

L'essai de phase III de l'isatuximab combiné au pomalidomide et à la dexaméthasone a permis d'obtenir une réduction de 40 % du risque de progression ou de décès chez des patients atteints d'un myélome multiple réfractaire ou en rechute

En bref:

- * L'isatuximab, un anticorps monoclonal anti-CD38 expérimental, associé au pomalidomide et à la dexaméthasone a permis de prolonger la survie sans progression de 5 mois, comparativement à l'association pomalidomide-dexaméthasone seulement (11,53 contre 6,47 mois, $p=0,001$, HR 0,596).
- * Le taux de réponse global a été significativement supérieur dans le groupe traité par isatuximab en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, que dans le groupe traité seulement par pomalidomide et dexaméthasone (60 % contre 35 %, $p<0,0001$).
- * Les résultats complets du premier essai randomisé positif de phase III évaluant un anticorps en association avec du pomalidomide et de la dexaméthasone sont présentés au congrès de l'ASCO de cette année.
- * L'Agence européenne des médicaments a accepté d'examiner la demande d'autorisation de mise sur le marché relative à l'isatuximab

Paris – Le 2 juin 2019 – Les résultats de l'essai pivot de phase III ICARIA-MM ont montré que l'isatuximab combiné au pomalidomide et à la dexaméthasone a permis d'obtenir des améliorations statistiquement significatives, comparativement à l'association pomalidomide-dexaméthasone (pom+dex) seulement, chez des patients atteints d'un myélome multiple réfractaire ou en rechute (MMRR).

Ces résultats ont été présentés aujourd'hui au Congrès annuel 2019 de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) à Chicago. L'isatuximab est un anticorps monoclonal expérimental qui cible un épitope spécifique sur le récepteur CD38 des plasmocytes.

« L'isatuximab combiné au pomalidomide et à la dexaméthasone a permis d'obtenir une réduction impressionnante de 40 % du risque de progression ou de décès comparativement à l'association pomalidomide-dexaméthasone seulement », a déclaré le docteur Paul Richardson, investigateur principal, chef

du programme clinique et Directeur de la recherche clinique au Jerome Lipper Multiple Myeloma Center du Dana-Farber Cancer Institute. « *Ces résultats sont d'autant plus remarquables que l'essai a inclus une population de patients réfractaires ou en rechute particulièrement difficiles à traiter, qui était à mes yeux très représentative de celle que l'on peut voir en pratique clinique réelle.* »

Le traitement combinant l'isatuximab à l'association pomalidomide-dexaméthasone (pom+dex) a permis d'obtenir une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (HR 0,596, IC à 95 % 0,44-0,81, $p=0,001$) et la durée de la survie médiane sans progression a été plus longue dans le groupe traité par isatixumab en association avec pom+dex (11,53 mois, IC à 95 % 8,936 à 13,897), que dans le groupe traité par pom+dex seulement (6,47 mois, IC à 95 % 4,468 à 8,279).

L'association isatuximab et pom+dex a également permis d'obtenir un taux de réponse global significativement supérieur, comparativement à l'association pom+dex seulement (60 % contre 35 %, $p<0,0001$). Des analyses complémentaires ont par ailleurs montré que, comparativement à l'association pom+dex seulement, les bénéfices thérapeutiques du traitement combinant l'isatuximab à l'association pom+dex ont été uniformes dans les différents sous-groupes de patients, en particulier chez ceux âgés de plus de 75 ans, chez les insuffisants rénaux et les patients réfractaires au lénalidomide. Les résultats présentés reposent sur une évaluation réalisée par un comité d'évaluation indépendant.

De plus, les résultats suivants ont permis de mettre en lumière l'effet favorable de l'ajout de l'isatuximab au pomalidomide et à la dexaméthasone :

- Le traitement combinant l'isatuximab à l'association pom+dex a permis d'obtenir un taux de très bonne réponse partielle significativement plus élevé, comparativement à l'association pom+dex seulement (respectivement, 31,8 % contre 8,5 %, $p<0,0001$), de même qu'une réponse de plus longue durée (durée médiane respectivement de 13,27 mois contre 11,07 mois). Parmi les patients ayant répondu au traitement, le temps médian jusqu'à l'apparition d'une première réponse a été plus rapide avec le traitement combinant l'isatuximab à l'association pom+dex qu'avec l'association pom+dex seulement (respectivement, 35 jours contre 58 jours).
- Le délai écoulé jusqu'au traitement suivant a été plus long dans le groupe traité par isatuximab en association avec pom+dex que dans le groupe traité par pom+dex seulement (délai médian non encore atteint contre 9,1 mois, HR=0,538).
- Les données analysées jusqu'à présent montrent un bénéfice tendanciel en termes de survie globale chez les patients traités par isatuximab en association avec pom+dex. Les données finales sur la survie globale seront rapportées dès qu'elles seront disponibles.

Des évènements indésirables d'un grade supérieur ou égal à 3 ont été observés chez 86,8 % des patients traités par isatuximab et pom+dex contre 70,5 % des patients traités seulement par pom+dex. De plus, chez les patients ayant reçu le traitement combinant l'isatuximab à l'association pom+dex, comparativement à ceux ayant reçu l'association

pom-dex seulement, les évènements indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement chez respectivement 7,2 % et 12,8 % des patients et provoqué le décès de respectivement 7,9 % et 9,4 % d'entre eux. Des infections de grade supérieur ou égal à 3 ont été observées chez respectivement 42,8 % et 30,2 % des patients et des neutropénies de grade supérieur ou égal à 3 chez respectivement 84,9 % (dont 11,8 % avec fièvre) et 70,1 % (dont 2,0 % avec fièvre) d'entre eux. Des réactions liées à la perfusion ont été signalées chez 38,2 % (dont 2,6 % de grade 3-4) des patients ayant reçu le traitement combinant l'isatuximab à l'association pom+dex.

Premier essai positif de phase III d'un anticorps monoclonal combiné à l'association pom+dex

ICARIA-MM est un essai pivot de phase III multicentrique, randomisé, en ouvert, évaluant l'isatuximab combiné à l'association pom+dex, à l'association pom+dex seulement chez des patients atteints de MMRR. Pour cette étude, 307 patients atteints d'un MMRR ont été recrutés dans 96 centres de 24 pays différents. Globalement, tous les patients avaient reçu une médiane de trois traitements antérieurs, dont au moins deux cycles consécutifs de lénalidomide et d'un inhibiteur du protéasome, administrés seuls ou en association.

L'isatuximab a été administré par perfusion intraveineuse à raison d'une dose de 10mg/kg de masse corporelle, une fois par semaine pendant quatre semaines, puis une fois toutes les deux semaines pendant des cycles de 28 jours, en association avec des doses standards de pom+dex, pendant toute la durée du traitement prévu dans le cadre de l'étude.

Les premiers résultats d'ICARIA-MM ont été annoncés en février 2019.

Développement de l'anticorps monoclonal isatuximab

L'isatuximab est un anticorps monoclonal expérimental qui cible un épitope spécifique sur le récepteur CD38. Il est conçu pour déclencher plusieurs mécanismes d'action distincts censés promouvoir la mort programmée des cellules tumorales (ou apoptose) et une activité immunomodulatrice. La protéine CD38 est exprimée uniformément et en grande quantité à la surface des cellules tumorales du myélome multiple et constitue un récepteur transmembranaire cible pour les agents thérapeutiques à base d'anticorps destinés au traitement du myélome multiple et d'autres cancers. L'importance clinique de ces constatations n'a pas encore été établie.

L'isatuximab est développé par Sanofi et il est actuellement évalué dans le cadre de plusieurs essais cliniques de phase III, en association avec divers médicaments déjà commercialisés pour le traitement des différents stades du myélome multiple.

Au deuxième trimestre de 2019, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a accepté d'examiner la demande d'autorisation de mise sur le marché relative à l'isatuximab et Sanofi a déposé une demande de licence de produit biologique (BLA, *Biologics License Application*) pour ce médicament auprès de la Food and Drug

Administration (FDA) des États-Unis, dans les deux cas dans le traitement du MMRR en association avec du pomalidomide et de la dexaméthasone.

L'isatuximab est également étudié dans le traitement d'autres tumeurs hématologiques et de tumeurs solides. L'isatuximab est un agent expérimental et ni la FDA des États-Unis, ni l'EMA, ni aucun autre organisme de réglementation n'ont encore évalué ses profils de sécurité et d'efficacité.

Le myélome multiple : un fardeau significatif pour les patients

Le myélome multiple est le deuxième cancer hématologique en termes de fréquence¹ et touche plus de 138 000² personnes dans le monde. Difficile à traiter en raison de ses nombreuses rechutes et le plus souvent incurable, il représente un fardeau significatif pour les patients.

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 concernant la mise sur le marché et autre potentiel de ce produit, ou concernant les recettes futures envisagées pour ce produit. Ces déclarations prospectives peuvent souvent être identifiées par les mots « s'attendre à », « anticiper », « croire », « avoir l'intention de », « estimer », « planifier » ou « espérer », 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 actions et contretemps réglementaires inattendus, ou généralement des réglementations étatiques, qui peuvent affecter la disponibilité ou le potentiel commercial de ce produit, l'absence de garantie que ce produit sera un succès commercial, les incertitudes inhérentes à la recherche et développement, les futures données cliniques et l'analyse des données cliniques existantes relatives à ce produit, y compris postérieures à la mise sur le marché, les problèmes inattendus de sécurité, de qualité ou de production, la concurrence de manière générale, les

¹ Kazandjian. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol.* 2016;43(6):676-681. doi:10.1053/j.seminoncol.2016.11.004

² Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol.* 2018;4(9):1221-1227. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2128

risques associés à la propriété intellectuelle, à tout litige futur en la matière et à l'issue de ces litiges, la volatilité des conditions économiques, ainsi que les risques 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.