

Sanofi : des données positives de phase II publiées dans le NEJM pour le frexalimab dans la SEP récurrente-rémittente

15 février 2024 sanofi, sclérose en plaques récurrente-rémittente



Sanofi a annoncé que le New England Journal of Medicine a publié les résultats positifs d'un essai clinique de phase II qui a démontré que le frexalimab a permis de ralentir significativement l'activité de la maladie chez des personnes atteintes de sclérose en plaques (SEP) récurrente-rémittente, comme en témoigne une diminution de 89 % et 79 % de l'apparition de nouvelles lésions en T1 rehaussées par le gadolinium, respectivement dans le groupe traité par la dose la plus élevée et dans le groupe traité par la dose la plus faible, comparativement au placebo – ce qui correspondait au critère d'évaluation primaire. Ces résultats montrent également que les deux doses de frexalimab ont permis d'obtenir une diminution significative des lésions en T2, nouvelles ou ayant augmenté de volume, ce qui correspondait à l'un des critères d'évaluation secondaires de l'étude.

Frexalimab est le nouvel anticorps anti-CD40L expérimental de deuxième génération développé par Sanofi, dont le mode d'action unique permet de traiter la neuro-inflammation aiguë et chronique dans la sclérose en plaques sans provoquer de déplétion lymphocytaire. Ces données ont fait l'objet d'une présentation au Congrès annuel 2023 du Consortium of Multiple Sclerosis Centers.

Dr Patrick Vermersch, Ph.D., Université de Lille, CHU de Lille, France : « Ces résultats de phase II publiés pour le frexalimab représentent des données importantes non seulement pour le traitement potentiel de la sclérose en plaques, mais aussi pour l'ensemble de la communauté de la sclérose en plaques. Il convient de noter qu'à la semaine 12, les deux doses de frexalimab étudiées ont permis d'obtenir une diminution prononcée des nouvelles lésions – une mesure standard de l'activité

inflammatoire de la sclérose en plaques – et leur effet s’est bien maintenu au fil du temps, surtout dans le groupe de patients traités par la dose la plus élevée de frexalimab. De fait, 96 % d’entre eux ne présentaient aucune nouvelle lésion active à la semaine 24 du traitement. »

Les résultats publiés dans le NEJM proviennent d’un essai clinique de phase II dans le cadre duquel 129 adultes présentant une SEP récurrente-rémittente ont été randomisés afin de recevoir soit une dose élevée, soit une faible dose de l’anticorps anti-CD40L frexalimab (respectivement, n=52 et n=51), soit un placebo également à dose élevée ou à faible dose (respectivement, n=12 et n=14 ; données regroupées pour les analyses d’efficacité). Dans le groupe traité par la dose élevée, les participants ont reçu 1 200 mg de frexalimab par voie intraveineuse toutes les quatre semaines, après une dose de charge de 1 800 mg. Dans le groupe traité par une faible dose, les participants ont reçu 300 mg de frexalimab par voie sous-cutanée toutes les deux semaines, après une dose de charge de 600 mg. Après 12 semaines de traitement, les résultats significatifs suivants ont été observés dans les deux groupes traités par frexalimab :

- Diminution du nombre de nouvelles lésions en T1 rehaussées par le gadolinium à la semaine 12, avec des rapports de taux de 0,11 (IC à 95 %, 0,03 à 0,38) et de 0,21 (IC à 95 %, 0,08 à 0,56), ce qui correspond à une diminution de 89 % et 79 %, respectivement dans le groupe traité à dose élevée et dans le groupe traité à faible dose – le critère d’évaluation primaire de l’étude.
- Diminution du nombre de lésions en T2, nouvelles ou ayant augmenté de volume, à la semaine 12, avec des rapports de taux de 0,08 (IC à 95 %, 0,03 à 0,26) et de 0,14 (IC à 95 %, 0,05 à 0,41), ce qui correspond à une diminution de 92 % et 86 %, respectivement dans le groupe traité à dose élevée et dans le groupe traité à faible dose – l’un des critères d’évaluation secondaires de l’étude.
- Diminution du nombre total de lésions en T1 rehaussées par le gadolinium à la semaine 12, avec des rapports de taux de 0,12 (IC à 95 %, 0,04 à 0,36) et de 0,20 (IC à 95 %, 0,07 à 0,53), ce qui correspond à une diminution de 88 % et 80 %, respectivement dans le groupe traité à dose élevée et dans le groupe traité à faible dose – un autre des critères d’évaluation secondaires de l’étude.

Les effets sur l’apparition de nouvelles lésions en T1 rehaussées par le gadolinium se sont maintenus au fil du temps dans les deux groupes de traitement et une diminution encore plus importante a été observée dans le groupe traité à une dose élevée de frexalimab, puisque 96 % des patients de ce groupe de traitement ne présentaient aucune nouvelle lésion active à la semaine 24.

Parmi les critères d’évaluation exploratoires figuraient les variations du score MSIS-29 (score d’impact physique de la SEP mesuré au moyen de la MS Physical Impact Scale, sur la base des résultats rapportés par les patients), les concentrations plasmatiques de neurofilaments à chaîne légère (NfL) – un biomarqueur des lésions neuro-axonales et de l’activité de la SEP –, ainsi que les concentrations plasmatiques de CXCL13 – un biomarqueur de l’activité inflammatoire. Au cours des 12 semaines de traitement, les scores MSIS-29 (score d’impact physique de la SEP selon les résultats rapportés par les patients) se sont améliorés significativement chez les participants traités par la dose la plus élevée de frexalimab. La différence moyenne

des moindres carrés (intervalle de confiance à 95 %) s'est établie à -7,9 (-14,7,-1,2), comparativement au placebo (données groupées). Les deux doses de frexalimab ont permis d'observer une diminution des concentrations de NfL par rapport aux valeurs à l'inclusion dans l'étude (24 % et 18 %, respectivement dans le groupe traité à dose élevée et dans le groupe traité à faible dose) et des concentrations de CXCL13 par rapport aux valeurs à l'inclusion (21 % et 30 %, respectivement dans le groupe traité à dose élevée et dans le groupe traité à faible dose), comparativement au placebo (données groupées) à la semaine 12.

Le frexalimab a été bien toléré et 125 (97 %) participants ont participé à la Partie A jusqu'à son terme et ont poursuivi le traitement dans le cadre de la Partie B en ouvert. Les événements indésirables les plus fréquents (≥ 5 %) observés dans les deux groupes traités par frexalimab ont été la COVID-19 (n=5 [9,8 %] dans le groupe ayant reçu la dose la plus faible ; formes d'intensité légère à modérée, sans complication, dans tous les cas) et les maux de tête (n=1 [2,0 %] et n=3 [5,8 %], respectivement dans le groupe traité à dose élevée et dans le groupe traité à faible dose).

Sanofi a lancé des essais cliniques de phase III du frexalimab dans le traitement de la SEP récurrente-rémittente et de la SEP progressive secondaire non récurrente.