

## Communiqué de presse

# *Le tolebrutinib a permis d'allonger de 31 % le délai avant progression confirmée du handicap dans le cadre d'une étude de phase III menée chez des personnes présentant une sclérose en plaques secondairement progressive non active*

- \* Les données présentées au Congrès de l'ECTRIMS montrent que le tolebrutinib, un inhibiteur de la BTK à pénétration cérébrale, remédie à l'accumulation du handicap se produisant indépendamment de toute poussée de la maladie.
- \* Le dépôt de soumissions réglementaires débutera au deuxième semestre de 2024 à l'échelle mondiale.

**Paris, le 20 septembre 2024.** Les résultats positifs de l'étude de phase III HERCULES menée chez des personnes présentant une sclérose en plaques secondairement progressive non active (SEP-SP non active) ont montré, à 6 mois, que le tolebrutinib a permis d'allonger de 31 % le délai de progression confirmée du handicap, comparativement à un placebo (HR 0,69 ; IC à 95 % : 0,55-0,88 ; p=0,0026). L'analyse des données relatives aux critères d'évaluation secondaires a ensuite démontré que deux fois plus de participants traités par tolebrutinib, soit 10 %, ont présenté une amélioration confirmée de leur handicap, contre 5 % pour ceux traités par placebo (HR 1,88; IC à 95 % : 1,10 à 3,21; valeur de p nominale = 0,021). Ces résultats ont été présentés aujourd'hui dans le cadre d'une session d'actualité de la recherche du Congrès 2024 du Comité européen pour le traitement et la recherche sur la sclérose en plaques (ECTRIMS, *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*), qui se tient à Copenhague au Danemark.

### **Dr Robert Fox**

Vice-Président de la recherche à l'Institut de neurologie de la Cleveland Clinic, Cleveland (Ohio) et Président du Comité de pilotage de l'étude HERCULES

*« La sclérose en plaques secondairement progressive est caractérisée par une aggravation insidieuse du handicap au fil du temps, indépendamment des poussées, ce qui représente un besoin médical non pourvu très important car il n'existe pour l'heure aucun traitement efficace. Les résultats de l'étude HERCULES montrent sans équivoque que le tolebrutinib retarde la progression du handicap chez les personnes présentant une SEP-SP non active – et même qu'il induit une amélioration chez certaines d'entre elles – en ciblant de manière unique les processus biologiques dans le cerveau à l'origine de la progression de la maladie. »*

*Le Dr. Fox est un consultant rémunéré par Sanofi pour l'étude HERCULES.*

L'analyse préliminaire des données de l'étude HERCULES a montré une légère augmentation de certains événements indésirables parmi les patients traités par tolebrutinib. Des élévations des transaminases hépatiques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (>3xLSN) ont été observées chez 4,1 % des participants traités par tolebrutinib, contre 1,6 % dans le groupe placebo, un effet secondaire également rapporté avec d'autres inhibiteurs de la BTK dans le cadre du traitement de la SEP. Dans le groupe tolebrutinib, une faible proportion de participants (0,5 %) ont présenté une élévation de leur taux d'ALAT supérieure à 20 fois la limite supérieure de la normale (>20xLSN), dans les 90 premiers jours du traitement dans tous les cas. Tous les cas d'élévation des transaminases hépatiques, sauf un, se sont résolus sans autre intervention médicale. Avant la mise en place d'un protocole révisé assorti d'un suivi plus rigoureux, un participant du groupe tolebrutinib a dû recevoir une greffe du foie et est décédé de complications post-opératoires. À ce jour, la mise en place d'un contrôle plus fréquent a permis d'atténuer les séquelles hépatiques graves. Les autres décès survenus au cours de l'étude n'ont pas été attribués au traitement, selon les évaluations réalisées par les investigateurs ; le pourcentage de décès a été identique d'un groupe à l'autre (placebo ou tolebrutinib) et s'est établi à 0,3 %.

Événements indésirables (≥10 %*)	Tolebrutinib N=752 (%)	Placebo N=375 (%)
Infections COVID-19	192 (25,5 %)	85 (22,7 %)
Infections urinaires	85 (11,3 %)	49 (13,1 %)

\*pour les participants traités par tolebrutinib

**Dr Houman Ashrafian, Ph.D.**

Responsable, Recherche et Développement, Sanofi

« Alors qu'il n'existe actuellement aucune option thérapeutique pour le grand nombre de patients présentant une sclérose en plaques secondairement progressive, le tolebrutinib vient de montrer qu'il a la capacité de retarder la progression du handicap en ciblant les facteurs sous-jacents de la maladie. Nous sommes impatients de discuter de ces résultats avec les organismes de réglementation et tout aussi impatients de connaître les résultats du tolebrutinib dans le traitement de la SEP primaire progressive, que nous attendons l'année prochaine. Nous remercions sincèrement les participants à l'étude, leurs familles et les professionnels de santé qui ont mené ces études. »

Les résultats des études de phase III GEMINI 1 et 2 du tolebrutinib, comparativement à Aubagio (tétriflunomide), un traitement de référence, chez des participants présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR) ont également été présentés aujourd'hui dans le cadre d'une session d'actualité de la recherche du Congrès de l'ECTRIMS. Les deux études n'ont pas satisfait à leur critère d'évaluation primaire correspondant à une diminution statistiquement significative du taux de poussées annualisé (TPA), comparativement à Aubagio. En revanche, l'analyse groupée des données relatives au principal critère d'évaluation secondaire a montré qu'à 6 mois, le tolebrutinib a allongé, de 29 % le délai avant détérioration confirmée du handicap (HR 0,71; IC à 95 % : 0,53-0,95; valeur de p nominale = 0,023). Ce résultat de 29 % chez les participants présentant une SEP-RR se rapproche du prolongement de 31 % du délai avant détérioration confirmée du handicap observé chez les participants présentant une SEP-SP non active. L'impact significatif du tolebrutinib sur l'accumulation du handicap, comparativement à Aubagio, en l'absence d'un impact statistiquement significatif sur les poussées, donne à penser que le tolebrutinib pourrait remédier à la neuro-inflammation latente, qui se manifeste par une progression du handicap indépendamment des poussées de la maladie.

En outre, les résultats des études GEMINI 1 et 2 ont montré un taux annualisé de poussées historiquement faible dans le groupe Aubagio ; l'analyse groupée des données n'a révélé aucune différence entre Aubagio et le tolebrutinib. Ces taux de poussées correspondent approximativement à une poussée tous les huit ans.

	TPA – Tolebrutinib	TPA – Aubagio
GEMINI 1 (rapport de taux ajusté 1,06; IC à 95 % : 0,80 à 1,39 ; p=0,67)	0,13	0,12
GEMINI 2 (rapport de taux ajusté 1,00; IC à 95 % : 0,75 à 1,32 ; p=0,98)	0,11	0,11
Analyse groupée (rapport de taux ajusté 1,03; IC à 95 % : 0,84 à 1,25 ; p=0,80)	0,12	0,12

Selon les résultats préliminaires des données de tolérance groupées des études GEMINI 1 et 2, les événements indésirables observés dans les groupes tolebrutinib et Aubagio ont été généralement équilibrés. Des élévations des transaminases hépatiques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (>3x LSN) ont été observées chez 5,6 % des participants traités par tolebrutinib, contre 6,3 % des participants traités par Aubagio, un effet secondaire également rapporté avec d'autres inhibiteurs de la BTK dans le cadre du traitement de la SEP qui a été résolu sans autre intervention médicale. Dans le groupe tolebrutinib, une faible proportion de participants (0,5 %) ont présenté une élévation de leur taux d'ALAT supérieure à 20 fois la limite supérieure de la normale (>20xLSN), dans les 90 premiers jours du traitement dans tous les cas. Le pourcentage de décès dans les groupes Aubagio et tolebrutinib ont été sensiblement identiques, s'établissant à respectivement 0,2 % et 0,1 %, et n'ont pas été attribués au traitement, selon les évaluations réalisées par les investigateurs.

Événements indésirables (≥10 %*)	Tolebrutinib N=933 (%)	Aubagio N=939 (%)
----------------------------------	---------------------------	----------------------

Infections COVID-19	225 (24,1 %)	252 (26,8 %)
Rhinopharyngites	119 (12,8 %)	105 (11,2 %)
Maux de tête	117 (12,5 %)	98 (10,4 %)

\* pour les participants traités par tolebrutinib

Les résultats des études formeront la base de futures discussions avec les autorités réglementaires dans le courant du deuxième semestre de 2024. Le tolebrutinib est actuellement en développement clinique et aucun organisme de réglementation n'a encore évalué ses profils de sécurité et d'efficacité.

L'étude de phase III PERSEUS menée chez des patients atteints de sclérose en plaques primaire progressive, se poursuit et ses résultats sont attendus au deuxième semestre de 2025.

### *À propos de la sclérose en plaques*

La sclérose en plaques est une maladie neurodégénérative chronique, d'origine auto-immune, qui entraîne l'accumulation de handicaps irréversibles au fil du temps. Les handicaps physiques et cognitifs provoquent une détérioration graduelle de l'état de santé et de la qualité de vie qui se répercute sur la prise en charge des patients et leur espérance de vie. L'accumulation du handicap reste un besoin thérapeutique non pourvu important pour les personnes atteintes de SEP. Jusqu'à présent, l'objectif principal des traitements actuels est d'agir sur les lymphocytes B et T périphériques, au détriment de l'immunité innée, réputée contribuer à l'accumulation du handicap. Les traitements actuels contre la SEP, qu'ils soient approuvés ou expérimentaux, ciblent principalement le système immunitaire adaptatif et/ou n'agissent pas directement au niveau du système nerveux central en vue d'obtenir un bénéfice clinique.

La SEP-RR est caractérisée par des épisodes d'apparition de nouveaux signes ou symptômes ou d'aggravation des signes ou symptômes existants (ou poussées), suivis par des périodes de rétablissement partiel ou complet. La SEP-SP non active concerne les personnes chez qui les poussées confirmées ont totalement disparu pour faire place à une progression graduelle du handicap se traduisant par différents symptômes comme de la fatigue, des troubles cognitifs, des troubles de la marche ou de l'équilibre, des troubles intestinaux et/ou urinaires et un dysfonctionnement sexuel.

### *À propos de l'étude HERCULES*

HERCULES (NCT04411641) était une étude clinique de phase III, randomisée, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la sécurité du tolebrutinib chez des participants atteints de SEP secondairement progressive non active, comparativement au placebo. La SEP-SP non active était définie sur la base des critères d'inclusion dans l'étude, soit un diagnostic de SEP-SP avec un score EDSS compris entre 3.0 et 6.5, l'absence de poussées cliniques au cours de 24 mois antérieurs et des preuves d'accumulation du handicap au cours des 12 mois précédents. Les participants ont été randomisés (2:1) pour recevoir soit une dose journalière de tolebrutinib par voie orale, soit un placebo pendant une durée pouvant atteindre environ 48 mois.

Le critère d'évaluation primaire était la progression confirmée du handicap, sur six mois, définie par une augmentation supérieure ou égale à 1,0 point du score EDSS si celui-ci était inférieur ou égal à 5.0 à l'inclusion ou une augmentation supérieure ou égale à 0,5 point du score EDSS si celui-ci était supérieur à 5.0 à l'inclusion. Les critères d'évaluation secondaires incluaient, sur trois mois, la variation du score au test des neuf trous (9-Hole Peg test, 9-HPT) et au test T25-FW (vitesse de marche en mesurant le temps, en secondes, qu'il faut à un patient pour parcourir 7,62 m), le délai, sur trois mois, avant progression confirmée du handicap, évaluée par le score EDSS, le nombre total de nouvelles lésions hyperintenses en séquence T2 ou de lésions ayant augmenté de volume, visibles à l'IRM, les modifications des fonctions cognitives entre le début et la fin de l'étude (EOS) évaluées par le score SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*) et le score CVLT-II (*California Verbal Learning Test*), de même que le profil de sécurité et de tolérance du tolebrutinib.

### *À propos des études GEMINI 1 et 2*

GEMINI 1 (identifiant de l'étude clinique : NCT04410978) et GEMINI 2 (NCT04410991) étaient des études cliniques de phase III randomisées, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la sécurité du tolebrutinib comparativement au tériflunomide chez des participants présentant des

formes récurrentes-rémittentes de SEP. Ceux-ci ont été randomisés dans les deux études (1:1) afin de recevoir, chaque jour, soit du tolebrutinib et un placebo, soit 14 mg de tériflunomide et un placebo.

Le critère d'évaluation primaire des deux études était le taux de poussées annualisé pendant une durée maximale approximative de 36 mois, défini par le nombre de poussées confirmées selon les critères précisés dans le protocole de l'étude. Les critères d'évaluation secondaires incluaient de délai avant progression confirmée du handicap sur une période d'au moins six mois et définie par une augmentation supérieure ou égale à 1,5 point du score EDSS par rapport au score à l'inclusion si celui-ci s'établissait à 0 à l'inclusion, une augmentation supérieure ou égale à 1,0 point par rapport au score EDSS à l'inclusion si celui-ci était compris entre 0.5 et 5.5 à l'inclusion ou une augmentation supérieure ou égale à un demi-point par rapport au score EDSS à l'inclusion si celui-ci était supérieur à 5.5 à l'inclusion, en plus du nombre total de nouvelles lésions hyperintenses en séquence T2 rehaussées après injection de gadolinium ou de lésions ayant augmenté de volume visibles à l'IRM, entre l'inclusion et la fin de l'étude, le nombre total de lésions hyperintenses en séquence T1 rehaussées après injection de gadolinium, visibles à l'IRM, entre l'inclusion et la fin de l'étude, de même que la sécurité et la tolérance du tolebrutinib.

### *À propos du tolebrutinib*

Le tolebrutinib est un inhibiteur bioactif de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) expérimental, à pénétration cérébrale, qui atteint des concentrations suffisantes dans le SNC pour cibler les lymphocytes B et les cellules de la microglie, de manière à moduler la neuro-inflammation. Il fait actuellement l'objet d'essais cliniques de phase III pour le traitement de différentes formes de sclérose en plaques et aucun organisme de réglementation n'a encore évalué ses profils de tolérance et d'efficacité. Pour plus d'informations sur les essais cliniques consacrés au tolebrutinib, prière de consulter le site [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

---

### *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. À travers le monde, nos équipes 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.quendoul@sanofi.com](mailto:sandrine.quendoul@sanofi.com)

**Evan Berland** | +1 215 432 0234 | [evan.berland@sanofi.com](mailto:evan.berland@sanofi.com)

**Nicolas Obrist** | + 33 6 77 21 27 55 | [nicolas.obrist@sanofi.com](mailto:nicolas.obrist@sanofi.com)

**Victor Rouault** | + 33 6 70 93 71 40 | [victor.rouault@sanofi.com](mailto:victor.rouault@sanofi.com)

**Timothy Gilbert** | + 1 516 521 2929 | [timothy.gilbert@sanofi.com](mailto:timothy.gilbert@sanofi.com)

### *Relations investisseurs*

**Thomas Kudsk Larsen** | + 44 7545 513 693 | [thomas.larsen@sanofi.com](mailto:thomas.larsen@sanofi.com)

**Alizé Kaisserian** | + 33 6 47 04 12 11 | [alize.kaisserian@sanofi.com](mailto:alize.kaisserian@sanofi.com)

**Arnaud Delépine** | + 33 6 73 69 36 93 | [arnaud.delepine@sanofi.com](mailto:arnaud.delepine@sanofi.com)

**Felix Lauscher** | + 1 908 612 7239 | [felix.lauscher@sanofi.com](mailto:felix.lauscher@sanofi.com)

**Keita Browne** | + 1 781 249 1766 | [keita.browne@sanofi.com](mailto:keita.browne@sanofi.com)

**Nathalie Pham** | + 33 7 85 93 30 17 | [nathalie.pham@sanofi.com](mailto:nathalie.pham@sanofi.com)

**Tarik Elgoutni** | + 1 617 710 3587 | [tarik.elgoutni@sanofi.com](mailto:tarik.elgoutni@sanofi.com)

**Thibaud Châtelet** | + 33 6 80 80 89 90 | [thibaud.chatelet@sanofi.com](mailto:thibaud.chatelet@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 les pandémies ou toute autre crise globale pourraient avoir 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 2023 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 2023 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.

Toutes les marques mentionnées dans le présent communiqué de presse sont la propriété du groupe Sanofi.