

L'enzymothérapie substitutive expérimentale de Sanofi a permis d'observer une amélioration cliniquement significative des manifestations sévères de la forme tardive de la maladie de Pompe

- L'avalglucosidase alpha a permis d'obtenir une amélioration de 2,4 points de la capacité vitale forcée, exprimée en pourcentage prévu – une mesure importante de la fonction respiratoire chez les patients atteints de la maladie de Pompe –, comparativement à l'avalglucosidase alpha (traitement de référence)
- Les patients traités par avalglucosidase alpha ont parcouru 30 mètres de plus au test de marche de 6 minutes que ceux ayant reçu le traitement de référence
- Soumissions réglementaires prévues au deuxième semestre de 2020 à l'échelle mondiale

PARIS – Le 16 juin 2020 – L'enzymothérapie substitutive expérimentale de Sanofi, avalglucosidase alpha, a permis d'observer une amélioration cliniquement significative des manifestations sévères (atteinte respiratoire et diminution de la mobilité) de la forme tardive de la maladie de Pompe, selon les résultats de l'essai de phase III présentés aujourd'hui dans le cadre d'une session scientifique organisée par Sanofi. L'essai consacré à l'avalglucosidase alpha a atteint son critère d'évaluation principal et démontré sa non-infériorité en termes d'amélioration de la fonction respiratoire comparativement à l'avalglucosidase alpha (traitement de référence) chez les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe. Ces données serviront de base aux soumissions réglementaires globales prévues au deuxième semestre de cette année. La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a accordé la désignation de « Traitement innovant » (*Breakthrough Therapy*) à l'avalglucosidase alpha pour le traitement des patients atteints de la maladie de Pompe, de même que le droit à un examen accéléré (*Fast Track*).

Le critère d'évaluation principal de l'essai était la variation de la fonction des muscles respiratoires en position debout, mesurée par la capacité vitale forcée (CVF) exprimée en pourcentage prévu. Les patients traités par avalglucosidase alpha ont obtenu une amélioration supérieure à 2,4 points de la CVF (exprimée en pourcentage prévu), comparativement aux patients ayant reçu le traitement de référence (IC à 95 %, - 0,13 / 4,99), soit une amélioration numérique de la fonction respiratoire supérieure à la mesure prévue dans l'étude pour établir la non-infériorité de avalglucosidase alpha ($p=0,0074$).

Le critère d'évaluation principal a également été mesuré pour déterminer la supériorité éventuelle de l'avalglucosidase alpha. La supériorité statistiquement significative n'a pas été atteinte dans le groupe traité par avalglucosidase alpha ($p=0,0626$). En conséquence, conformément à la hiérarchie prévue dans le protocole de l'étude, l'évaluation statistique formelle de l'ensemble des autres critères d'évaluation secondaires n'a pas été réalisée.

L'un des principaux critères d'évaluation secondaires de l'essai était la mobilité mesurée au moyen d'un test de marche de 6 minutes (TM6). Les patients traités par avalglucosidase alpha ont parcouru 30 mètres de plus (IC à 95 %, 1,33 / 58,69) que les patients ayant reçu le traitement de référence. Les autres critères d'évaluation secondaires ont évalué la force des muscles respiratoires, la fonction motrice et la qualité de vie.

Critères d'évaluation de l'essai	Avalglucosidase alpha* N = 51	Alglucosidase alpha* N = 49	Différence selon la méthode des moindres carrés* (IC à 95 %) N = 100
Critère principal			
Capacité vitale forcée (% prévu)	2,89 (0,88)	0,46 (0,93)	2,43 (-0,13, 4,99)
Critères secondaires			
Test de marche de 6 minutes (TM6)	32,21 (9,93)	2,19 (10,40)	30,01 (1,33, 58,69)
Pression inspiratoire maximale (% prévu)	-0,29 (3,84)	-2,87 (4,04)	2,58 (-8,54, 13,71)
Pression expiratoire maximale (% prévu)	2,39 (4,00)	5,00 (4,20)	-2,61 (-14,22, 9,00)
Dynamométrie de la main Score composite	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56, 240,50)
Mesure rapide de la fonction motrice Score total	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22, 3,95)
Qualité de vie en lien avec la santé (SF-12)			
Score sommaire – Physique	2,37 (0,99)	1,60 (1,07)	0,77 (-2,13, 3,67)
Score sommaire – Mental	2,88 (1,22)	0,76 (1,32)	2,12 (-1,46, 5,69)

* Variations calculées selon la méthode des moindres carrés (écart-type) entre le début de l'étude et la semaine 49

« La maladie de Pompe peut être invalidante car elle détériore progressivement les muscles. Il est important que les nouvelles options thérapeutiques potentielles permettent aux patients d'observer des améliorations cliniquement significatives de plusieurs paramètres liés aux fonctions respiratoire et motrice », a déclaré le Dr Jordi Diaz-Manera, Ph.D., Professeur, Maladies neuromusculaires, Médecine

translationnelle et Génétique au Centre John Walton de recherche sur les dystrophies musculaires de l'Université de Newcastle, au Royaume-Uni. *« Ces résultats de phase III sont très encourageants et confortent le corpus croissant de données cliniques démontrant que l'avalglucosidase alpha pourrait être une nouvelle option thérapeutique potentielle pour remédier aux principaux symptômes de la maladie. »*

Cette session a également été l'occasion de présenter les résultats d'une analyse préliminaire pré-spécifiée évaluant la CVF (exprimée en pourcentage prévu) et les résultats du test de marche de 6 minutes chez les patients qui, à la semaine 49 du traitement de référence, ont été permutés vers le traitement par avalglucosidase alpha dans le cadre de la prolongation en ouvert de l'essai. En raison du recrutement séquentiel, les résultats de l'analyse préliminaire au moment de la présentation des données étaient disponibles après 97 semaines pour 20 des 49 patients permutés du traitement de référence vers le traitement par avalglucosidase alpha en ce qui concerne la CVF (exprimée en pourcentage prévu) et 21 des 49 patients pour le test de marche de 6 minutes. Parmi ces patients permutés, l'avalglucosidase alpha a permis d'obtenir une amélioration de 0,15 points de la CVF (IC à 95 %, -1,95 / 2,25) et une amélioration de 23,32 mètres au test de marche de 6 minutes (IC à 95 %, -3,87 / 50,51).

« Nous sommes très satisfaits que l'avalglucosidase alpha ait permis d'obtenir des améliorations cliniquement significatives en termes de fonction respiratoire et de mobilité, mesurées par des outils d'évaluation de la maladie de Pompe standardisés et bien établis », a déclaré le docteur John Reed, Ph.D., Responsable Monde de la Recherche et Développement de Sanofi. « Ces résultats témoignent de notre ambition d'établir l'avalglucosidase alpha comme le nouveau traitement de référence de la maladie de Pompe. »

Le profil de sécurité de l'avalglucosidase alpha s'est révélé comparable à celui du traitement de référence. Au cours de la période de 49 semaines en double aveugle, 45 patients du groupe avalglucosidase alpha et 45 patients du groupe traitement de référence ont présenté un événement indésirable. Six patients ont présenté un événement indésirable sévère dans le groupe avalglucosidase alpha, contre sept dans le groupe traitement de référence. Un moins grand nombre de patients ont présenté des événements indésirables graves dans le groupe avalglucosidase alpha (huit patients, dont un ayant présenté un événement indésirable grave potentiellement lié au traitement), comparativement au groupe traitement de référence (12 patients, dont trois avec un événement indésirable grave potentiellement lié au traitement). Dans le groupe traitement de référence de l'essai, quatre patients ont présenté des événements indésirables ayant entraîné leur retrait de l'étude et un patient est décédé en raison d'un événement indésirable grave non lié au traitement (infarctus aigu du myocarde). Dans le groupe avalglucosidase alpha, aucun patient n'a arrêté le traitement ou n'est décédé. Un moins grand nombre de patients du groupe avalglucosidase alpha (27,5 %) a présenté au moins une réaction à la perfusion selon les critères définis dans le protocole, comparativement au groupe avalglucosidase alpha (32,7 %). Les données d'immunogénicité sont en cours d'analyse et seront présentées dans le cadre d'un futur congrès médical ou d'une publication.

Plan de l'essai

COMET est un essai comparatif direct, randomisé, en double aveugle, de phase III, qui a recruté 100 patients adultes et enfants n'ayant jamais été traités présentant une forme tardive de la maladie de Pompe, dans 56 centres répartis dans 20 pays. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit de l'avalglucosidase alpha 20 mg/kg, soit de l'alglucosidase alpha (traitement de référence) 20 mg/kg par perfusion intraveineuse toutes les deux semaines pendant 49 semaines. Après 49 semaines, les patients qui avaient reçu le traitement de référence ont été permutés vers le traitement par avalglucosidase alpha 20 mg/kg dans le cadre de la partie en ouvert de l'étude, qui se poursuit actuellementⁱ.

À propos de la maladie de Pompe

La maladie de Pompe est causée par l'absence ou le fonctionnement anormal de l'enzyme lysosomale alpha-glucosidase acide (GAA), entraînant l'accumulation de glycogène dans les muscles, en particulier les muscles proximaux et ceux du diaphragme, et pouvant provoquer des dommages musculaires progressifs et irréversibles. Cette maladie rare affecte environ 50 000 personnes dans le monde selon les estimations et peut se manifester à tout âge, pendant l'enfance comme à l'âge adulte. La maladie de Pompe est le plus souvent distinguée selon sa forme – tardive ou infantile. La forme tardive peut se manifester à tout moment entre l'âge d'un an à l'âge adulte. Ses principaux symptômes sont une atteinte respiratoire et des faiblesses musculaires qui entraînent des troubles de la mobilité. Les patients ont souvent besoin d'un fauteuil roulant pour se déplacer et d'une assistance respiratoire mécanique. L'insuffisance respiratoire est la cause la plus fréquente de décès chez les patients atteints de cette maladie. Lorsque les symptômes de la maladie de Pompe se manifestent avant l'âge d'un an, avec atteinte cardiaque et faiblesse des muscles du squelette, il s'agit de la forme dite infantile.

À propos de l'avalglucosidase alpha

Le but de l'enzymothérapie substitutive, dans la maladie de Pompe, est de pallier l'absence ou de compenser l'insuffisance de l'enzyme alpha-glucosidase acide (GAA) dans le lysosome des cellules musculaires, de manière à empêcher l'accumulation de glycogène dans les muscles. L'avalglucosidase alpha est une enzymothérapie substitutive pour la maladie de Pompe conçue pour remplacer l'enzyme alpha-glucosidase acide altérée dans les cellules des muscles, en particulier des muscles du squelette, par une enzyme de substitution. Avec environ 15 fois plus de mannose-6-phosphate (M6P), comparativement au traitement de référence alglucosidase alpha, l'avalglucosidase alpha a pour but d'améliorer la capture de l'enzyme par les cellules et l'élimination du glycogène dans les tissus ciblesⁱⁱ. L'intérêt clinique de cette différence n'a pas été confirmée.

En plus de l'essai de phase III COMET, le programme de développement clinique consacré à l'avalglucosidase alpha comprend un essai de phase II en cours, NEO-EXTⁱⁱⁱ, évaluant la sécurité à long terme, la tolérance, la pharmacocinétique, la

pharmacodynamique et l'efficacité exploratoire de l'avalglucosidase alpha chez des patients atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe pendant une durée pouvant atteindre environ 8 ans pour les participants de la phase I/II de l'essai NEO1. L'essai mini-COMET de phase II en cours^{IV} évalue pour sa part la sécurité et l'efficacité du traitement par avalglucosidase alpha chez des patients présentant la forme infantile de la maladie de Pompe ayant été traités antérieurement par alglucosidase alpha. Pour plus d'informations sur le programme de développement clinique de l'avalglucosidase alpha, se reporter au site <https://www.clinicaltrials.gov>.

Ni la FDA des États-Unis, ni aucun autre organisme de réglementation n'ont encore approuvé l'avalglucosidase alpha dans cette indication expérimentale.

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

Nicolas Kressmann
Tél.: +1 732-532-5318
nicolas.kressman@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, le fait que les produits candidats s'ils sont approuvés pourraient ne pas rencontrer 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, l'évolution des cours de change et des taux d'intérêt, l'instabilité des conditions économiques et de marché, des initiatives de maîtrise des coûts et leur évolution, l'impact que le COVID-19 aura sur Sanofi, ses clients, fournisseurs et partenaires et leur situation financière, ainsi que sur ses employés et sur l'économie mondiale. Tout impact significatif sur ces derniers pourrait négativement impacter Sanofi. La situation évolue rapidement et d'autres conséquences que nous ignorons pourraient apparaître et exacerber les risques précédemment identifiés. Ces risques et incertitudes

incluent aussi 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 d'enregistrement universel 2019 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 2019 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: NCT02782741
- ⁱⁱ Zhou Q. *Bioconjug Chem.* 2011 Apr 20;22(4):741-51
- ⁱⁱⁱ www.clinicaltrials.gov ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02032524
- ^{iv} www.clinicaltrials.gov ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03019406