

Un tratamiento para la diabetes tipo 1 en investigación podría frenar la progresión de la enfermedad en niños y adolescentes recién diagnosticados

- Los resultados del estudio Fase 3 PROTECT se han presentado en ISPAD y los datos completos se han publicado simultáneamente en *The New England Journal of Medicine*
- Teplizumab cumple el objetivo principal del estudio, frenando significativamente la disminución de los niveles de péptido-C en comparación con placebo
- PROTECT amplía la evidencia existente sobre el potencial de este anticuerpo monoclonal para frenar la progresión de la diabetes tipo 1.
- Estos datos refuerzan la apuesta de Sanofi en enfermedades inmunológicas y terapias modificadoras de la enfermedad y demuestran la experiencia de la compañía en el campo de la diabetes

Barcelona, 18 de octubre 2023. Nuevos datos del ensayo de fase 3 PROTECT de teplizumab se han presentado hoy en la 49ª Conferencia Anual de Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y del Adolescente (ISPAD), en Róterdam, Países Bajos. PROTECT ha estudiado la eficacia y seguridad de esta molécula, en comparación con placebo, para frenar la destrucción de células beta y preservar la función de las mismas (medida mediante el péptido-C) en niños y adolescentes de 8 a 17 años diagnosticados en las últimas 6 semanas con diabetes tipo 1 autoinmune en estadio 3. Todos los datos se han publicado simultáneamente en *The New England Journal of Medicine*.

Teplizumab cumple el objetivo principal del estudio, demostrando una preservación superior de las células beta al frenar significativamente la disminución en los niveles medios de péptido-C al final del ensayo, en comparación con placebo. El péptido-C es un biomarcador de la función de las células beta. Esta diferencia significativa indica el potencial de este tratamiento para frenar la progresión de la diabetes tipo 1 en estadio 3 en esta población. Aunque los principales criterios de valoración secundarios del estudio no han sido estadísticamente significativos, se han observado tendencias numéricas a favor de teplizumab en parámetros clínicos relevantes. En promedio, las personas que fueron tratadas con este tratamiento requirieron menos unidades de insulina y pasaron más tiempo dentro del rango objetivo, en comparación con aquellos tratados con placebo. Las reducciones en la HbA1c y las tasas generales de eventos clínicamente importantes como disminución de azúcar en sangre (hipoglucemia) fueron similares en ambos grupos de estudio.

Dr. Luis Castaño

Endocrinólogo pediátrico, Hospital Universitario Cruces /UPV/EHU

“La diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune crónica, causada por la destrucción de las células beta pancreáticas, productoras de insulina. En este sentido, la preservación de estas células, así como el diagnóstico temprano de la enfermedad sigue siendo una necesidad a destacar y su implementación a todos los niveles es importante de cara a conseguir la curación de la enfermedad. Estos nuevos y prometedores resultados se suman a los hallazgos de múltiples estudios en diferentes etapas del proceso de la enfermedad, lo que respalda aún más el potencial de este tratamiento para modular la progresión de la diabetes tipo 1.”

Shirley Gil Parrado

Directora General de General Medicines Iberia de Sanofi

“Los resultados del estudio PROTECT son muy relevantes, representan un hito especialmente significativo en el compromiso de Sanofi con la innovación, la investigación y las enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo 1. En Sanofi llevamos un siglo comprometidos con las personas con diabetes, siempre buscando soluciones terapéuticas únicas en su clase que consigan mejorar y extender su vida.”

Los datos del estudio PROTECT llegan solo unos meses después de la adquisición de Provention Bio (una empresa de Sanofi) en abril de 2023. Teplizumab se integra en la estrategia de crecimiento de Sanofi en enfermedades inmunomediadas y terapias modificadoras de la enfermedad, aprovechando además la experiencia de nuestra compañía en el campo de la diabetes.

Resultados Clave

El ensayo clínico PROTECT fue un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo y multinacional. Desde el inicio y hasta la finalización del ensayo a las 78 semanas, se observaron las siguientes diferencias para esta molécula en comparación con el placebo:

Objetivo principal

- **Disminución significativamente menor en los niveles medios de péptido-C (área bajo la curva de concentración [AUC], después de una prueba de tolerancia alimentaria mixta de 4 horas [MMTT]):** diferencia en las medias de mínimos cuadrados (LSM) de 0.13 pmol/mL; (IC del 95%: 0.09, 0.17; P<0.001).
 - El 94.9% de los participantes en el grupo TZIELD mantuvieron niveles máximos de péptido-C ≥ 0.2 pmol/mL, en comparación con el 79.2% de aquellos que recibieron el placebo (P<0.001).

Objetivos secundarios

- **Dosis de insulina media numéricamente menor a favor de teplizumab en la Semana 78:** la media de mínimos cuadrados (LSM) para la dosis de insulina en la semana 78 fue de 0.46 U/kg/día (Teplizumab) y 0.59 U/kg/día (placebo), con una diferencia de -0.13 U/kg/día (IC del 95%: -0.28, 0.02).
- **Cambio comparable en la media de HbA1c:** cambio en la LSM de -1.98% (teplizumab) frente a -1.89% (placebo), diferencia de -0.09 (IC del 95%: -0.42, 0.24).
- **Media numéricamente mayor del tiempo dentro del rango objetivo en la Semana 78 a favor de esta terapia (>70 pero ≤ 180 mg/dL):** 68.7 \pm 19.6% (teplizumab) frente 64.6 \pm 22.4% (placebo). Diferencia del 4.71% (IC del 95%: -1.72, 11.15).
- **Tasas medias similares del total de eventos hipoglucémicos clínicamente relevantes:** tasas estimadas de 4.68 (teplizumab) (IC del 95%: 3.70, 5.91) frente 4.24 (placebo) (IC del 95%: 3.06, 5.89) eventos/paciente-año, con una ratio de tasas

estimada de 1.10 (IC del 95%: 0.74, 1.64).

Los resultados de seguridad del ensayo fueron consistentes con datos previos a la indicación actualmente aprobada por la FDA de teplizumab para retrasar el inicio del estadio 3 de la diabetes tipo 1 en adultos y niños mayores de 8 años diagnosticados con estadio 2 de la DT1, así como otros estudios clínicos previos con esta terapia. No se identificaron nuevas señales de seguridad.

Los eventos adversos de interés especial (EAIE) ocurrieron en un 29% de los pacientes que tomaron teplizumab frente al 21.6% en el grupo de placebo, siendo el más frecuente la hipoglucemia (teplizumab: 13.4%; placebo: 16.2%). Otros eventos adversos comunes (EA) fueron dolor de cabeza, náuseas, erupción cutánea, linfopenia y vómitos. Se informaron eventos adversos graves (EAG) en un 5.5% de los participantes que recibieron esta terapia frente al 5.4% en el grupo de placebo; los EAG más comunes fueron el síndrome de liberación de citocinas (teplizumab: 1.4%; placebo: 0%) e infecciones (teplizumab: 0%; placebo: 2.7%).

El uso de teplizumab en la población de PROTECT es experimental y su seguridad y eficacia en esta población no han sido evaluadas por ninguna autoridad reguladora.

Acerca de PROTECT

PROTECT ([NCT03875729](#)) es un ensayo clínico de fase 3, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo y multinacional. Se registraron 328 niños y adolescentes (teplizumab n=217, placebo n=111) de 8 a 17 años diagnosticados con diabetes tipo 1 en estadio 3 clínico, en las 6 semanas anteriores; la proporción de aleatorización de teplizumab:placebo fue de 2:1. Los participantes recibieron un primer curso de 12 infusiones diarias (ya sea de teplizumab o placebo) al inicio del estudio, seguido de un segundo curso de 12 infusiones diarias después de 26 semanas (aproximadamente 6 meses). Todos los participantes recibieron el estándar de cuidado requerido.

El objetivo principal de PROTECT fue determinar si esta molécula puede ralentizar la pérdida de células beta y preservar la función de estas células mediante el péptido-C, en comparación con el placebo. Esto se evaluó a través del objetivo principal del estudio, que midió la diferencia en el cambio medio del nivel de péptido-C (área bajo la curva tiempo-concentración [AUC] medida después de una prueba de tolerancia a la mezcla de alimentos de 4 horas) desde el inicio hasta la Semana 78 entre ambos grupos.

Los objetivos secundarios del estudio incluyeron hemoglobina glicosilada (HbA1c), tiempo en rango (TiR) medido con un sistema de monitorización continua de glucosa (MCG), eventos clínicamente importantes de bajo nivel de azúcar en sangre (hipoglucemia) y el uso de insulina exógena. El tiempo en rango se definió como: >70 pero ≤180 mg/dL. Los eventos hipoglucémicos clínicamente relevantes se definieron como nivel 2 de hipoglucemia (<54 mg/dL / 3.0 mmol/L) y nivel 3 de hipoglucemia como episodios de deterioro cognitivo severo que requieren asistencia externa para recuperarse, incluso en ausencia de una lectura de glucosa en sangre.

Otros objetivos secundarios incluyeron eventos adversos y aspectos generales de seguridad, así como farmacocinética e inmunogenicidad de TZIELD. Un estudio de extensión observacional que sigue a los participantes durante 42 meses adicionales está en curso.

Acerca de teplizumab

Teplizumab-mzwv es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el CD3. Es la primera y única terapia modificadora de la enfermedad en la diabetes tipo 1 autoinmune (DT1) aprobada por

la FDA de EE. UU. en noviembre de 2022 para retrasar el inicio de la etapa 3 de la diabetes tipo 1 en adultos y niños mayores de 8 años diagnosticados con etapa 2 de la DT1.

Acerca de la diabetes autoinmune tipo 1 (DT1)

La DT1 es una condición crónica autoinmune en la que la capacidad del cuerpo para regular los niveles de azúcar en la sangre se ve afectada debido a la destrucción gradual de las células beta productoras de insulina por parte del propio sistema inmunológico.

Hay 3 etapas en la progresión de la diabetes tipo 1 (DT1):

- En la Etapa 1, ha comenzado el ataque autoinmune a las células beta, y esto se puede detectar por la presencia de 2 o más autoanticuerpos relacionados con la DT1 en la sangre. Durante la Etapa 1, los niveles de azúcar en sangre están dentro del rango normal. En esta etapa, la DT1 es asintomática.
- En la Etapa 2 (también asintomática), además de la presencia de 2 o más autoanticuerpos relacionados con la DT1, los niveles de azúcar en sangre son anormales (disglucemia) debido a la pérdida progresiva de las células beta / función de las células beta. Las personas diagnosticadas con la Etapa 2 de la DT1 tienen casi un 100% de probabilidad de progresar a la Etapa 3 de la DT1, y el 75% de ellos progresa a esta etapa en los siguientes cinco años.
- La Etapa 3 (también conocida como etapa clínica) llega una vez que se ha destruido una parte significativa de las células beta. En este punto, los niveles crecientes de azúcar en sangre alcanzan el punto de hiperglucemia clínica (que define la diabetes) y muchas personas experimentarán los síntomas clásicos que acompañan al inicio de la Etapa 3 de la DT1: sed aumentada, micción frecuente, pérdida inexplicada de peso, visión borrosa y fatiga generalizada. El manejo de la Etapa 3 de la DT1 requiere terapia diaria con insulina, lo que puede resultar complejo para quienes la padecen.

Acerca de Sanofi

Somos una compañía innovadora mundial dedicada al cuidado de la salud con el objetivo de perseguir el poder de la ciencia para mejorar la vida de las personas. Nuestro equipo, repartido en unos 100 países, se dedica a transformar la práctica de la medicina para hacer posible lo imposible. Prevenimos enfermedades gracias a las vacunas y proporcionamos tratamientos que pueden cambiar la vida de millones de personas en todo el mundo. Y lo hacemos poniendo la sostenibilidad y la responsabilidad social en el centro de nuestro propósito.

Contactos de prensa

Sofia Prim | 606 758 647 | sofia.prim@sanofi.com

Andrea Ordax | 628 750 240 | andrea.ordax@hkstrategies.com

Declaraciones prospectivas de Sanofi

Este comunicado de prensa contiene declaraciones prospectivas como se define en la Ley de Reforma de Litigios sobre Valores Privados de 1995, y sus enmiendas. Las declaraciones prospectivas son declaraciones que no son hechos históricos. Estas declaraciones incluyen proyecciones, así como estimaciones y sus suposiciones subyacentes, declaraciones sobre planes, objetivos, intenciones y expectativas con respecto a futuros resultados financieros, eventos, operaciones, servicios, desarrollo de productos y

potencial, así como declaraciones referentes al rendimiento futuro. Las declaraciones prospectivas se pueden identificar generalmente mediante palabras como "esperar", "prever", "creer", "pretender", "estimar", "planear" y expresiones similares. A pesar de que la dirección de Sanofi cree que las expectativas reflejadas en dichas declaraciones prospectivas son razonables, advierte a los inversionistas que la información y declaraciones prospectivas están sujetas a diferentes riesgos e incertidumbres, muchos de los cuales son difíciles de predecir y están, generalmente, más allá del control de Sanofi, que pudieran causar que los resultados y los desarrollos reales difieran materialmente de los expresados, implicados o proyectados en la información y declaraciones prospectivas. Estos riesgos e incertidumbres incluyen, entre otras cosas, las incertidumbres inherentes a la investigación y desarrollo, datos y análisis clínicos futuros, incluyendo los posteriores a la comercialización, las decisiones tomadas por las autoridades regulatorias como la FDA o la EMA, acerca de si se autoriza o no y cuándo se autoriza un fármaco, un dispositivo o una aplicación biológica que pueda registrarse para cualquier producto candidato, así como sus decisiones referentes al etiquetado y a otros asuntos que podrían afectar la disponibilidad o la posible comercialización de dichos productos candidatos, la ausencia de garantía de que los productos candidatos, una vez aprobados, tengan éxito en el mercado, la futura aprobación y éxito comercial de alternativas de tratamiento, la capacidad del Grupo para beneficiarse con oportunidades externas de crecimiento, tendencias en tipos de cambio y tasas de interés prevaletientes, el impacto de las políticas de contención de costos y los cambios posteriores a los mismos, el número promedio de acciones en circulación, así como aquellos discutidos o identificados en los archivos públicos del SEC y la AMF elaborados por Sanofi, incluyendo los enlistados en los apartados "Factores de Riesgo" y "Declaración Preventiva Referente a las Declaraciones Prospectivas" del informe anual de Sanofi en el Formulario 20-F para el año concluido el 31 de Diciembre de 2015. Sanofi no se compromete a actualizar, ni a revisar la información, ni las declaraciones prospectivas, a menos que así lo requiera la legislación vigente.