

L'olipudase alpha permet d'obtenir des améliorations soutenues de plusieurs manifestations cliniques du déficit en sphingomyélinase acide

- * Des données expérimentales tirées d'études de suivi à long terme ont montré que l'olipudase alpha permet d'obtenir des améliorations soutenues de la fonction respiratoire (mesurée par la DLCO) et une réduction du volume de la rate et du foie au fil du temps chez les patients présentant un déficit en sphingomyélinase acide.
- * Si elle est approuvée, l'olipudase alpha deviendra le premier et le seul traitement pour le déficit en sphingomyélinase acide.

Paris, le 9 février 2022. Les résultats positifs d'études de prolongation, en ouvert, à long terme ont montré que l'olipudase alpha permet d'obtenir une amélioration soutenue de la fonction respiratoire (mesurée par la capacité de diffusion du monoxyde de carbone ou DLCO) et une réduction du volume de la rate et du foie chez les adultes et enfants présentant un déficit en sphingomyélinase acide, sans manifestations neurologiques. Le déficit en sphingomyélinase acide est une maladie rare, évolutive et potentiellement mortelle contre laquelle il n'existe pas de traitement approuvé. Ces données correspondent aux résultats obtenus pendant 6,5 ans auprès de cinq patients adultes présentant un déficit en sphingomyélinase acide, aux résultats d'un traitement de 2 ans chez 20 patients pédiatriques, de même qu'aux résultats de la prolongation en ouvert de l'essai de phase III ASCEND mené chez l'adulte. Elles ont été présentées au 18^e *WORLDSymposium*TM annuel qui a eu lieu cette semaine à San Diego, en Californie.

Dr Alaa Hamed, MPH, MBA

Responsable Monde des Affaires Médicales, Maladies rares, Sanofi

« Le déficit en sphingomyélinase acide peut provoquer des atteintes multisystémiques progressives et un risque de mortalité prématurée qui augmente à mesure que ses symptômes s'aggravent. Les patients qui présentent cette maladie extrêmement rare ne disposent actuellement d'aucune option thérapeutique. L'ensemble de ces résultats montre que l'olipudase alpha pourrait avoir un impact positif sur l'évolution de cette maladie et permettre d'obtenir des améliorations chaque année, qui maintiennent pendant une période de suivi pouvant aller jusqu'à 6,5 ans. »

Données de long terme chez l'adulte et l'enfant présentant un déficit en sphingomyélinase acide

Cinq patients adultes et 20 patients pédiatriques, tous porteurs d'un déficit en sphingomyélinase acide, ont été recrutés dans un essai au long cours, en ouvert et à groupe de traitement unique (NCT02004704). Ceux-ci avaient été précédemment recrutés dans deux essais cliniques parents différents (respectivement NCT01722526 et NCT02292654). L'objectif principal de cette étude à long terme était d'évaluer la sécurité de l'olipudase alpha chez les patients exposés à un traitement au long cours par cette enzymothérapie substitutive expérimentale.

Données relatives à cinq patients adultes traités pendant 6,5 ans

Cinq patients adultes présentant des manifestations non neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide, âgés de 22 à 47 ans, ont reçu de l'olipudase alpha dans le cadre d'un essai de phase Ib en ouvert. Après six mois, les cinq patients ont été permutés vers l'étude au

long cours, dans le cadre de laquelle ils ont reçu de l'olipudase alpha pendant une durée totale de 6,5 ans. Les résultats d'efficacité et de sécurité de ces cinq adultes ont été rapportés.

Des améliorations ont été observées chez tous les patients ; après 6,5 ans de suivi (toutes les valeurs étant rapportées à partir du début de l'étude originale) :

- L'augmentation moyenne, en pourcentage, de la DLCO prédite s'est établie à 55,3 %.
- La diminution moyenne du volume de la rate s'est établie à 59,5 %.
- La diminution moyenne du volume du foie s'est établie à 43,7 %.

Pratiquement tous les événements indésirables (99%) ont été légers et aucun événement indésirable grave lié au traitement n'a été observé. Les cinq patients poursuivent actuellement le traitement dans le cadre de l'étude au long cours. Quatre des cinq patients ont présenté des réactions liées à la perfusion conformes à la définition du protocole de l'étude ; 78 % de celles-ci sont survenues pendant la première année du traitement. Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents ont été les suivants : douleurs abdominales, arthralgie et nausées (toutes jugées liées au traitement chez quatre patients) et maux de tête (jugés liés au traitement chez trois patients).

Données relatives à 20 patients pédiatriques traités pendant 2 ans

Vingt enfants présentant un déficit en sphingomyélinase acide, âgés de 1 à 17 ans, ont été recrutés dans un essai de phase II en ouvert, à groupe de traitement unique, dans sept pays (ASCEND-Peds). Les enfants présentant des atteintes neurologiques évoluant rapidement ont été exclus. L'objectif principal de l'essai était d'évaluer la sécurité et la tolérance de l'olipudase alpha dans le cadre d'un schéma d'augmentation progressive des doses jusqu'à 3 mg/kg, administrées par voie intraveineuse toutes les deux semaines pendant 64 semaines. Après l'essai ASCEND-Peds en ouvert, tous les patients ont continué le traitement par olipudase alpha, dans le cadre d'une étude de sécurité au long cours.

Cette étude a montré que l'olipudase alpha était généralement bien tolérée pendant les deux années et que la majorité des événements indésirables (99 %) observés au cours des semaines 65 à 104 étaient légers et modérés. Sept événements indésirables graves ont été observés chez quatre patients (trois au cours de l'année 1 et un au cours de l'année 2) : un patient a présenté un choc anaphylactique mais a repris le traitement après une désensibilisation personnalisée jusqu'à ce que la dose cible puisse lui être administrée ; un patient a présenté à deux reprises une élévation transitoire de son taux d'alanine aminotransférase ; un patient a présenté une urticaire et une éruption cutanée et un, deux réactions d'hypersensibilité.

L'étude a également évalué différents critères d'efficacité, à savoir l'évolution de la pneumopathie et l'augmentation du volume de la rate et du foie. Parmi les neuf patients qui ont été en mesure de se prêter au test de la fonction respiratoire au départ (du fait principalement de leur âge), le pourcentage de la DLCO prédite a affiché une augmentation moyenne de 46,6 % par rapport au départ (de l'étude originale) jusqu'à l'année 2. Au cours de la deuxième année, le volume de la rate et du foie a affiché une diminution moyenne de respectivement 60,9 % et 49 % par rapport au départ (de l'étude originale), au mois 24 dans les deux cas.

Données chez l'adulte présentant un déficit en sphingomyélinase acide (prolongation de l'étude ASCEND)

Dans le cadre de l'essai clinique ASCEND en double aveugle (NCT02004691), 36 patients ont été randomisés pour recevoir soit de l'olipudase alpha soit un placebo. Pendant la période de l'analyse primaire (52 semaines), le premier critère d'évaluation principal indépendant, correspondant à l'amélioration de la fonction respiratoire par la mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone prédite (DLCO), a été atteint ; par conséquent l'essai ASCEND a été déclaré positif. L'autre critère d'évaluation principal indépendant, à savoir l'effet de l'olipudase alpha sur le volume de la rate, a été atteint conformément au protocole de l'étude. Aux États-Unis, le critère relatif au volume de la rate a été combiné au score des symptômes rapportés par les patients en lien avec l'hypertrophie de la rate ou score lié à la splénomégalie (SRS,

Splenomegaly Related Score). Comparativement au score de départ, le score SRS s'est amélioré dans des proportions identiques dans les groupes olipudase alpha et placebo ; ce critère d'évaluation combiné n'a donc pas été atteint. Les résultats de l'analyse primaire ont déjà été présentés au Congrès virtuel 2020 de l'[American Society of Human Genetics \(ASHG\)](#).

Après l'analyse primaire réalisée au terme d'un an, 33 adultes présentant un déficit en sphingomyélinase acide ont terminé une deuxième année de traitement dans le cadre d'une étude de prolongation en ouvert, à groupe de traitement unique, qui avait pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de l'olipudase alpha. Les patients randomisés dans le groupe olipudase alpha à l'inclusion dans l'étude (n=18) et qui ont poursuivi le traitement par ce médicament ont continué de présenter les bénéfices observés pendant toute l'année 2 (toutes les valeurs rapportées depuis le départ) :

- L'augmentation moyenne, en pourcentage, de la DLCO prédite s'est établie à 28,5 %, n=10 (augmentation au cours de l'année 1 : 22,2 %, n=17).
- La diminution moyenne du volume de la rate s'est établie à 47 %, n=14 (diminution au cours de l'année 1 : 39,5 %, n=17).
- La diminution moyenne du volume du foie s'est établie à 33,4 %, n=14 (diminution au cours de l'année 1 : 27,8 %, n=17).

Dr Melissa Wasserstein

Directrice, Division de Médecine génétique pédiatrique de l'Hôpital des enfants malades de Montefiore, professeur de pédiatrie et de génétique à la Faculté de médecine Albert Einstein et investigateur de l'essai ASCEND

« Ces derniers résultats cliniques montrent que l'olipudase alpha permet de maintenir les améliorations des principaux marqueurs de l'évolution de la maladie au cours d'une période prolongée. »

Les patients traités initialement par placebo (n=18) ont été permutés vers le groupe olipudase alpha, avec augmentation progressive des doses jusqu'à 3 mg/kg. Ces patients ont présenté des améliorations au cours de l'année 2 comparables à celles observées dans le groupe olipudase alpha pendant la période correspondant à l'analyse primaire (toutes les valeurs rapportées depuis le début de l'étude) :

- L'augmentation moyenne, en pourcentage, de la DLCO prédite s'est établie à 28 %, n=10.
- La diminution moyenne du volume de la rate s'est établie à 36 %, n=11.
- La diminution moyenne du volume du foie s'est établie à 30,7 %, n=11.

Globalement, presque tous les événements indésirables liés au traitement (99 %) ont été légers à modérés et un seul événement indésirable grave lié au traitement a été observé. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les maux de tête et des élévations transitoires des transaminases (augmentation des enzymes hépatiques).

Dans toutes les études de prolongation en ouvert, l'olipudase alpha a été administrée à des doses augmentées progressivement jusqu'à ce qu'elles atteignent 3 mg/kg (dose d'entretien cible), toutes les deux semaines par perfusion intraveineuse.

À propos du déficit en sphingomyélinase acide

Traditionnellement connu sous le nom de maladie de Niemann-Pick de type A et de type B, le déficit en sphingomyélinase acide est une maladie de surcharge lysosomale rare, évolutive et potentiellement mortelle due au déficit de l'activité de la sphingomyélinase acide (ASM), l'enzyme que l'on trouve normalement dans des compartiments spéciaux, les lysosomes, à l'intérieur des cellules. Cette enzyme est nécessaire pour métaboliser un lipide appelé sphingomyéline. Si l'ASM est absente ou fonctionne mal, ce lipide ne peut pas être métabolisé correctement. Il s'accumule à l'intérieur des cellules, pouvant causer leur mort et entraîner un dysfonctionnement des organes et systèmes atteints. Le déficit en sphingomyélinase acide est dû à des mutations du gène de la sphingomyéline phosphodiesterase 1 (SMPD1). La prévalence

du déficit en sphingomyélinase acide est estimée à environ 2 000 personnes aux États-Unis, en Europe (pays de l'UE5) et au Japon.

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 maladie de Niemann-Pick, respectivement de type A et de type B. Le déficit en sphingomyélinase acide de type A se caractérise par des atteintes neurologiques qui évoluent rapidement et se soldent par le décès dans l'enfance en raison de complications au niveau du système nerveux central. Le déficit en sphingomyélinase acide de type B est une maladie grave et potentiellement mortelle qui touche surtout, mais pas seulement, les poumons, le foie, la rate et le cœur. Le déficit en sphingomyélinase acide de type A/B représente une forme intermédiaire qui inclut des atteintes neurologiques à différents degrés. Enfin, il existe une maladie de Niemann-Pick de type C, totalement distincte des formes causées par un déficit en sphingomyélinase acide.

À propos de l'olipudase alpha

L'olipudase alpha est une enzymothérapie substitutive expérimentale conçue pour remédier au déficit en sphingomyélinase acide ou à son défaut de fonctionnement afin de permettre la dégradation de la sphingomyéline. Elle est actuellement étudiée pour le traitement des manifestations non neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide de l'adulte et de l'enfant. Elle n'a pas été étudiée chez les patients porteurs d'un déficit en sphingomyélinase acide de type A.

La FDA des États-Unis a accordé la désignation de « Médicament innovant » (*Breakthrough Therapy*) à l'olipudase alpha. Cette désignation vise à accélérer le développement et l'examen de médicaments destinés au traitement de maladies graves ou mortelles. Une demande de licence de produit biologique (BLA, *Biologics License Application*) relative à l'olipudase alpha a été soumise à la FDA, qui lui a également accordé un examen prioritaire.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a pour sa part accordé le statut de médicament prioritaire (PRIME) à l'olipudase alpha. Cette désignation permet d'optimiser le développement et d'accélérer l'évaluation des médicaments expérimentaux qui peuvent apporter un bénéfice thérapeutique majeur par rapport aux autres traitements ou bénéficier aux patients privés d'options thérapeutiques. L'EMA a accepté de soumettre la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) concernant ce médicament à une procédure d'évaluation accélérée.

Au Japon, l'olipudase alpha a obtenu le statut SAKIGAKE, qui désigne un programme visant à promouvoir la recherche et le développement, au Japon, de nouveaux médicaments innovants répondant à un certain nombre de critères, notamment la gravité de l'indication dans laquelle ils sont développés. Sanofi a déposé une demande de nouveau médicament au Japon (J-NDA) pour l'olipudase alpha.

Aucun organisme de réglementation n'a encore approuvé l'olipudase alpha, dont les profils de sécurité et d'efficacité sont en cours d'évaluation.

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

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

Chrystel Baude | + 33 6 70 98 70 59 | chrystel.baude@sanofi.com

Nicolas Obrist | + 33 6 77 21 27 55 | nicolas.obrist@sanofi.com
Victor Rouault | + 33 6 70 93 71 40 | victor.rouault@sanofi.com
Lisa Zobel | + 1 908 967 4605 | lisa.zobel@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
Priya Nanduri | +1 908 981 5560 | priya.nanduri@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 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.