

Le tolebrutinib satisfait au critère d'évaluation primaire de l'étude de phase III HERCULES ; premier et seul médicament ayant permis d'observer une réduction de l'accumulation du handicap chez des personnes présentant une sclérose en plaques secondairement progressive non active

- * Dans le cadre de l'étude HERCULES, le tolebrutinib a satisfait au critère d'évaluation primaire et allongé le délai avant progression confirmée du handicap chez des personnes porteuses d'une SEP-SP non active – une population pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement approuvé et qui présente un important besoin médical non pourvu.
- * Le critère d'évaluation primaire des études GEMINI 1 et 2 ayant évalué le tolebrutinib chez des personnes atteintes de SEP récurrente-rémittente (SEP-RR), qui correspondait à la réduction du taux de poussées annualisé, n'a pas atteint le seuil de signification statistique par rapport à Aubagio (tériflunomide). L'analyse de six mois de données groupées relatives aux principaux critères d'évaluation secondaires a confirmé un allongement considérable du délai avant progression du handicap.
- * Les résultats des études de phase III formeront la base des futures discussions avec les autorités réglementaires.
- * Les résultats des études seront présentés au Congrès de l'ECTRIMS, le 20 septembre prochain.

Paris, le 2 septembre 2024. Les résultats positifs de l'étude de phase III HERCULES montrent que le tolebrutinib, l'inhibiteur de la BTK à pénétration cérébrale par voie orale de Sanofi, a satisfait au critère d'évaluation primaire et allongé le délai avant progression confirmée du handicap, comparativement à un placebo, chez des personnes présentant une sclérose en plaques secondairement progressive (SEP-SP) non active. Dans le cadre de l'étude HERCULES, la SEP-SP non active était définie à l'inclusion par un diagnostic de SEP-SP avec un score EDSS (*Expanded Disability Status Scale* ou échelle de cotation du handicap) compris entre 3.0 and 6.5, l'absence de poussées cliniques au cours des 24 mois précédant l'inclusion et des preuves documentées de l'accumulation du handicap au cours des 12 mois antérieurs. L'analyse préliminaire des données relatives à la tolérance hépatique a été cohérente avec celle des études antérieures consacrées au tolebrutinib.

Les études de phase III GEMINI 1 et 2 phase III ayant évalué le tolebrutinib n'ont pas satisfait à leur critère d'évaluation primaire correspondant à la diminution du taux de poussées annualisé, comparativement au tériflunomide, chez des personnes présentant des formes récurrentes-rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR). L'analyse de six mois de données groupées relatives aux principaux critères d'évaluation secondaires a permis de confirmer l'allongement considérable du délai avant progression du handicap, ce qui conforte les données relatives à la progression confirmée du handicap obtenues dans le cadre de l'étude HERCULES.

Dr Houman Ashrafian, Ph.D.

Responsable, Recherche et Développement, Sanofi

« Le tolebrutinib représente une avancée sans précédent et la première option thérapeutique potentielle de sa catégorie ayant permis d'obtenir un bénéfice cliniquement significatif en termes d'accumulation du handicap. Remédier à la progression du handicap, qui est réputée résulter d'une neuro-inflammation latente, demeure aujourd'hui le besoin médical non pourvu le plus important des personnes atteintes de sclérose en plaques secondairement progressive non active. »

L'étude de phase III PERSEUS évaluant l'efficacité avec laquelle le tolebrutinib permet de ralentir la progression confirmée du handicap, chez des patients atteints de sclérose en plaques primaire progressive, se poursuit et ses résultats sont attendus en 2025.

Les résultats des études HERCULES et GEMINI 1 et 2 seront présentés au prochain congrès du Comité européen pour le traitement et la recherche sur la sclérose en plaques (ECTRIMS, *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*) qui se tiendra le 20 septembre 2024 à Copenhague au Danemark. Le tolebrutinib est actuellement en développement clinique et aucun organisme de réglementation n'a encore évalué ses profils de sécurité et d'efficacité.

La sclérose en plaques est une maladie neurodégénérative chronique, d'origine auto-immune, qui entraîne l'accumulation de handicaps irréversibles au fil du temps. Les handicaps physiques et cognitifs provoquent une détérioration graduelle de l'état de santé et de la qualité de vie qui se répercute sur la prise en charge des patients et leur espérance de vie.

L'accumulation du handicap demeure un besoin thérapeutique non pourvu important pour les personnes atteintes de SEP. Pour l'heure, l'objectif principal des traitements actuels est d'agir sur les lymphocytes B et T périphériques, au détriment de l'immunité innée, réputée contribuer à l'accumulation du handicap. Les traitements actuels contre la SEP, qu'ils soient approuvés ou expérimentaux, ciblent principalement le système immunitaire adaptatif et/ou n'agissent pas directement sur le système nerveux central en vue d'obtenir un bénéfice clinique.

La SEP-RR est caractérisée par des épisodes d'apparition de nouveaux signes ou symptômes ou d'aggravation des signes ou symptômes existants (ou poussées), suivis par des périodes de rétablissement partiel ou complet. La SEP-SP non active concerne les personnes chez qui les poussées confirmées ont totalement disparu pour faire place à une progression graduelle du handicap se traduisant par différents symptômes comme de la fatigue, des troubles cognitifs, des troubles de la marche ou de l'équilibre, des troubles intestinaux et/ou urinaires et un dysfonctionnement sexuel.

Le tolebrutinib pourrait remédier aux mécanismes sous-jacents de l'accumulation du handicap dans la SEP grâce à son mécanisme d'action qui module à la fois les lymphocytes B et l'activation des cellules de la microglie dans le système nerveux central qui interviennent dans la neuro-inflammation latente présente dans le cerveau et la moelle épinière.

À propos de GEMINI 1 et 2

GEMINI 1 (identifiant de l'étude clinique : NCT04410978) et GEMINI 2 (NCT04410991) étaient des études cliniques de phase III randomisées, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la sécurité du tolebrutinib comparativement au tériflunomide chez des participants présentant des formes récurrentes-rémittentes de SEP. Ceux-ci ont été randomisés dans les deux études (1:1) afin de recevoir, chaque jour, soit du tolebrutinib et un placebo, soit 14 mg de tériflunomide et un placebo.

Le critère d'évaluation primaire des deux études était le taux de poussées annualisé pendant une durée maximale approximative de 36 mois, défini par le nombre de poussées confirmées selon les critères précisés dans le protocole de l'étude. Les critères d'évaluation secondaires incluaient de délai avant progression confirmée du handicap sur une période d'au moins six mois et définie par une augmentation supérieure ou égale à 1,5 point du score EDSS par rapport au score à l'inclusion si celui-ci s'établissait à 0 à l'inclusion, une augmentation supérieure ou égale à 1,0 point par rapport au score EDSS à l'inclusion si celui-ci était compris entre 0.5 et 5.5 à l'inclusion ou une augmentation supérieure ou égale à un demi-point par rapport au score EDSS à l'inclusion si celui-ci était supérieur à 5.5 à l'inclusion, en plus du nombre total de nouvelles lésions hyperintenses en séquence T2 rehaussées après injection de gadolinium ou de lésions ayant augmenté de volume visibles à l'IRM, entre l'inclusion et la fin de l'étude, le nombre total de lésions hyperintenses en séquence T1 rehaussées après injection de gadolinium, visibles à l'IRM, entre l'inclusion et la fin de l'étude, de même que la sécurité et la tolérance du tolebrutinib.

À propos d'HERCULES

HERCULES (NCT04411641) était une étude clinique de phase III, randomisée, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la sécurité du tolebrutinib chez des participants atteints de SEP secondairement progressive non active, comparativement au placebo. La SEP-SP non active était définie sur la base des critères d'inclusion dans l'étude, soit un diagnostic de SEP-SP avec un score EDSS compris entre 3.0 et 6.5, l'absence de poussées cliniques au cours de 24 mois antérieurs et des preuves d'accumulation du handicap au cours des 12 mois précédents. Les participants ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit une dose journalière de tolebrutinib par voie orale, soit un placebo pendant une durée pouvant atteindre environ 48 mois.

Le critère d'évaluation primaire était la progression confirmée du handicap, sur six mois, définie par une augmentation supérieure ou égale à 1,0 point du score EDSS si celui-ci était inférieur ou égal à 5.0 à l'inclusion ou une augmentation supérieure ou égale à 0,5 point du score EDSS si celui-ci était supérieur à 5.0 à l'inclusion. Les critères d'évaluation secondaires incluaient, sur trois mois, la variation du score au test des neuf trous (*9-Hole Peg test*, 9-HPT) et au test T25-FW (vitesse de marche en mesurant le temps, en secondes, qu'il faut à un patient pour parcourir 7,62 m), le délai, sur trois mois, avant progression confirmée du handicap, évaluée par le score EDSS, le nombre total de nouvelles lésions hyperintenses en séquence T2 ou de lésions ayant augmenté de volume, visibles à l'IRM, les modifications des fonctions cognitives entre le début et la fin de l'étude (EOS) évaluées par le score SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*) et le score CVLT-II (*California Verbal Learning Test*), de même que le profil de sécurité et de tolérance du tolebrutinib

À propos du tolebrutinib

Le tolebrutinib est un inhibiteur bioactif de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) expérimental, à pénétration cérébrale, qui atteint des concentrations suffisantes dans le SNC pour cibler les lymphocytes B et les cellules de la microglie, de manière à moduler la neuro-inflammation. Il fait actuellement l'objet d'essais cliniques de phase III pour le traitement de différentes formes de sclérose en plaques et aucun organisme de réglementation n'a encore évalué ses profils de tolérance et d'efficacité. Pour plus d'informations sur les essais cliniques consacrés au tolebrutinib, prière de consulter 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. À travers le monde, nos équipes 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
Evan Berland | +1 215 432 0234 | evan.berland@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
Timothy Gilbert | + 1 516 521 2929 | timothy.gilbert@sanofi.com

Relations investisseurs

Thomas Kudsk Larsen | + 44 7545 513 693 | thomas.larsen@sanofi.com
Alizé Kaisserian | + 33 6 47 04 12 11 | alize.kaisserian@sanofi.com
Arnaud Delépine | + 33 6 73 69 36 93 | arnaud.delepine@sanofi.com
Felix Lauscher | + 1 908 612 7239 | felix.lauscher@sanofi.com
Keita Browne | + 1 781 249 1766 | keita.browne@sanofi.com
Nathalie Pham | + 33 7 85 93 30 17 | nathalie.pham@sanofi.com
Tarik Elgoutni | + 1 617 710 3587 | tarik.elgoutni@sanofi.com
Thibaud Châtelet | + 33 6 80 80 89 90 | thibaud.chatelet@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 des pandémies ou d'autres crises mondiales pourront 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 2023 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 2023 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.

Toutes les marques mentionnées dans le présent communiqué de presse sont la propriété du groupe Sanofi.