

Des données de phase III présentées au Congrès de l'ISPAD montrent que TZIELD® a le potentiel de ralentir l'installation d'un diabète de type 1 de stade 3 chez les enfants et adolescents nouvellement diagnostiqués ; publication simultanée des données complètes dans [The New England Journal of Medicine](#)

- TZIELD a permis de ralentir significativement la baisse des taux de peptides C – le critère d'évaluation primaire –, comparativement au placebo.
- Des tendances numériquement favorables au TZIELD ont été observées pour les critères d'évaluation secondaires, mais sans être statistiquement significatives.
- Les résultats de l'étude PROTECT confortent le corpus de preuves existantes sur le potentiel du TZIELD de ralentir la progression vers un diabète de type 1 clinique.
- TZIELD cadre avec les orientations stratégiques de Sanofi qui prévoient de fonder la croissance de l'entreprise sur les maladies immunitaires et les médicaments qui modifient leur évolution, ainsi que sur son expertise dans le diabète.

Paris, le 18 octobre 2023. De nouvelles données relatives à l'essai de phase III PROTECT consacré au TZIELD (teplizumab-mzwv) ont été présentées aujourd'hui au 49^e Congrès annuel de la Société internationale du diabète de l'enfant et l'adolescent (ISPAD) qui se tient à Rotterdam aux Pays-Bas. L'essai PROTECT avait pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité du TZIELD, comparativement à un placebo, et de déterminer si un traitement par TZIELD permet de constater un ralentissement de la perte des cellules bêta et une préservation de leur fonction, telles que mesurées par les taux de peptides C, chez des enfants et adolescents âgés de 8 à 17 ans auxquels un diabète de type 1 auto-immun de stade 3 avait été diagnostiqué au cours des six semaines précédentes. Les données complètes de cet essai ont été publiées simultanément dans [The New England Journal of Medicine](#).

L'essai a atteint son critère d'évaluation primaire et le traitement par TZIELD a permis d'observer une meilleure préservation des cellules bêta, attestée par un ralentissement significatif de la baisse des taux moyens de peptides C (variation de l'aire sous la courbe [AUC] de la concentration plasmatique de peptides C après un test de tolérance à un repas mixte de 4 heures) à la fin de l'essai, comparativement au placebo. Les peptides C sont des marqueurs biologiques de la fonction des cellules bêta. Cette différence significative indique que le TZIELD a le potentiel de ralentir la progression vers un diabète de type 1 clinique (ou de stade 3) dans cette population. Bien que les principaux critères d'évaluation secondaires n'aient pas atteint un seuil de signification statistique, des tendances numériquement favorables au TZIELD ont été observées pour les paramètres cliniques pertinents. En moyenne, les personnes traitées par TZIELD ont eu besoin de moins d'unités d'insuline et leur « temps dans la cible » (durée passée dans la zone cible de glycémie) a été plus long, comparativement aux personnes traitées par placebo. Les baisses du taux d'HbA1c et les taux globaux d'épisodes d'hypoglycémie cliniquement importants ont été similaires entre les

deux groupes.

Dr Kevan Herold

Titulaire de la chaire C.N.H. Long d'immunobiologie et de médecine (endocrinologie), Faculté de médecine de l'Université Yale et investigateur principal de l'essai PROTECT.

« Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune chronique, causée par la destruction des cellules bêta sécrétrices d'insuline. De ce fait, la préservation des cellules bêta représente un besoin non pourvu important pour tous les patients atteints de diabète. Ces nouveaux résultats complètent ceux de plusieurs études sur les différentes étapes de la maladie et montrent que TZIELD a bel et bien le potentiel de moduler la progression du diabète de type 1. »

Dr Jose Eduardo Neves

Senior Vice-Président, Responsable Monde, Affaires médicales, Médecine générale, Sanofi

« Les résultats de l'essai PROTECT sont encourageants et nous pensons qu'ils illustrent le potentiel du TZIELD de ralentir la progression vers un diabète de type 1 clinique dans cette population, en plus d'avoir des effets tendanciellement favorables sur certains aspects importants pour les cliniciens et les personnes atteintes d'un diabète de type 1. Nous sommes impatients de discuter de ces nouvelles données avec la communauté scientifique et les autorités réglementaires de différents pays dans le monde. »

Les données de l'essai PROTECT relatif au TZIELD représentent une première étape importante pour Sanofi depuis l'acquisition de Provention Bio (une entreprise du groupe Sanofi) en avril 2023. TZIELD cadre avec les orientations stratégiques de Sanofi qui prévoient de fonder la croissance de l'entreprise sur les maladies immunitaires et les médicaments qui modifient leur évolution, ainsi que sur son expertise dans le diabète.

Principaux résultats

PROTECT était un essai clinique multinational, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. Entre l'inclusion et la semaine 78 marquant la fin de l'essai, les résultats suivants concernant TZIELD ont été observés, comparativement au placebo :

Critère d'évaluation primaire

- **Baisse significativement moins importante des taux moyens de peptides C (variation de l'aire sous la courbe [AUC] de la concentration plasmatique de peptides C après un test de tolérance à un repas mixte) :** différence de la moyenne des moindres carrés de 0,13 pmol/ml ; (IC à 95 % : 0,09, 0,17 ; $p < 0,001$).
 - Chez 94,9 % des participants du groupe TZIELD, les taux maximums de peptides C sont restés supérieurs ou égaux à 0,2 pmol/ml, contre 79,2 % des participants du groupe placebo ($p < 0,001$).

Critères d'évaluation secondaires

- **Dose moyenne d'insuline numériquement inférieure dans le groupe TZIELD à la semaine 78 :** la moyenne des moindres carrés de la dose d'insuline à la semaine 78 s'établissait à 0,46 U/Kg/jour (TZIELD) et à 0,59 U/kg/jour (placebo), soit une différence de -0,13 U/kg/jour (IC à 95 % : -0,28, 0,02).
- **Variation comparable du taux moyen d'HbA1c :** variation de la moyenne des moindres carrés de -1,98 % (TZIELD), contre -1,89 % (placebo), soit une différence de -0,09 (IC à 95 % : -0,42, 0,24)
- **Temps dans la cible moyen numériquement supérieur à la semaine 78 pour TZIELD (>70 mais ≤180 mg/dl) :** 68,7±19,6 % (TZIELD) contre 64,6±22,4 % (placebo), soit une différence de 4,71 % (IC à 95 % : -1,72, 11,15).

- **Taux moyens similaires d'épisodes d'hypoglycémie cliniquement importants :** taux estimés de 4,68 (TZIELD) (IC à 95 % : 3,70, 5,91) contre 4,24 (placebo) (IC à 95 % : 3,06, 5,89) épisodes/patient-année, avec un ratio de taux estimé de 1,10 (IC à 95 % : 0,74, 1,64).

Les résultats de sécurité de l'essai ont été cohérents avec les données antérieures des études consacrées au TZIELD dans son indication approuvée par la FDA (retarder l'apparition du stade clinique du diabète de type 1 chez l'adulte et l'enfant à partir de 8 ans auxquels un diabète de type 1 de stade 2 a été diagnostiqué), ainsi qu'avec les résultats d'autres études cliniques antérieures du TZIELD. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté.

Les événements indésirables présentant un intérêt particulier étaient pré-spécifiés et ont été observés chez 29 % des personnes traitées par TZIELD, contre 21,6 % des personnes traitées par placebo. Les plus fréquents ont été les épisodes d'hypoglycémie (TZIELD : 13,4 % ; placebo : 16,2 %). Les autres événements indésirables fréquents ont été les suivants : maux de tête, nausées, éruptions cutanées, lymphopénie et vomissements. Des événements indésirables graves ont été rapportés par 5,5 % des participants traités par TZIELD, contre 5,4 % pour ceux traités par placebo ; les événements indésirables graves les plus fréquents ont été le syndrome de libération de cytokines (TZIELD : 1,4 % ; placebo 0 %) et les infections (TZIELD : 0 % ; placebo : 2,7 %).

L'utilisation du TZIELD chez les participants de l'étude PROTECT est expérimentale et aucun organisme de réglementation n'a encore évalué les profils de sécurité et d'efficacité de ce médicament.

À propos de l'essai PROTECT

PROTECT ([NCT03875729](#)) est un essai clinique international de phase III, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo ayant inclus 328 enfants et adolescents (TZIELD n=217, placebo n=111) âgés de 8 à 17 ans auxquels un diabète de type 1 clinique (de phase 3) a été diagnostiqué au cours des six semaines précédant l'inclusion ; le rapport de randomisation TZIELD:placebo était de 2:1. Les participants ont reçu une première cure de 12 perfusions (de TZIELD ou de placebo) à la randomisation, suivi d'une deuxième cure de 12 perfusions après 26 semaines (environ 6 mois). Tous les participants ont reçu le traitement de référence qui leur était prescrit.

Le premier objectif de l'essai PROTECT était de déterminer si le TZIELD permet de constater un ralentissement de la perte des cellules bêta et une préservation de leur fonction, telles que mesurées par le taux de peptides C, comparativement au placebo. Cet objectif a été évalué à l'aune du critère primaire, à savoir la différence entre les deux groupes de la variation moyenne du taux de peptides C (variation de l'aire sous la courbe [AUC] de la concentration plasmatique de peptides C après un test de tolérance à un repas mixte) entre l'inclusion et la semaine 78.

Les principaux critères d'évaluation secondaires incluaient le taux d'HbA1c, le temps dans la cible (TiR, *time in range*) évalué à l'aide d'un système de surveillance de la glycémie en continu, les épisodes d'hypoglycémie cliniquement importants et l'administration exogène d'insuline. Le temps dans la cible correspondait à un taux de glucose sanguin >70 mais ≤180 mg/dl. Les épisodes d'hypoglycémie cliniquement importants étaient définis comme suit : hypoglycémie de niveau 2 (<54 mg/dl / 3,0 mmol/L), hypoglycémie de niveau 3, soit une hypoglycémie nécessitant l'aide d'une autre personne en raison d'un changement d'état mental ou physique, même sans lecture de la glycémie.

Les autres critères d'évaluation secondaires étaient les événements indésirables et la

tolérance globale, de même que le profil pharmacocinétique (PK) et l'immunogénicité du TZIELD. Une étude d'extension observationnelle suivant les participants pendant 42 mois supplémentaires est en cours.

À propos du TZIELD

TZIELD (teplizumab-mzwv) est un anticorps monoclonal anti-CD3. Il est le premier et le seul médicament modificateur de l'évolution du diabète de type 1 auto-immun ; il a été approuvé par la FDA des États-Unis en novembre 2022 afin de retarder l'installation d'un diabète de type 1 de stade 3 (ou clinique), chez l'adulte et l'enfant à partir de 8 ans auxquels un diabète de type 1 de stade 2 a été diagnostiqué.

À propos du diabète de type 1 auto-immun

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune chronique caractérisé par une dérégulation de la glycémie causée par la destruction graduelle des cellules bêta sécrétrices d'insuline sous l'effet d'un mécanisme auto-immun.

Trois stades se succèdent habituellement dans le diabète de type 1 :

- **Stade 1** : la destruction des cellules bêta par le système immunitaire a débuté, comme l'atteste la présence, dans le sang, de deux ou plusieurs auto-anticorps liés au diabète de type 1. Les valeurs de la glycémie sont toutefois normales et le diabète de type 1 est asymptomatique.
- **Stade 2** (également asymptomatique) : en plus de la présence de deux ou plusieurs auto-anticorps, la glycémie est anormale (dysglycémie) en raison de la destruction progressive des cellules bêta pancréatiques / perte progressive de la fonction des cellules bêta. À ce stade, le risque de progression vers le stade 3 est de 100 % et 75 % des personnes concernées présenteront un diabète de type 1 de stade 3 dans un délai de cinq ans.
- **Stade 3** (ou stade clinique) : une portion significative des cellules bêta a été détruite. À ce stade, on observe une hyperglycémie clinique (taux trop élevé de sucre dans le sang, ce qui correspond à la définition du diabète) et de nombreuses personnes présentent les symptômes classiques du diabète de type 1 clinique : soif excessive, mictions fréquentes, perte de poids inexplicée, vision trouble et état de fatigue généralisée. La prise en charge du diabète de type 1 clinique requiert l'instauration d'une insulinothérapie, c'est-à-dire des injections quotidiennes et contraignantes d'insuline.

À propos de Sanofi

Nous sommes une entreprise mondiale de santé, innovante et animée par une vocation : poursuivre les miracles de la science pour améliorer la vie des gens. Nos équipes, présentes dans une centaine de pays, s'emploient à transformer la pratique de la médecine pour rendre possible l'impossible. Nous apportons des solutions thérapeutiques qui peuvent changer la vie des patients et des vaccins qui protègent des millions de personnes dans le monde, guidés par l'ambition d'un développement durable et notre responsabilité sociétale. 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

Victor Rouault | + 33 6 70 93 71 40 | victor.rouault@sanofi.com

Relations investisseurs

Eva Schaefer-Jansen | + 33 7 86 80 56 39 | eva.schaefer-jansen@sanofi.com

Arnaud Delépine | + 33 6 73 69 36 93 | arnaud.delepine@sanofi.com

Corentine Driancourt | + 33 6 40 56 92 21 | corentine.driancourt@sanofi.com

Felix Lauscher | + 1 908 612 7239 | felix.lauscher@sanofi.com

Tarik Elgoutni | + 1 617 710 3587 | tarik.elgoutni@sanofi.com

Nathalie Pham | + 33 7 85 93 30 17 | natalie.pham@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, le fait que ce produit pourrait ne pas rencontrer 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 risques associés à la propriété intellectuelle, à tout litige futur en la matière et à l'issue de ces litiges, l'instabilité des conditions économiques et de marché, l'impact que des pandémies ou autres crises mondiales auront sur Sanofi, ses clients, fournisseurs et partenaires et leur situation financière, ainsi que sur ses employés et sur l'économie mondiale. 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 2022 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 2022 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.