

Sarclisa® (isatuximab) plus KRd améliore significativement le taux de maladie résiduelle minimale négative des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, éligibles à une greffe, comparativement à l'association KRd seule

- Les données de phase III montrent que l'ajout de Sarclisa à l'association carfilzomib-lénalidomide-dexaméthasone (KRd), chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, éligibles à une greffe, a permis à 77 % d'entre eux de présenter un taux de maladie résiduelle minimale négative (MRD négative), au seuil de sensibilité de 10^{-5} , après un traitement de consolidation.
- Le taux de MRD négative au seuil de sensibilité de 10^{-6} s'est établi à 67 % dans le groupe traité par Sarclisa plus KRd.
- Les résultats ont été présentés en séance plénière dans le cadre d'une communication orale au Congrès de l'ASH 2023.

PARIS, le 10 décembre 2023. L'essai de phase III consacré au Sarclisa® (isatuximab) combiné à l'association carfilzomib-lénalidomide-dexaméthasone (KRd) a permis d'observer une amélioration statistiquement significative du taux de négativité de la maladie résiduelle minimale (MRD), comparativement à l'association KRd seule, après consolidation par greffe autologue de cellules souches chez des patients éligibles à une greffe auxquels un myélome multiple vient d'être diagnostiqué. Ces résultats, tirés de l'essai IsKia mené par le Réseau européen du myélome (EMN, *European Myeloma Network*), ont été présentés lors d'une séance plénière (n° 4) du Congrès annuel de l'*American Society of Hematology* (ASH) par Francesca Gay, Professeur agrégé, Département universitaire d'hématologie, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Université de Turin et Département de biotechnologie moléculaire et des sciences de la santé - membre du Conseil d'administration du Young EMN.

La maladie résiduelle minimale négative est définie par l'absence de cellules du myélome dans la moelle osseuse après traitement, mesurée au moyen de techniques diagnostiques affichant une sensibilité d'au moins 1 cellule sur 100 000. Dans le cadre de cet essai, la négativité de la MRD a été détectée aux seuils de sensibilité de 10^{-5} (absence de cellules cancéreuses parmi 100 000 cellules de moelle osseuse) et de 10^{-6} (absence de cellules cancéreuses parmi 1 000 000 de cellules de moelle osseuse).

Selon l'analyse en intention de traiter (ITT), le critère d'évaluation primaire, soit le taux de négativité de la maladie résiduelle minimale mesuré par séquençage de nouvelle génération avec un seuil de sensibilité de 10^{-5} , après consolidation, chez les patients traités par Sarclisa combiné à l'association KRd (n=151), s'est établi à 77 %, contre 67 % pour ceux traités par KRd seulement (n=151) (odds ratio [OR] 1,67 ; p=0,049). Les taux respectifs de négativité de la MRD mesurée à un seuil de sensibilité de 10^{-6} se sont établis à 67 %, contre 48 % (OR 1,93 ; p=0,006). Le bénéfice en termes de MRD négative, aux seuils de 10^{-5} et de 10^{-6} , a été retenu dans tous les sous-groupes analysés, avec un bénéfice similaire parmi les patients à risque standard et à haut risque.

Une différence statistiquement significative a été observée dans les taux de MRD négative après induction par Sarclisa en association avec KRd, comparativement au protocole KRd seulement (10^{-5} : 45 % contre 26 %, p<0,001; 10^{-6} : 27 % contre 14 %, p=0,004).

Les profils de sécurité et de tolérance de Sarclisa observés dans le cadre de l'essai ont été conformes au profil de sécurité observé dans le cadre des autres essais cliniques consacrés au

Sarclisa et aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté. Les taux d'événements indésirables hématologiques de grade 3 ou plus se sont établis respectivement à 40 %, contre 30 %, et les taux d'événements indésirables non hématologiques à 41 %, contre 37 % pour Sarclisa combiné à l'association KRd, comparativement à l'association KRd seulement. Les taux d'arrêt de traitement dus aux événements indésirables ont été comparables dans les deux groupes de l'étude (respectivement 7 % et 5 %). Trois décès liés au traitement ont été recensés dans le groupe Sarclisa en association avec KRd, contre un décès dans le groupe KRd.

Peter C. Adamson

Responsable Monde, Développement, Oncologie, Sanofi

« Les taux statistiquement significatifs de négativité de la maladie résiduelle minimale observés dans le groupe Sarclisa plus KRd confirment que Sarclisa a bel et bien le potentiel d'être le meilleur médicament de sa classe pharmacothérapeutique. Un traitement de première ligne efficace est essentiel pour les patients nouvellement diagnostiqués, car des taux indétectables de la maladie dès le début du traitement peuvent conduire à de meilleurs résultats cliniques à long terme. Nous sommes impatient de poursuivre notre collaboration avec l'EMN afin d'étudier le potentiel de cette nouvelle association thérapeutique chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqués éligibles à une greffe autologue de cellules souches. »

L'utilisation de Sarclisa en association avec le protocole KRd dans cette population de patients est expérimentale et aucun organisme de réglementation ne l'a évaluée dans cette indication.

À propos de l'essai clinique

L'essai de phase III IsKia, randomisé, en ouvert, a inclus 302 patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, éligibles à une greffe, dans 42 sites répartis dans huit pays européens. Les patients ont été randomisés dans deux groupes. Tous les patients ont reçu un traitement d'induction consistant en quatre cycles de KRd de 28 jours, suivi par du cyclophosphamide et la collecte des cellules souches, d'une chimiothérapie par Melphalan 200 mg/m², puis d'une greffe autologue de cellules souches (Mel200-ASCT), d'un traitement de consolidation consistant en quatre cycles de KRd de 28 jours post-greffe et de 12 cycles de traitement de consolidation allégé par KRd. Sarclisa a été ajouté à l'association KRd dans un seul des groupes de traitement. Pendant l'essai, Sarclisa a été administré par perfusion intraveineuse à une dose de 10 mg/kg une fois par semaine pendant les quatre premières semaines du cycle un, puis une semaine sur deux pendant le reste de la période d'induction et pendant les périodes de consolidation, puis toutes les quatre semaines pendant la période de consolidation allégée.

Le critère d'évaluation primaire était le taux de MRD négative mesurée par séquençage de nouvelle génération (10⁻⁵) après traitement de consolidation dans la population en ITT. La MRD a été mesurée chez tous les patients ayant présenté au moins une très bonne réponse partielle. Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient le taux de MRD négative mesurée par séquençage de nouvelle génération (10⁻⁵) après traitement d'induction et la survie sans progression. Les taux de MRD ont été évalués dans le cadre d'une analyse en intention de traiter.

Les patients à haut risque cytogénétique, selon les critères de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG), étaient les patients porteurs d'une délétion del(17p) ou d'une translocation t(4 ; 14) ou t(14 ; 16). Les anomalies cytogénétiques de haut risque étaient définies par la présence des anomalies suivantes : del(17p13.1), t(4;14) (p16.3;q32.3), t(14;16) (q32.3;q23), gain(1q21) ou amp(1q21). Deux anomalies cytogénétiques de haut risque ou plus correspondaient à la présence d'au moins deux anomalies cytogénétiques de haut risque.

À propos de Sarclisa

Sarclisa est un anticorps monoclonal qui se lie à un épitope spécifique sur le récepteur CD38 des cellules du myélome multiple. Il est conçu pour induire la mort programmée des cellules tumorales (ou apoptose) et une activité immunomodulatrice. La protéine CD38 est exprimée uniformément et en grande quantité à la surface des cellules tumorales du myélome multiple et des récepteurs transmembranaires, ce qui en fait une cible potentielle pour les anticorps thérapeutiques comme Sarclisa.

Suite à la publication des résultats de l'étude ICARIA-MM de phase III, Sarclisa a été approuvé dans plus de 50 pays, dont les États-Unis et les pays de l'Union européenne, en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. Depuis la parution des résultats de l'étude IKEMA de phase III, Sarclisa est également approuvé dans 50 pays, en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone, en particulier aux États-Unis pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu un à trois traitements antérieurs et dans l'Union européenne, pour les patients atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur. Le nom générique de Sarclisa aux États-Unis est isatuximab-irfc, le suffixe « irfc » lui ayant été attribué conformément à la nomenclature publiée par la Food and Drug Administration des États-Unis (*Nonproprietary Naming of Biological Products Guidance for Industry*).

L'essai IsKia est le deuxième essai clinique de phase III positif d'un traitement par Sarclisa chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, éligibles à une greffe, et le cinquième essai de phase III positif concernant Sarclisa en général. Tous confirment son potentiel de meilleur médicament de sa classe pharmacothérapeutique.

Sarclisa continue d'être évalué dans le cadre de plusieurs essais cliniques de phase III, en association avec divers médicaments de référence, pour le traitement du myélome multiple en rechute, réfractaire ou nouvellement diagnostiqué. Il est également étudié dans le traitement d'autres tumeurs hématologiques et dans celui de tumeurs solides. Aucun organisme de réglementation n'a encore pleinement évalué ses profils de sécurité et d'efficacité dans ces indications potentielles.

Pour plus d'informations sur les essais cliniques consacrés à Sarclisa, se reporter au site www.clinicaltrials.gov.

À propos du myélome multiple

Le myélome multiple est le deuxième cancer hématologique le plus fréquent¹. Dans la mesure où il n'existe pas de traitement curatif, la plupart des patients atteints d'un myélome multiple présentent des rechutes. Le myélome multiple en rechute s'entend d'un myélome qui réapparaît après un traitement ou une période de rémission. Faute de traitement curatif, le myélome multiple finit tôt ou tard par rechuter. Le myélome multiple réfractaire désigne un myélome qui ne répond pas ou ne répond plus au traitement.

À propos de la Fondation du Réseau européen du myélome (EMN, European Myeloma Network)

Le Réseau européen du myélome (*European Myeloma Network, EMN*) est un organisme à but non lucratif fondé en 2005. Ce réseau fait fonction d'organisme de référence pour les études consacrées au myélome multiple en Europe : les médecins peuvent participer à des projets coopératifs afin d'enrichir et de partager leur expérience, et standardiser et harmoniser les pratiques cliniques ; les entreprises pharmaceutiques peuvent s'appuyer sur l'EMN pour planifier et gérer leurs essais cliniques de nouvelles molécules. Enfin et surtout, les patients peuvent être recrutés dans des essais cliniques portant sur des médicaments prometteurs de dernière génération, visant à améliorer leur survie et leur qualité de vie. Plusieurs pays font partie de l'EMN dont les Pays-Bas (où est situé le siège du réseau), l'Italie (où se trouve le centre des données du réseau), l'Allemagne, l'Autriche, la France, l'Espagne, la Grèce, la République tchèque, le Royaume-Uni, la Norvège, le Danemark, la Suisse, la Turquie. Plusieurs autres pays participeront à l'avenir aux projets de ce réseau. Pour plus d'informations, prière de communiquer avec l'EMN (Président : Professeur Pieter Sonneveld) : <https://www.myeloma-europe.org/>

¹ Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol.* 2016;43(6):676-681. doi:10.1053/j/semioncol.2016.11.004.

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

Sally Bain | + 1 617 834 6026 | sally.bain@sanofi.com

Victor Rouault | + 33 6 70 93 71 40 | victor.rouault@sanofi.com

Relations investisseurs

Eva Schaefer-Jansen | + 33 7 86 80 56 39 | eva.schaefer-jansen@sanofi.com

Arnaud Delépine | + 33 06 73 69 36 93 | arnaud.delepine@sanofi.com

Corentine Driancourt | + 33 06 40 56 92 | corentine.driancourt@sanofi.com

Felix Lauscher | + 1 908 612 7239 | felix.lauscher@sanofi.com

Tarik Elgoutni | + 1 617 710 3587 | tarik.elgoutni@sanofi.com

Nathalie Pham | + 33 07 85 93 30 17 | 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 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 les pandémies ou toute autre crise globale pourraient avoir sur Sanofi, ses clients, fournisseurs et partenaires et leur situation financière, ainsi que sur ses employés et sur l'économie mondiale. 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 2022 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 2022 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.