaient en mesure de réaliser le test).
- Chez 8 patients traités par Xenozyme, la réduction moyenne du volume de la rate s'est établie à 46,7 % entre l'inclusion (18,3 MN) et la semaine 52 (9,5 MN).
- Chez 8 patients traités par Xenozyme, la réduction moyenne du volume du foie s'est établie à 38,1 % entre l'inclusion (2,5 MN) et la semaine 52 (1,6 MN).
- Chez 7 patients traités par Xenozyme, l'amélioration moyenne de la numération plaquettaire s'est établie à 37,6 % entre l'inclusion ( $136,7 \times 10^9/L$  ; n=8) et la semaine 52 ( $184,5 \times 10^9/L$ ).
- Des réactions anaphylactiques graves ont été rapportées chez 2 patients traités par Xenozyme (25 %).
- Les réactions indésirables graves liés au traitement et les réactions d'hypersensibilité (dont le choc anaphylactique) et les réactions à la perfusion se sont manifestées dans les 24 heures suivant la perfusion et ont été observées chez un pourcentage plus élevé de patients pédiatriques que de patients adultes.
- Les réactions indésirables au médicament les plus fréquemment rapportées chez les enfants (incidence  $\geq 20$  %) ont été la pyrexie, la toux, la diarrhée, les rhinites, les douleurs abdominales, les vomissements, les maux de tête, l'urticaire, les nausées, les éruptions cutanées, l'arthralgie, le prurit, la fatigue et les pharyngites.

### *Une innovation scientifique pour les patients présentant un déficit en sphingomyélinase acide*

Xenozyme est une enzymothérapie substitutive hydrolytique conçue pour remédier au déficit en sphingomyélinase acide ou à son défaut de fonctionnement afin de permettre la dégradation de la sphingomyéline. Le déficit en sphingomyélinase acide provoque l'accumulation de sphingomyéline dans différents organes. Xenozyme n'est pas susceptible de traverser la barrière hémato-encéphalique ou de moduler les manifestations de la maladie au niveau du système nerveux central. Xenozyme n'a pas été étudié chez les patients porteurs d'un déficit en sphingomyélinase acide de type A.

Xenozyme est administré par voie intraveineuse toutes les deux semaines et son administration requiert une phase d'escalade de dose, suivie d'une phase d'entretien.

Xenozyme devrait être disponible aux États-Unis dans les prochaines semaines. Le prix « catalogue » de ce produit aux États-Unis, ou prix de gros (WAC, *Wholesale Acquisition Cost*), s'établit à 7 142 dollars le flacon. Les coûts réels pour les patients sont généralement inférieurs dans la mesure où les prix « catalogue » ne tiennent pas compte des éventuelles garanties de leur assurance maladie, des programmes de copaiement ou de l'aide financière que peuvent leur apporter les programmes d'aide aux patients.

Sanofi s'engage à aider les patients éligibles des États-Unis à bénéficier du soutien dont ils peuvent avoir besoin et à réduire les obstacles qui se dressent sur leur parcours de soins. Dans le cadre de son engagement en faveur de l'accès aux traitements innovants à un coût abordable, Sanofi a mis en place des programmes d'éducation thérapeutique, d'aide financière et de copaiement, ainsi que d'autres services de soutien pour les patients éligibles. Pour plus d'informations, ceux-ci sont invités à composer le 1-800-745-4447 et sélectionner l'option 3, contacter [Info@CareConnectPSS.com](mailto:Info@CareConnectPSS.com), ou à consulter le site [www.Xenozyme.com](http://www.Xenozyme.com).

---

### *À propos de Sanofi*

Nous sommes une entreprise mondiale de santé, innovante et animée par une vocation : poursuivre les miracles de la science pour améliorer la vie des gens. Nos équipes, présentes dans une centaine de pays, s'emploient à transformer la pratique de la médecine pour rendre possible l'impossible. Nous apportons des solutions thérapeutiques qui peuvent changer la vie des patients et des vaccins qui protègent des millions de personnes dans le monde, guidés par l'ambition d'un développement durable et notre responsabilité sociétale. Sanofi est cotée sur EURONEXT : SAN et NASDAQ : SNY.

### *Relations médias*

**Sandrine Guendoul** | + 33 6 25 09 14 25 | [sandrine.quendoul@sanofi.com](mailto:sandrine.quendoul@sanofi.com)

**Sally Bain** | + 1 617 834 6026 | [sally.bain@sanofi.com](mailto:sally.bain@sanofi.com)

**Kate Conway** | + 1 508 364 4931 | [kate.conway@sanofi.com](mailto:kate.conway@sanofi.com)

### *Relations investisseurs*

**Eva Schaefer-Jansen** | + 33 7 86 80 56 39 | [eva.schaefer-jansen@sanofi.com](mailto:eva.schaefer-jansen@sanofi.com)

**Arnaud Delépine** | + 33 6 73 69 36 93 | [arnaud.delepine@sanofi.com](mailto:arnaud.delepine@sanofi.com)

**Corentine Driancourt** | + 33 6 40 56 92 21 | [corentine.driancourt@sanofi.com](mailto:corentine.driancourt@sanofi.com)

**Felix Lauscher** | + 1 908 612 7239 | [felix.lauscher@sanofi.com](mailto:felix.lauscher@sanofi.com)

**Priya Nanduri** | + 1 617 764 6418 | [priya.nanduri@sanofi.com](mailto:priya.nanduri@sanofi.com)

**Nathalie Pham** | + 33 7 85 93 30 17 | [nathalie.pham@sanofi.com](mailto:nathalie.pham@sanofi.com)

---

### **Déclarations prospectives**

Ce communiqué contient des déclarations prospectives. Ces déclarations ne constituent pas des faits historiques. Ces déclarations comprennent des projections et des estimations concernant la mise sur le marché et autre potentiel de ce produit, ou concernant les recettes futures envisagées pour ce produit. Ces déclarations prospectives peuvent souvent être identifiées par les mots « s'attendre à », « anticiper », « croire », « avoir l'intention de », « estimer », « planifier » ou « espérer », 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 actions et contretemps réglementaires inattendus, ou généralement des réglementations étatiques, qui peuvent affecter la disponibilité ou le potentiel commercial de ce produit, le fait que ce produit pourrait ne pas rencontrer un succès commercial, les incertitudes inhérentes à la recherche et développement, les futures données cliniques et l'analyse des données cliniques existantes relatives à ce produit, y compris postérieures à la mise sur le marché, les problèmes inattendus de sécurité, de qualité ou de production, la concurrence de manière générale, les risques associés à la propriété intellectuelle, à tout litige futur en la matière et à l'issue de ces litiges, l'instabilité des conditions économiques et de marché, 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 2021 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 2021 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.