

Des données de phase II publiées dans le NEJM illustrent le fort potentiel d'efficacité du frexalimab dans le traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente

- * Le frexalimab à dose élevée a permis de réduire significativement l'activité de la maladie, avec une réduction de 89 % des nouvelles lésions cérébrales.
- * Des essais de phase III dans le traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente et de la sclérose en plaques progressive secondaire non récurrente sont en cours.

Paris, le 15 février 2024. Le *New England Journal of Medicine* a [publié](#) les résultats positifs d'un essai clinique de phase II qui a démontré que le frexalimab a permis de ralentir significativement l'activité de la maladie chez des personnes atteintes de sclérose en plaques (SEP) récurrente-rémittente, comme en témoigne une diminution de 89 % et 79 % de l'apparition de nouvelles lésions en T1 rehaussées par le gadolinium, respectivement dans le groupe traité par la dose la plus élevée et dans le groupe traité par la dose la plus faible, comparativement au placebo – ce qui correspondait au critère d'évaluation primaire. Ces résultats montrent également que les deux doses de frexalimab ont permis d'obtenir une diminution significative des lésions en T2, nouvelles ou ayant augmenté de volume, ce qui correspondait à l'un des critères d'évaluation secondaires de l'étude. Frexalimab est le nouvel anticorps anti-CD40L expérimental de deuxième génération développé par Sanofi, dont le mode d'action unique permet de traiter la neuro-inflammation aiguë et chronique dans la sclérose en plaques sans provoquer de déplétion lymphocytaire. Ces données ont fait l'objet d'une présentation au Congrès annuel 2023 du *Consortium of Multiple Sclerosis Centers*.

Dr Patrick Vermersch, Ph.D.

Université de Lille, CHU de Lille, France

« Ces résultats de phase II publiés pour le frexalimab représentent des données importantes non seulement pour le traitement potentiel de la sclérose en plaques, mais aussi pour l'ensemble de la communauté de la sclérose en plaques. Il convient de noter qu'à la semaine 12, les deux doses de frexalimab étudiées ont permis d'obtenir une diminution prononcée des nouvelles lésions – une mesure standard de l'activité inflammatoire de la sclérose en plaques – et leur effet s'est bien maintenu au fil du temps, surtout dans le groupe de patients traités par la dose la plus élevée de frexalimab. De fait, 96 % d'entre eux ne présentaient aucune nouvelle lésion active à la semaine 24 du traitement. »

Les résultats publiés dans le *NEJM* proviennent d'un essai clinique de phase II dans le cadre duquel 129 adultes présentant une SEP récurrente-rémittente ont été randomisés afin de recevoir soit une dose élevée, soit une faible dose de l'anticorps anti-CD40L frexalimab (respectivement, n=52 et n=51), soit un placebo également à dose élevée ou à faible dose (respectivement, n=12 et n=14 ; données regroupées pour les analyses d'efficacité). Dans le groupe traité par la dose élevée, les participants ont reçu 1 200 mg de frexalimab par voie intraveineuse toutes les quatre semaines, après une dose de charge de 1 800 mg. Dans le groupe traité par une faible dose, les participants ont reçu 300 mg de frexalimab par voie sous-cutanée toutes les deux semaines, après une dose de charge de 600 mg. Après 12 semaines de traitement, les résultats significatifs suivants ont été observés dans les deux groupes traités par frexalimab :

- Diminution du nombre de nouvelles lésions en T1 rehaussées par le gadolinium à la semaine 12, avec des rapports de taux de 0,11 (IC à 95 %, 0,03 à 0,38) et de 0,21 (IC à 95 %, 0,08 à 0,56), ce qui correspond à une diminution de 89 % et 79 %, respectivement dans le groupe traité à dose élevée et dans le groupe traité à faible dose – le critère d'évaluation primaire de l'étude.

- Diminution du nombre de lésions en T2, nouvelles ou ayant augmenté de volume, à la semaine 12, avec des rapports de taux de 0,08 (IC à 95 %, 0,03 à 0,26) et de 0,14 (IC à 95 %, 0,05 à 0,41), ce qui correspond à une diminution de 92 % et 86 %, respectivement dans le groupe traité à dose élevée et dans le groupe traité à faible dose – l'un des critères d'évaluation secondaires de l'étude.
- Diminution du nombre total de lésions en T1 rehaussées par le gadolinium à la semaine 12, avec des rapports de taux de 0,12 (IC à 95 %, 0,04 à 0,36) et de 0,20 (IC à 95 %, 0,07 à 0,53), ce qui correspond à une diminution de 88 % et 80 %, respectivement dans le groupe traité à dose élevée et dans le groupe traité à faible dose – un autre des critères d'évaluation secondaires de l'étude.

Les effets sur l'apparition de nouvelles lésions en T1 rehaussées par le gadolinium se sont maintenus au fil du temps dans les deux groupes de traitement et une diminution encore plus importante a été observée dans le groupe traité à une dose élevée de frexalimab, puisque 96 % des patients de ce groupe de traitement ne présentaient aucune nouvelle lésion active à la semaine 24.

Parmi les critères d'évaluation exploratoires figuraient les variations du score MSIS-29 (score d'impact physique de la SEP mesuré au moyen de la *MS Physical Impact Scale*, sur la base des résultats rapportés par les patients), les concentrations plasmatiques de neurofilaments à chaîne légère (NfL) – un biomarqueur des lésions neuro-axonales et de l'activité de la SEP –, ainsi que les concentrations plasmatiques de CXCL13 – un biomarqueur de l'activité inflammatoire. Au cours des 12 semaines de traitement, les scores MSIS-29 (score d'impact physique de la SEP selon les résultats rapportés par les patients) se sont améliorés significativement chez les participants traités par la dose la plus élevée de frexalimab. La différence moyenne des moindres carrés (intervalle de confiance à 95 %) s'est établie à -7,9 (-14,7,-1,2), comparativement au placebo (données groupées). Les deux doses de frexalimab ont permis d'observer une diminution des concentrations de NfL par rapport aux valeurs à l'inclusion dans l'étude (24 % et 18 %, respectivement dans le groupe traité à dose élevée et dans le groupe traité à faible dose) et des concentrations de CXCL13 par rapport aux valeurs à l'inclusion (21 % et 30 %, respectivement dans le groupe traité à dose élevée et dans le groupe traité à faible dose), comparativement au placebo (données groupées) à la semaine 12.

Le frexalimab a été bien toléré et 125 (97 %) participants ont participé à la Partie A jusqu'à son terme et ont poursuivi le traitement dans le cadre de la Partie B en ouvert. Les événements indésirables les plus fréquents (≥ 5 %) observés dans les deux groupes traités par frexalimab ont été la COVID-19 (n=5 [9,8 %] dans le groupe ayant reçu la dose la plus faible ; formes d'intensité légère à modérée, sans complication, dans tous les cas) et les maux de tête (n=1 [2,0 %] et n=3 [5,8 %], respectivement dans le groupe traité à dose élevée et dans le groupe traité à faible dose).

Sanofi a lancé des essais cliniques de phase III du frexalimab dans le traitement de la SEP récurrente-rémittente et de la SEP progressive secondaire non récurrente.

À propos de l'essai de phase II

L'essai de phase II randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, a évalué le frexalimab chez des patients porteurs d'une sclérose en plaque récurrente-rémittente. Les participants ont été randomisés (selon un rapport de 4/4/1/1) pour recevoir soit une dose élevée, soit une faible dose de frexalimab, soit un placebo (à dose élevée ou à faible dose) pendant 12 semaines (Partie A). Le critère d'évaluation primaire était la réduction du nombre de nouvelles lésions en T1 rehaussées par le gadolinium, détectées par IRM, après 12 semaines de traitement. Les critères d'évaluation secondaires incluaient d'autres critères d'efficacité mesurés par IRM, ainsi que la sécurité, la tolérance et le profil pharmacocinétique du frexalimab. Après la semaine 12, les patients traités par placebo ont été permutés vers l'un des deux groupes frexalimab (selon la dose de placebo qui leur avait été attribuée par randomisation) et ont été inclus dans la Partie B en ouvert de l'étude, qui se poursuit.

À propos du frexalimab

Le frexalimab (SAR441344) est un anticorps anti-CD40L expérimental de deuxième génération, potentiellement « best-in-disease », qui bloque la voie de costimulation CD40/CD40L

intervenant dans l'activation et le fonctionnement des cellules de l'immunité adaptative (lymphocytes T et B) et de l'immunité innée (macrophages et cellules dendritiques). Grâce à son mécanisme d'action unique, en amont, le frexalimab a le potentiel de remédier à la neuro-inflammation à la fois aiguë et chronique caractéristique de la SEP, sans provoquer de déplétion des lymphocytes. Sanofi développe le frexalimab dans le cadre d'un accord de licence exclusif conclu avec ImmuNext Inc. Le frexalimab fait l'objet d'essais cliniques de phase III dans le traitement de la sclérose en plaques, ainsi que d'essais cliniques de phase II dans le traitement du syndrome de Sjögren, du lupus érythémateux systémique et du diabète de type 1. Aucun organisme de réglementation n'a encore examiné ses profils de sécurité et d'efficacité. Pour plus d'informations sur les essais cliniques du frexalimab, voir le site www.clinicaltrials.gov.

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.guendoul@sanofi.com victor.rouault@sanofi.com

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

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

Timothy Gilbert | + 1 516 521 2929 | timothy.gilbert@sanofi.com

Relations investisseurs

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

Arnaud Delépine | + 33 6 73 69 36 93 | arnaud.delepine@sanofi.com

Corentine Driancourt | + 33 6 40 56 92 21 | 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 7 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.