

Premiers résultats positifs pour l'olipudase alfa, le premier et le seul médicament expérimental au stade de développement avancé pour le traitement du déficit en sphingomyélinase acide

- Le déficit en sphingomyélinase acide est une maladie rare, évolutive et potentiellement mortelle contre laquelle aucun traitement n'a encore été approuvé

PARIS – Le 30 janvier 2020 – L'olipudase alfa, une sphingomyélinase acide humaine recombinante expérimentale, a donné des résultats positifs dans le cadre de deux essais cliniques distincts évaluant son apport dans le traitement du déficit en sphingomyélinase acide chez l'adulte et l'enfant. L'olipudase alfa est la première et la seule enzymothérapie substitutive expérimentale au stade avancé de développement pour le traitement de cette maladie. Aucun traitement n'a encore été approuvé pour le déficit en sphingomyélinase acide.

« Les résultats significatifs obtenus avec l'olipudase alfa constituent un progrès scientifique majeur dans la prise en charge du déficit en sphingomyélinase acide et un grand pas vers la mise à disposition d'un traitement potentiel aux adultes et aux enfants qui ne disposent à l'heure actuelle d'aucune option thérapeutique approuvée contre cette maladie dévastatrice », a déclaré le Dr John Reed, Ph.D., Responsable Monde de la Recherche et Développement de Sanofi. « Nous sommes impatients d'échanger avec les autorités réglementaires pour pouvoir mettre ce nouveau traitement potentiel à la disposition des patients. »

Essai chez l'adulte présentant un déficit en sphingomyélinase acide (ASCEND)

L'essai randomisé de phase II/III a recruté 36 adultes porteurs d'un déficit en sphingomyélinase acide dans 24 établissements répartis dans 16 pays. Les patients ont reçu soit un placebo, soit de l'olipudase alfa par perfusion intraveineuse toutes les deux semaines pendant plus de 52 semaines, à une dose pouvant atteindre 3 mg/kg toutes les deux semaines¹.

L'essai comportait deux critères d'évaluation principaux indépendants se rapportant aux manifestations distinctes de la maladie, à savoir les manifestations pulmonaires évolutives et l'augmentation du volume de la rate -- qui constituent les deux principales caractéristiques cliniques des patients présentant un déficit en sphingomyélinase acide. Le protocole de l'étude définit les résultats de l'essai comme positifs dès lors que l'un des critères d'évaluation principaux indépendants était atteint.

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 (DLCO) prédite, a été atteint ; par conséquent l'essai ASCEND a été déclaré positif. À 52 semaines, l'amélioration relative de la fonction respiratoire par rapport aux valeurs de départ s'établissait à 22 % pour le groupe traité par l'olipudase alfa, contre 3 % pour le groupe placebo. La différence entre les deux groupes de traitement (19 %) était statistiquement significative ($p=0,0004$).

L'autre critère d'évaluation principal indépendant, à savoir l'effet de l'olipudase alfa sur le volume de la rate mesuré par les variations de son volume en multiples de la normale [MN] exprimés en pourcentage, par rapport aux valeurs de départ, a été atteint conformément au protocole de l'étude. Dans le groupe traité par l'olipudase alfa, le volume de la rate a diminué de 39,5 %, contre une augmentation de 0,5 % dans le groupe traité par placebo. La différence entre les deux groupes de traitement (40 %) était statistiquement significative ($p<0,0001$).

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 a diminué de 8,0 points dans le groupe traité par l'olipudase alfa et de 9,3 points dans le groupe placebo ($p=0,70$). Ce critère d'évaluation combiné n'a donc pas été atteint.

« Il s'agit là de données importantes pour une maladie contre laquelle nous ne disposons à l'heure actuelle d'aucun traitement approuvé », explique le Dr Melissa Wasserstein, Chef de la Division de médecine génétique pédiatrique de l'Hôpital des enfants Montefiore, professeur de pédiatrie et de génétique à la faculté de médecine Albert Einstein et investigateur de l'étude ASCEND. « Le traitement par olipudase alfa a permis d'obtenir des améliorations cliniquement significatives de la fonction respiratoire et une réduction du volume de la rate, deux manifestations majeures de cette maladie évolutive. Ces constatations sont cohérentes avec celles observées dans le cadre des études cliniques menées sur l'olipudase alfa jusqu'à ce jour. L'absence d'effet sur le score SRS dans le cadre de cette étude doit être examinée plus avant, à la lumière de la réduction significative du volume de la rate. »

Pendant la période de traitement de 52 semaines, tous les patients des groupes placebo et olipudase alfa ont présenté au moins un événement indésirable. Le nombre d'événements indésirables a été inférieur dans le groupe olipudase alfa (242 événements) comparativement au groupe placebo (267 événements). Les événements indésirables graves ont été moins fréquents dans le groupe olipudase alfa (3 événements) que dans le groupe placebo (13 événements). Cinq événements indésirables graves ont été observés dans le groupe olipudase alfa et 11 dans le groupe placebo ; aucun d'entre eux n'étaient liés au traitement. Aucun événement indésirable n'a entraîné l'arrêt du traitement ou motivé le retrait de l'étude. Les événements indésirables les plus fréquents (définis par des événements supérieurs ou égaux à 2 % et un nombre de patients supérieur ou égal

à deux parmi tous les patients traités par l'olipudase alfa ; observés chez un pourcentage supérieur de patients du groupe olipudase alfa comparativement aux patients du groupe placebo) observés dans le cadre de cet essai ont été les suivants : maux de tête, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, toux et arthralgie.

Essai mené chez l'enfant présentant un déficit en sphingomyélinase acide (ASCEND-Peds)

L'essai de phase II en ouvert, à un seul groupe de traitement, a recruté 20 enfants (de la naissance jusqu'à moins de 18 ans) porteurs d'un déficit en sphingomyélinase acide dans six pays différents. Les enfants présentant des atteintes neurologiques d'évolution rapide ont été exclus. L'objectif principal de l'essai était d'évaluer la sécurité et la tolérance de l'olipudase alfa à une dose pouvant aller jusqu'à 3 mg/kg administrée par voie intraveineuse toutes les deux semaines pendant 64 semainesⁱⁱ.

Pendant la période de traitement de 64 semaines, tous les patients ont présenté au moins un événement indésirable. Ces événements ont pour la plupart été d'une intensité légère à modérée, et un patient a présenté une réaction anaphylactique sévère et grave (voir ci-dessous) jugée en lien avec l'olipudase alfa. Cinq événements indésirables graves liés au traitement ont été observés chez trois patients : deux cas d'élévation asymptomatique transitoire du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) chez un patient, un cas d'urticaire et un cas d'éruption cutanée chez un patient et une réaction anaphylactique chez un patient. Aucun patient n'a dû interrompre définitivement le traitement en raison d'un événement indésirable. Les événements indésirables les plus fréquents (définis par des événements supérieurs ou égaux à 2 % et un nombre de patients supérieur ou égal à deux parmi tous les patients traités par l'olipudase alfa) observés dans le cadre de cet essai ont été les suivants : pyrexie, toux, vomissements, rhinopharyngite, diarrhée, maux de tête, infection des voies respiratoires supérieures, contusion, douleur abdominale, congestion nasale, éruption cutanée, urticaire, égratignure et épistaxis.

L'étude comportait également des critères d'évaluation secondaires comme les manifestations pulmonaires évolutives et la splénomégalie. Après un an de traitement (52 semaines), la DLCO prédite a augmenté en moyenne de 33 % chez neuf patients ayant été en mesure de réaliser le test au départ (les enfants de plus de cinq ans ont été évalués s'ils étaient aptes à réaliser le test). En outre, à 52 semaines, la diminution médiane du volume de la rate (évaluée en multiples de la normale [MN]) s'est établie à 49 % (avec des variations individuelles comprises entre 23 % et 61 %).

Les résultats de ces deux essais seront présentés dans le cadre de prochains congrès médicaux et formeront la base des demandes d'approbation que Sanofi entend présenter à l'échelle mondiale à partir du second semestre de 2021.

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 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 de type A et de type B. La maladie de Niemann-Pick 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. La maladie de Niemann-Pick 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. La maladie de Niemann-Pick 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 alfa

L'olipudase alfa 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 dans le traitement des symptômes du déficit en sphingomyélinase acide de type A/B et B. Elle n'a pas été étudiée chez les patients porteurs d'une maladie de Niemann-Pick de type A. L'olipudase alfa est un agent expérimental et ses profils de sécurité et d'efficacité n'ont pas été encore évalués par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, l'Agence européenne des médicaments (EMA) ou par tout autre organisme de réglementation.

La FDA a accordé la désignation de « Découverte capitale » (*Breakthrough Therapy*) à l'olipudase alfa. Cette désignation vise à accélérer le développement et l'examen de médicaments destinés au traitement de maladies graves ou mortelles. Les critères d'attribution de la désignation de *Breakthrough Therapy* reposent sur la présentation de données cliniques préliminaires montrant que la molécule pourrait améliorer sensiblement un aspect cliniquement significatif de la maladie visée par rapport aux autres traitements disponibles.

L'EMA a pour sa part accordé le statut de médicament prioritaire (PRIME) à l'olipudase alfa. 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'olipudase alfa a obtenu la désignation *Sakigake* au Japon. Sakigake est un programme qui vise 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.

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

Felix Lauscher

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, l'évolution des cours de change et des taux d'intérêt, l'impact des initiatives de maîtrise des coûts et leur évolution, le nombre moyens 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 www.clinicaltrials.gov; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02004691

ⁱⁱ www.clinicaltrials.gov; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02292654