

Présentation des résultats positifs d'un essai pivot de phase III du sutimlimab dans le traitement de la maladie des agglutinines froides

- * Le sutimlimab, un nouvel inhibiteur expérimental du complément C1s, a le potentiel de devenir le premier médicament approuvé pour le traitement de la maladie des agglutinines froides, un trouble sanguin rare, chronique et grave.
- * L'essai a atteint ses critères d'évaluation primaires et secondaires et ses résultats montrent une inhibition rapide de l'hémolyse, ainsi que des améliorations cliniquement significatives de l'anémie et de la fatigue après une semaine de traitement.
- * Soumission d'une demande d'approbation à la FDA des États-Unis prochainement.

PARIS – Le 10 décembre 2019 – L'essai pivot de phase III, en ouvert, à groupe de traitement unique, évaluant la sécurité et l'efficacité du sutimlimab chez des personnes présentant une maladie des agglutinines froides (MAF), a atteint ses critères d'évaluation primaire et secondaires. Ces résultats ont été présentés aujourd'hui sous forme d'abstracts dans le cadre d'une session dédiée à l'actualité de la recherche du 61^{ème} Congrès annuel de l'American Society of Hematology, qui se tient à Orlando, en Floride.

Le sutimlimab est le premier médicament expérimental conçu pour cibler et inhiber sélectivement la voie d'activation classique du complément C1s, une partie du système immunitaire responsable de l'activation du mécanisme de l'hémolyse caractéristique de la MAF. Il pourrait devenir le premier traitement approuvé pour cette forme rare d'anémie hémolytique auto-immune. Sanofi prévoit très prochainement la soumission d'une demande de licence de produit biologique (BLA) pour le sutimlimab, pour lequel l'entreprise a obtenu la désignation de « Découverte capitale » (*Breakthrough Therapy*) de la Food and Drug Administration des États-Unis.

« La maladie des agglutinines froides peut être très invalidante. Elle occasionne souvent une fatigue extrême et détériore la qualité de vie de nombreux patients », explique le docteur Alexander Röth du Département d'hématologie de l'Hôpital universitaire de Duisbourg et Essen, en Allemagne, qui est l'investigateur principal de l'essai et l'auteur chargé de la présentation de ses résultats. *« Les données positives de l'étude CARDINAL de phase III apportent des preuves cliniquement significatives du potentiel du sutimlimab qui, grâce à son action inhibitrice sur l'hémolyse et son rôle dans l'amélioration de l'anémie, pourrait devenir un nouveau traitement important pour la MAF et avoir un effet très favorable sur la vie des patients. »*

Le critère principal d'efficacité était le taux de répondeurs calculé à l'aune du nombre de patients dont le taux d'hémoglobine avait augmenté de 2 g/dl ou plus par rapport aux valeurs de départ ou dont le taux d'hémoglobine était supérieur ou égal à 12 g/dl au moment de l'évaluation du traitement à 26 semaines, et qui n'avaient pas reçu de transfusions entre les semaines 5 et 26. Par ailleurs, les patients n'étaient pas autorisés à recevoir d'autres traitements pour leur MAF. Les critères d'évaluation secondaires correspondaient à l'amélioration de plusieurs indicateurs clés de la maladie : les taux d'hémoglobine et de bilirubine (une mesure de la destruction des globules rouges liée à la MAF), le score de fatigue mesuré au moyen de l'échelle FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*), le taux de lactate déshydrogénase (LDH) et le recours à des transfusions.

Présentation des données de l'étude CARDINAL de phase III (Partie A finale) au Congrès de l'ASH

Vingt-quatre patients ont été inclus dans l'étude et ont reçu au moins une dose de sutimlimab (âge moyen, 71,3 ans) ; 62,5 % des patients (n=15) avaient reçu un traitement ciblé ou plus au cours des 5 dernières années. Deux patients ont mis prématurément un terme à leur participation à l'étude pour des raisons sans rapport avec le médicament à l'étude. Les 22 patients ayant terminé la Partie A de l'étude ont choisi de poursuivre le traitement par sutimlimab dans le cadre de la Partie B, qui correspond à une étude de prolongation en vue d'étudier la tolérance et le maintien de la réponse au traitement.

Données d'efficacité et de sécurité :

- Le critère d'évaluation principal pré-spécifié a été atteint. 54 % (n=13) des patients ont atteint le critère d'évaluation composite ; 62,5 % (n=15) d'entre eux ont obtenu soit un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 12 g/dl, soit une augmentation de leur taux d'hémoglobine d'au moins 2 g/dl et 71 % (n=17) n'avaient pas eu besoin de transfusions après la semaine 5 du traitement.
- Au moment prévu pour l'évaluation du traitement, l'augmentation moyenne globale du taux d'hémoglobine s'établissait à 2,6 g/dl ; le taux moyen d'hémoglobine de 83 % (n=20) des 24 patients inclus présentait une amélioration cliniquement significative, supérieure ou égale à 1 g/dl.
- Le taux d'hémoglobine s'est amélioré rapidement et a présenté une augmentation moyenne supérieure ou égale à 1 g/dl par rapport aux valeurs de départ après une semaine de traitement et supérieure ou égale à 2 g/dl à la semaine 3. Les taux moyens d'hémoglobine sont restés supérieurs à 11 g/dl (par rapport à une valeur de départ moyenne de 8,6 g/dl) après trois semaines de traitement, témoignant d'un effet soutenu pendant le restant de la période de traitement.
- Le taux moyen de bilirubine totale, un marqueur clé de l'hémolyse dans la MAF, s'était pratiquement normalisé après la première semaine de traitement (24,6 µmol/l ; limite supérieure de la plage de référence, 20,5 µmol/l), et les taux normalisés de bilirubine (< limite supérieure de la plage de référence) se sont maintenus à partir de la semaine 3 et jusqu'à la fin de l'étude.

- Le score moyen de fatigue (FACIT-F) a présenté une amélioration cliniquement significative après la première semaine de traitement, avec une augmentation de 7,2 points. La progression du score de fatigue global moyen (FACIT-F) après 26 semaines de traitement, par rapport au score de départ, s'est établie à 10,9 points.
- 22 patients (91,7 %) ont présenté au moins un événement indésirable pendant le traitement.
- 7 patients (29,2 %) ont présenté au moins un événement indésirable grave pendant le traitement, mais aucun n'a été jugé comme étant lié au sutimlimab par l'investigateur.
- 2 patients (8,3 %) ont présenté au moins un événement indésirable grave pendant le traitement sous forme d'infection, mais ces cas n'ont pas été jugés comme étant liés au sutimlimab par l'investigateur. Aucun patient n'a arrêté le traitement par sutimlimab à cause d'une infection et aucun cas d'infection à méningocoques n'a été identifié.

« Dans la maladie des agglutinines froides, le système immunitaire s'attaque aux globules rouges ce qui provoque une cascade de symptômes. Dans le cadre de notre étude, le sutimlimab a permis d'obtenir des résultats cliniquement significatifs, grâce à son action sur le mécanisme central de la maladie, et d'améliorer sensiblement l'hémolyse, l'anémie et la fatigue des patients », a déclaré le docteur John Reed, Ph.D., Responsable Monde de la Recherche et Développement de Sanofi. « Nous sommes impatients de partager ces résultats avec les autorités réglementaires, à commencer par la FDA des États-Unis prochainement, afin de fournir aux patients ce médicament ciblé, premier entrant de sa classe pharmacothérapeutique, qui a selon nous le potentiel de changer le paradigme du traitement de la MAF. »

Les résultats de cet essai clinique seront soumis aux organismes de réglementation, à commencer par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis dans un avenir rapproché. Le sutimlimab a obtenu la désignation de « Découverte capitale » (*Breakthrough Therapy*) de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, ainsi que le statut de médicament orphelin de la FDA, de l'Agence européenne des médicaments et de l'Agence japonaise des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux (PMDA). Aucun organisme de réglementation n'a encore évalué ses profils de sécurité et d'efficacité.

À propos de l'étude CARDINAL

CARDINAL est 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 patients ont reçu une dose fixe de sutimlimab (6,5 g ou 7,5 g), calculée selon leur poids, par perfusion intraveineuse le Jour 0 et le Jour 7, puis une fois toutes les deux semaines jusqu'à la semaine 26. Pour plus d'informations, se reporter au site www.clinicaltrials.gov (identifiant de l'étude : NCT03347396).

À propos de la maladie des agglutinines froides (MAF)

Maladie sanguine rare, chronique et grave, la MAF est causée par un dysfonctionnement d'une partie du système immunitaire de l'organisme, le système du complément, qui le pousse à s'attaquer par erreur à ses propres globules rouges. Elle se caractérise par une anémie chronique, une fatigue invalidante, des crises hémolytiques aiguës et une altération de la qualité de vie. Des analyses rétrospectives ont également montré qu'elle pouvait être à l'origine d'autres complications, dont une augmentation du risque d'événements thromboemboliques et de mortalité prématurée. La MAF touche environ 16 personnes sur un million¹, dont 12 000 personnes aux États-Unis, en Europe et au Japon, selon les estimations.

À propos du sutimlimab

Premier entrant potentiel de sa classe pharmacothérapeutique, le sutimlimab est un anticorps monoclonal humanisé expérimental qui a été conçu spécifiquement pour cibler la fraction C1s, une protéase à sérine du complexe C1, c'est-à-dire la première étape de l'activation de la voie classique du complément du système immunitaire. L'activation de la voie classique du complément est le mécanisme central de l'hémolyse caractéristique de la MAF et son inhibition pourrait potentiellement interrompre le processus pathologique. Doté d'un mécanisme d'action novateur et d'une très haute spécificité, le sutimlimab est conçu pour inhiber sélectivement les processus de la maladie en amont, au niveau de la voie classique du complément, tout en préservant les autres voies et la voie lectine du complément, ainsi que leurs fonctions de surveillance immunitaire.

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.

Sanofi, Empowering Life, donner toute sa force à la vie.

Relations Médias

Ashleigh Koss
Tél.: +1 (908) 981-8745
Ashleigh.Koss@sanofi.com

Relations Investisseurs

George Grofik
Tél.: +33 (0)1 53 77 45 45
ir@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, l'absence de garantie que les produits candidats s'ils sont approuvés seront 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 et/ou à obtenir les autorisations réglementaires, les risques associés à la propriété intellectuelle et les litiges en cours ou futurs y relatifs ainsi que leur issue, l'évolution des cours de change et des taux d'intérêt, l'instabilité des conditions économiques, l'impact des initiatives de maîtrise des coûts et leur évolution, le nombre moyen d'actions en circulation ainsi que 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 de référence 2018 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 2018 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.

ⁱ Berentsen S, et al. *Haematologica*. 2006;91(4):460-466