

Les nouvelles données pivots présentées au Congrès de l'EHA 2021 confirment que le sutimlimab, premier inhibiteur expérimental de la fraction C1s de sa classe pharmacothérapeutique, a le potentiel de devenir le premier traitement approuvé de l'hémolyse pour les personnes présentant une maladie des agglutinines froides, une anémie hémolytique auto-immune chronique grave

- * L'étude CADENZA de phase III a atteint son critère composite principal avec des résultats statistiquement significatifs ; les données relatives aux critères d'évaluation secondaires sont par ailleurs cliniquement significatives.
- * Ces résultats apportent la preuve que le sutimlimab inhibe rapidement l'hémolyse déclenchée par l'activation du C1, après une semaine de traitement, avec un effet thérapeutique soutenu tout au long de l'étude.

PARIS – Le 11 juin 2021 – Les résultats de la Partie A de CADENZA, une étude pivot de phase III, en double aveugle, contrôlée par placebo, évaluant la tolérance et l'efficacité du sutimlimab chez des personnes porteuses d'une maladie des agglutinines froides (MAF) ayant récemment bénéficié d'une transfusion sanguine (dans les six mois précédant l'étude), seront présentés dans le cadre d'une séance de communications orales au Congrès 2021 de l'Association européenne d'hématologie (EHA). Les données de l'étude apportent la preuve que le traitement par sutimlimab entraîne une inhibition rapide et soutenue de l'hémolyse déclenchée par l'activation du C1 chez les personnes présentant une MAF, après une semaine de traitement, et qu'il s'accompagne d'améliorations cliniquement significatives du taux d'hémoglobine et du score de fatigue, comparativement au placebo, pendant toute la durée de l'étude.

« La maladie des agglutinines froides amène le système immunitaire de l'organisme à détruire par erreur les globules rouges sains. Les personnes qui en sont atteintes sont confrontées aux effets très invalidants de l'hémolyse chronique et en particulier à une anémie sévère, une profonde fatigue et des crises hémolytiques aiguës », a indiqué le professeur Alexander Röth du Département d'hématologie et de greffe de cellules souches de l'Hôpital de l'Université de Duisbourg et Essen en Allemagne, médecin, investigateur principal de l'étude et auteur de la présentation. « Les données probantes positives de l'essai CADENZA montrent des améliorations importantes de l'hémolyse et un effet positif sur plusieurs mesures de l'anémie et de la fatigue. »

CADENZA est la deuxième étude pivot de phase III consacrée au sutimlimab dans le traitement de la MAF. Son critère d'efficacité principal était la proportion de patients ayant obtenu les trois résultats suivants : augmentation du taux d'hémoglobine supérieure ou égale à 1,5 g/dl par rapport au taux de départ, aux différents moments prévus pour l'évaluation du traitement (moyenne des semaines 23, 25 et 26) ; absence de transfusions sanguines entre les semaines 5 et 26 ; et absence de tout autre traitement de la MAF que ceux autorisés dans le cadre de l'étude entre les semaines 5 et 26. Les critères d'efficacité secondaires correspondaient aux améliorations de plusieurs indicateurs clés de la maladie et, en particulier, des taux d'hémoglobine, de bilirubine et de lactate déshydrogénase, ainsi que du score de qualité de vie obtenu au moyen de l'échelle FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*).

« Les résultats de l'étude CADENZA et les données de l'étude CARDINAL de phase III, qui ont été présentées au Congrès de l'American Society of Hematology en 2019, formeront la base de la demande d'autorisation de mise sur la marché que nous présenterons à l'Agence européenne des médicaments. Ces études illustrent le potentiel prometteur du sutimlimab et son effet important sur les personnes porteuses d'une MAF », a déclaré le docteur Karin Knobe, Ph.D., Responsable du Développement, Maladies rares et maladies hématologiques rares, de Sanofi. « Les solides données cliniques en notre possession montrent que le sutimlimab inhibe significativement l'hémolyse et a le potentiel de devenir un nouveau traitement important de la MAF. »

Données de l'étude CADENZA de phase III (Partie A finale) présentées au Congrès de l'EHA 2021

CADENZA est un essai de phase III, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, cherchant à évaluer l'efficacité et la tolérance du sutimlimab chez des personnes porteuses d'une maladie des agglutinines froides (MAF) ayant récemment bénéficié d'une transfusion sanguine (dans les six mois précédant l'étude). Les patients éligibles ont été randomisés selon un rapport 1/1 pour recevoir soit une dose fixe de sutimlimab déterminée en fonction de leur poids (6,5g ou 7,5 g), soit un placebo, par perfusion veineuse les jours 0 et 7, puis une semaine sur deux jusqu'à la semaine 26. La Partie B en ouvert de l'étude est en cours et cherchera à évaluer la tolérance à long terme, ainsi que la durée de la réponse au sutimlimab, chez tous les participants atteints d'une MAF.

Quarante-deux patients (âge moyen 66,7 ans) ont été inclus et randomisés soit vers le groupe sutimlimab (N=22), soit vers le groupe placebo (N=20). Globalement, 19 (86 %) et 20 (100 %) patients, respectivement des groupes sutimlimab et placebo, ont terminé la Partie A et ont été inclus dans la Partie B. Trois (14 %) patients du groupe sutimlimab ont mis un terme à leur participation à la Partie A de l'étude pour cause d'événements indésirables.

Données d'efficacité et de tolérance :

- Soixante-treize pour cent (73 %) des patients (n=16) traités par sutimlimab ont atteint le critère composite principal et obtenu les résultats suivants : augmentation du taux d'hémoglobine supérieure ou égale à 1,5 g/dl par rapport à la valeur de départ, aux différents moments prévus pour l'évaluation du traitement (à savoir les semaines 23, 25 et 26) ; absence de transfusions sanguines entre les semaines 5 et 26 ; et absence de tout autre traitement de la MAF que ceux autorisés dans le cadre de l'étude entre les semaines 5 et 26, comparativement à 15 % des patients (n=3) du groupe placebo (odds ratio=15,9, IC à 95 % : 2,9 à 88,0, p<0,001).
- Les données ont montré que le sutimlimab a permis d'obtenir une augmentation soutenue du taux moyen d'hémoglobine par rapport au départ, jusqu'au moment prévu pour l'évaluation du traitement (semaine 26), ce qui représente une différence de la moyenne des moindres carrés statistiquement significative de 2,6 g/dl (p<0,001; IC à 95 % :1,8 à 3,4), comparativement au placebo. Le taux d'hémoglobine a augmenté rapidement, avec une moyenne des moindres carrés par rapport au départ supérieure ou égale à 1 g/dl à la semaine 1 et supérieure ou égale à 2 g/dl à la semaine 3. Globalement, le taux d'hémoglobine s'est maintenu à plus de 11 g/dl à partir de la semaine 3 jusqu'au moment prévu pour l'évaluation du traitement, illustrant son effet soutenu pendant toute la période restante du traitement.
- Une amélioration statistiquement significative du score de fatigue mesuré sur l'échelle FACIT-Fatigue chez les patients traités par sutimlimab, comparativement au placebo : 10,8 points contre 1,9, respectivement avec une différence de la moyenne des moindres carrés de 8,9 points (p<0,001; IC à 95 % : 4,0 à 13,9). Une augmentation de 5 points ou plus du score FACIT-Fatigue est révélateur d'un changement cliniquement important¹.
- La réduction moyenne du taux de bilirubine (un marqueur clé de l'hémolyse), entre le début de l'étude et le moment prévu pour l'évaluation du traitement, a été supérieure chez les patients traités par sutimlimab que chez les patients traités par placebo (respectivement -22,1 µmol/l contre -1,8 µmol/l). Le taux moyen de bilirubine s'est normalisé en dessous de la limite supérieure de la normale dans un délai de 1 à 3 semaines dans le groupe sutimlimab (limite supérieure de référence 20,5 µmol/l) et les taux se sont maintenus en dessous de la limite supérieure de la normale jusqu'à la semaine 26.
- Le traitement par sutimlimab a permis d'obtenir des améliorations significatives du taux de LDH (un marqueur supplémentaire de l'hémolyse), entre le début de l'étude et le moment prévu pour l'évaluation du traitement, comparativement au placebo (-150,8 U/L contre +7,6 U/L).
- Vingt et un patients (95,5 %) du groupe sutimlimab et 20 patients (100 %) du groupe placebo ont présenté au moins un événement indésirable lié au traitement.
- Trois patients (13,6 %) du groupe sutimlimab ont présenté au moins un événement indésirable grave lié au traitement (n=4), dont un que l'investigateur a considéré être causé par le sutimlimab (thrombose veineuse cérébrale chez un patient diabétique).

Un patient (5 %) du groupe placebo a présenté trois événements indésirables graves liés au traitement.

- Les événements indésirables liés au traitement rapportés plus fréquemment dans le groupe sutimlimab comparativement au groupe placebo (différence de trois patients ou plus entre les groupes) ont été les suivants : maux de tête (23 % contre 10 %), hypertension artérielle (23 % contre 0 %), rhinite (18 % contre 0 %), syndrome de Raynaud (18 % contre 0 %) et acrocyanose (14 % contre 0 %). Aucun décès et aucun cas d'infection à méningocoques n'ont été rapportés.

La maladie des agglutinines froides, une maladie chronique rare

La maladie des agglutinines froides est une anémie hémolytique auto-immune chronique rare qui amène le système immunitaire à s'attaquer par erreur aux globules rouges et à provoquer leur destruction (hémolyse) par l'activation de la voie classique du complément. Les patients atteints de MAF peuvent présenter une anémie chronique, une profonde fatigue, des crises hémolytiques aiguës et d'autres complications potentielles, comme un risque accru d'événements thromboemboliques et une mortalité prématurée^{2,3,4}. Selon les estimations, 12 000 personnes seraient atteintes de cette maladie aux États-Unis, en Europe et au Japon⁵. Il n'existe actuellement aucun traitement approuvé contre la MAF.

À propos de l'étude CARDINAL de phase III

CARDINAL était la première de deux études pivots de phase III consacrées au sutimlimab comme traitement potentiel de la MAF. CARDINAL était un essai pivot en ouvert, à groupe de traitement unique, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du sutimlimab chez des adultes porteurs d'une maladie des agglutinines froides primitive ayant récemment bénéficié d'une transfusion sanguine. Les données de l'étude CARDINAL ont été présentées sous forme d'abstract dans le cadre d'une session de dernière minute du 61^{ème} Congrès annuel de l'*American Society of Hematology* en décembre 2019 et forment la base de la demande de licence de produit biologique soumise à la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis.

À propos du sutimlimab

Le sutimlimab est un anticorps monoclonal humanisé expérimental conçu pour cibler et inhiber sélectivement la fraction C1s de la voie classique du complément, une composante du système immunitaire inné. Grâce à l'inhibition de la fraction C1s, le sutimlimab inhibe l'activation de la voie classique du complément dans le but d'interrompre l'hémolyse déclenchée par l'activation du C1 dans la maladie des agglutinines froides, afin d'empêcher la destruction anormale des globules rouges sains. L'inhibition de la voie classique en amont, au niveau du C1s, permet de préserver les activités fonctionnelles de surveillance immunitaire des autres voies d'activation du complément, à savoir la voie des lectines et la voie alterne.

Le sutimlimab a obtenu la désignation de « traitement innovant » (*Breakthrough Therapy*) de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, de même que le statut de médicament orphelin de la FDA, de l'Agence européenne des médicaments (EMA) et de

l'Agence japonaise des médicaments et dispositifs médicaux. Le sutimlimab fait actuellement l'objet d'études cliniques et aucun organisme de réglementation ne l'a encore approuvé. Sanofi prévoit de resoumettre sa demande de licence de produit biologique (BLA, *Biologics License Application*) à la FDA des États-Unis au deuxième semestre de 2021.

1. Hill Q, et al. Important Change in FACIT-Fatigue Score for Patients with Cold Agglutinin Disease: An Analysis Using the Phase 3 CARDINAL and CADENZA Studies. *Poster presentation European Hematology Association Congress July 2021*
2. Broome C, et al. Increased risk of thrombotic events in cold agglutinin disease: A 10-year retrospective analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;00:1–8.
3. Quentin A. Hill, Rajeshwari Punekar, Jaime Morales Arias, Catherine M Broome, Jun Su; Mortality Among Patients with Cold Agglutinin Disease in the United States: An Electronic Health Record (EHR)-Based Analysis. *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 4790.
4. Lauren C. Bylsma, Anne Gulbech Ording, Adam Rosenthal, Buket Öztürk, Jon P. Fryzek, Jaime Morales Arias, Alexander Röth, Sigbjørn Berentsen; Occurrence, thromboembolic risk, and mortality in Danish patients with cold agglutinin disease. *Blood Adv* 2019; 3 (20): 2980–2985.
5. Berentsen S, et al. *Haematologica.* 2006;91(4):460-466

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.

Relations médias

Sally Bain
Tél.: +1 (781) 264-1091
Sally.Bain@sanofi.com

Relations Investisseurs - Paris

Eva Schaefer-Jansen
Arnaud Delepine
Nathalie Pham

Relations Investisseurs – 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.