

Communiqué de presse : Le tolébrutinib atteint le critère d'évaluation principal de l'étude de phase 3 HERCULES, la première et la seule à montrer une réduction de l'accumulation d'invalidité dans la sclérose en plaques progressive secondaire non récidivante

2 septembre 2024

Le tolébrutinib atteint le critère d'évaluation principal de l'étude de phase 3 HERCULES, la première et la seule à montrer une réduction de l'accumulation d'invalidité dans la sclérose en plaques progressive secondaire non récidivante

- Dans l'étude HERCULES, le tolébrutinib a atteint le critère d'évaluation principal en retardant le délai d'apparition de la progression confirmée du handicap chez les personnes atteintes de SEP-nrSP, une population pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement approuvé et pour laquelle il existe d'importants besoins médicaux non satisfaits.
- Les études GEMINI 1 et 2 évaluant le tolébrutinib chez les personnes atteintes de SEP récurrente n'ont pas montré de significativité dans le critère d'évaluation principal de réduction du taux annualisé de rechutes par rapport à Aubagio (tériflunomide). L'analyse du critère d'évaluation secondaire clé des données groupées d'aggravation confirmée de l'invalidité (ACI) sur 6 mois a montré un retard considérable dans le temps d'apparition
- Les résultats de l'étude de phase 3 serviront de base aux discussions futures avec les autorités réglementaires mondiales
- Les résultats de l'étude seront présentés lors de la réunion médicale de l'ECTRIMS, le 20 septembre

Paris, le 2 septembre 2024. Les résultats positifs de l'étude de phase 3 HERCULES ont montré que le tolébrutinib, inhibiteur de la BTK par voie orale à pénétration cérébrale de Sanofi, a atteint le critère d'évaluation principal d'amélioration par rapport au placebo en retardant le délai d'apparition de la progression confirmée du handicap (CDP) chez les personnes atteintes de SEP secondaire progressive non récurrente (nrSPMS). Dans l'étude HERCULES, la nrSPMS était définie à l'inclusion comme ayant un diagnostic de SPMS avec un score EDSS (Expanded Disability Status Scale) compris entre 3,0 et 6,5, aucune rechute clinique au cours des 24 mois précédents et des preuves documentées d'accumulation du handicap au cours des 12 mois précédents. L'analyse préliminaire de la sécurité hépatique était cohérente avec les études précédentes sur le tolébrutinib.

Les résultats des études de phase 3 GEMINI 1 et 2 évaluant le tolébrutinib n'ont pas atteint le critère d'évaluation principal de réduction du taux annualisé de rechutes (TAR), par rapport au tériflunomide, chez les personnes atteintes de formes récurrentes de sclérose en plaques. Cependant, l'analyse du critère d'évaluation secondaire clé des données regroupées de la CDW sur 6 mois a montré un retard considérable dans le temps d'apparition, ce qui corrobore les données de CDP observées dans l'étude HERCULES.

Dr Houman Ashrafian, Ph. D.

Directeur de la Recherche et du Développement, Sanofi

« Le tolébrutinib représente une avancée sans précédent en tant que première option thérapeutique potentielle dans la maladie, avec un bénéfice cliniquement significatif en termes d'accumulation d'invalidité. La lutte contre l'accumulation d'invalidité, que l'on pense être due à une neuroinflammation latente, reste aujourd'hui le plus grand besoin médical non satisfait chez les personnes atteintes de SEP progressive secondaire non récidivante. »

L'étude de phase 3 PERSEUS sur la SEP progressive primaire, évaluant le délai d'apparition de la CDP, est actuellement en cours et les résultats de l'étude sont attendus en 2025.

Les résultats des études HERCULES et GEMINI 1 et 2 seront présentés lors de la prochaine réunion médicale du Comité européen pour le traitement et la recherche sur la sclérose en plaques (ECTRIMS) à Copenhague, au Danemark, le 20 septembre 2024. Le tolébrutinib fait actuellement l'objet d'une étude clinique et sa sécurité et son efficacité n'ont été évaluées par aucune autorité réglementaire.

La sclérose en plaques est une maladie neurodégénérative chronique à médiation immunitaire qui entraîne une accumulation de handicaps irréversibles au fil du temps. Les déficiences physiques et cognitives se traduisent par une détérioration progressive de l'état de santé et une baisse de la qualité de vie, ce qui a un impact sur les soins et l'espérance de vie des patients.

L'accumulation des handicaps demeure un besoin médical non satisfait important dans la SEP. À ce jour, la cible principale des thérapies actuelles a été les lymphocytes B et T périphériques, tandis que l'immunité innée, dont on pense qu'elle est à l'origine de l'accumulation des handicaps, reste largement ignorée par les thérapies actuelles. Les médicaments actuellement approuvés ou testés pour la SEP ciblent principalement le système immunitaire adaptatif et/ou n'agissent pas directement dans le système nerveux central (SNC) pour apporter un bénéfice clinique.

Le RMS désigne les personnes atteintes de SEP qui connaissent des épisodes de symptômes nouveaux ou aggravés (appelés rechutes) suivis de périodes de rétablissement partiel ou complet. Le nrSPMS désigne les personnes atteintes de SEP qui ont cessé de connaître des rechutes confirmées, mais qui continuent de souffrir d'une accumulation d'incapacité, se manifestant par des symptômes tels que fatigue, troubles cognitifs, troubles de l'équilibre et de la marche, perte de la fonction intestinale et/ou vésicale, dysfonctionnement sexuel, entre autres.

Le mécanisme d'action du tolébrutinib module à la fois les lymphocytes B et la microglie activée dans le SNC, ce qui est censé s'attaquer aux mécanismes sous-jacents de l'accumulation d'incapacité dans la SEP liée à la neuroinflammation latente 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 3 randomisées en double aveugle évaluant l'efficacité et la sécurité du tolébrutinib par rapport au tériflunomide chez des participants atteints de formes récurrentes de SEP. Les participants ont été randomisés dans les deux études (1:1) pour recevoir soit du tolébrutinib et un placebo par jour, soit 14 mg de tériflunomide et un placebo.

Le critère d'évaluation principal des deux études était le taux de rechute annualisé sur une période allant jusqu'à environ 36 mois, défini comme le nombre de rechutes confirmées et

définies par le protocole. Français Les critères d'évaluation secondaires incluait le délai d'apparition d'une aggravation confirmée du handicap (ACD), confirmée sur au moins 6 mois, définie comme une augmentation $\geq 1,5$ point par rapport au score initial de l'échelle élargie de l'état d'invalidité (EDSS) lorsque le score initial est de 0, une augmentation $\geq 1,0$ point par rapport au score initial de l'EDSS lorsque le score initial est de 0,5 à $\leq 5,5$ ou une augmentation $\geq 0,5$ point par rapport au score initial de l'EDSS lorsque le score initial était $> 5,5$ en plus du nombre total de lésions hyperintenses T2 nouvelles et/ou élargies détectées par IRM depuis le début de l'étude jusqu'à la fin de l'étude, le nombre total de lésions hyperintenses T1 rehaussées par le Gd détectées par IRM depuis le début de l'étude jusqu'à la fin de l'étude et la sécurité et la tolérance du tolébrutinib.

À propos d'HERCULES

HERCULES (NCT04411641) était une étude clinique de phase 3 randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité et l'innocuité du tolébrutinib chez des participants atteints de SEP secondaire progressive non récidivante par rapport à un placebo. La SEP secondaire progressive non récidivante était définie au départ comme ayant un diagnostic de SEP secondaire progressive avec un score EDSS compris entre 3,0 et 6,5, aucune rechute clinique au cours des 24 mois précédents et une preuve documentée d'accumulation d'invalidité au cours des 12 mois précédents. Les participants ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit une dose quotidienne orale de tolébrutinib, soit un placebo correspondant pendant une période allant jusqu'à environ 48 mois.

Français Le critère d'évaluation principal était le CDP à 6 mois défini comme l'augmentation $\geq 1,0$ point par rapport au score EDSS initial lorsque le score initial est $\leq 5,0$, ou l'augmentation $\geq 0,5$ point lorsque le score EDSS initial était $> 5,0$. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient l'évolution à 3 mois du test à 9 trous et du test T25-FW, le délai d'apparition du CDP à 3 mois tel qu'évalué par le score EDSS, le nombre total de lésions hyperintenses T2 nouvelles ou élargies détectées par IRM, l'évolution de la fonction cognitive à l'EOS par rapport à la valeur initiale telle qu'évaluée par le Symbol Digit Modalities Test et par le California Verbal Learning Test ainsi que la sécurité et la tolérance du tolébrutinib.

À propos du tolébrutinib

Le tolébrutinib est un inhibiteur expérimental de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) par voie orale, pénétrant dans le cerveau et bioactif, qui atteint des concentrations dans le LCR censées moduler les lymphocytes B et la microglie associée à la maladie. Le tolébrutinib est évalué dans des études cliniques de phase 3 pour le traitement de diverses formes de sclérose en plaques et sa sécurité et son efficacité n'ont été évaluées par aucune autorité réglementaire dans le monde. Pour plus d'informations sur les études cliniques sur le tolébrutinib, veuillez consulter le site www.clinicaltrials.gov.

À propos de Sanofi

Nous sommes une entreprise mondiale innovante dans le domaine de la santé, animée par une seule et même raison d'être : poursuivre les miracles de la science pour améliorer la vie de chacun. Nos équipes, présentes partout dans le monde, se consacrent à transformer la pratique de la médecine en travaillant pour rendre l'impossible possible. Nous proposons des solutions thérapeutiques susceptibles de changer la vie de millions de personnes dans le monde et des vaccins qui leur permettent de sauver des vies, tout en plaçant le développement durable et la responsabilité sociale au cœur de nos ambitions.

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 avec les 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

Félix 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 de Sanofi

Ce communiqué de presse contient des déclarations prospectives au sens du Private Securities Litigation Reform Act de 1995, tel que modifié. Les déclarations prospectives 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, le développement de produits et leur potentiel futurs, ainsi que des déclarations concernant les performances futures. Les déclarations prospectives sont généralement identifiées par les mots « s'attendre à », « anticiper », « croire », « avoir l'intention de », « estimer » ou « planifier », ainsi que par d'autres expressions similaires. Bien que la direction de Sanofi estime que les attentes reflétées dans 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 diffèrent significativement de ceux 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 toute demande d'autorisation de mise sur le marché de médicament, de dispositif ou de produit biologique qui pourrait être déposée pour l'un de ces produits candidats, ainsi que leurs décisions relatives à l'étiquetage et d'autres facteurs qui pourraient 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 de succès commercial, l'approbation future et le succès commercial d'alternatives thérapeutiques, la capacité de Sanofi à bénéficier d'opportunités de croissance externe, à finaliser les transactions y afférentes et/ou à obtenir les autorisations réglementaires, les risques associés à la propriété intellectuelle et à tout litige en cours ou futur connexe et à l'issue de ces litiges, l'évolution des taux de change et des taux d'intérêt en vigueur, l'instabilité des conditions économiques et de marché, les initiatives de maîtrise des coûts et leur évolution ultérieure, et l'impact que les pandémies ou autres crises mondiales pourraient avoir sur nous, nos clients, fournisseurs, vendeurs et autres partenaires

commerciaux, et la situation financière de chacun d'entre eux, ainsi que sur nos employés et sur l'économie mondiale dans son ensemble. Les risques et incertitudes incluent également 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 rapport annuel 2023 de Sanofi sur formulaire 20-F pour l'exercice clos le 31 décembre 2023. Sanofi ne prend aucun engagement de mettre à jour les informations et déclarations prospectives sous réserve de la réglementation applicable.

Toutes les marques citées dans ce communiqué de presse sont la propriété du groupe Sanofi.