

ASH : le rilzabrutinib a apporté un bénéfice significatif aux patients atteints de TPI dans le cadre de la première étude de phase III positive consacrée à un inhibiteur de la BTK

- Les données pivots de phase III montrent une réponse plaquettaire rapide et durable, une diminution des saignements, du recours à un traitement d'urgence et de la fatigue physique, ainsi qu'une amélioration des scores de qualité de vie chez les patients porteurs d'une TPI persistante ou chronique.
- Ces résultats illustrent le profil de sécurité et d'efficacité du rilzabrutinib, premier inhibiteur de la BTK, et son intérêt potentiel pour le traitement de la TPI.
- Le rilzabrutinib est actuellement examiné par les autorités réglementaires des États-Unis et de l'Union européenne.

Paris, le 7 décembre 2024. Les résultats positifs de l'étude pivot de phase III LUNA 3 du rilzabrutinib dans le traitement d'adultes atteints d'une thrombocytopénie immune (TPI) persistante ou chronique, une maladie immunitaire rare, confortent le profil d'efficacité et de sécurité du rilzabrutinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) covalent, réversible, par voie orale, de même que son potentiel de premier médicament de sa classe pharmacothérapeutique pour le traitement de la TPI. Une réponse plaquettaire a été observée chez 65 % (n=86) des patients traités par rilzabrutinib, contre 33 % (n=23) des patients sous placebo. Le critère d'évaluation primaire a été satisfait et 23 % des patients adultes porteurs d'une TPI traités par le rilzabrutinib ont présenté une réponse plaquettaire durable, contre 0 % des patients du groupe placebo ($p < 0,0001$). Les critères d'évaluation secondaires de l'étude ont également été satisfaits, comme en témoignent les résultats obtenus concernant les saignements, le nombre de semaines avec réponse plaquettaire, le recours à un traitement d'urgence, la fatigue physique et les scores de qualité de vie.

Ces résultats ont été présentés aujourd'hui à l'occasion de la 66^e Conférence et exposition annuelles de l'*American Society of Hematology* (ASH) qui se tient à San Diego, du 7 au 10 décembre 2024.

Dr David Kuter

Directeur, Département d'hématologie clinique, Hôpital général du Massachusetts ;
Professeur de médecine à la faculté de médecine de l'Université Harvard, auteur de l'étude

« Les personnes atteintes de thrombocytopénie immune qui sont intolérantes ou réfractaires aux médicaments visant à augmenter les concentrations de plaquettes sont exposées à un risque de saignements non contrôlés et aux effets secondaires des corticoïdes et autres médicaments qui leur sont prescrits. Un pourcentage significatif d'entre elles souffrent également de fatigue sévère et d'une détérioration de leur qualité de vie. Les effets thérapeutiques robustes observés sur tous les aspects de la maladie chez les patients de l'étude LUNA 3 sont particulièrement encourageants, en particulier en ce qui concerne l'amélioration soutenue et cliniquement significative de leurs numérations plaquettaires et de leurs scores de qualité de vie, la diminution des saignements et le profil de sécurité favorable. »

Dans le cadre de l'étude pivot LUNA 3, les patients adultes atteints de thrombocytopénie immune persistante ou chronique présentant des numérations plaquettaires extrêmement faibles (médiane de 15,000/ μ l) ont reçu 400 mg de rilzabrutinib par voie orale deux fois par jour (n=133) ou un placebo (n=69) pendant une durée maximale de 24 semaines, suivies d'une période de traitement en ouvert de 28 semaines, avec les résultats suivants :

- Une réponse plaquettaire (définie par une numération plaquettaire $\geq 50\ 000/\mu$ l ou $\geq 30\ 000 - < 50\ 000/\mu$ l et ayant doublé par rapport aux numérations à l'inclusion) a été

observée chez 65 % (n=86) des patients traités par rilzabrutinib, contre 33 % (n=23) des patients traités par placebo.

- Le critère d'évaluation primaire, soit une réponse plaquettaire durable définie comme la proportion de participants dont les numérations plaquettaires s'établissaient à 50 000/ μ l ou plus pendant au moins 8 des 12 dernières semaines de la période de traitement en aveugle de 24 semaines, en l'absence de traitement d'urgence, a été atteint par 23 % (n=31) des patients traités par rilzabrutinib, contre 0 % des patients traités par placebo ($p < 0,0001$).
- Pour les périodes de traitement en double aveugle et en ouvert, une réponse durable a été observée chez 29 % (n=38) des patients randomisés dans le groupe rilzabrutinib, à la date d'arrêt des données. Les résultats des autres patients n'ont pas encore été analysés.
- Comparativement au placebo, le rilzabrutinib a permis d'obtenir des améliorations significatives des saignements (sur la base du score de saignements), avec une variation moyenne à la semaine 25 de -0,04 (0,02) par rapport au score à l'inclusion, contre 0,05 (0,02; $p = 0,0006$).
- Les patients traités par rilzabrutinib ont été trois fois plus susceptibles de présenter une réponse plaquettaire que les patients traités par placebo (hazard ratio=3,1 [intervalle de confiance de 95 %, 1,9-4,9] ; $p < 0,0001$) avec un délai médian avant la première réponse plaquettaire de 36 jours ; le délai médian n'a pas été atteint par les patients sous placebo. Parmi les répondeurs traités par rilzabrutinib, le délai médian avant réponse plaquettaire s'est établi à 15 jours.
- Le rilzabrutinib a significativement réduit la nécessité de recourir à un traitement d'urgence de 52 %, comparativement au placebo ($p = 0,0007$).
- Des améliorations importantes et cliniquement significatives de la fatigue physique (selon le score au questionnaire ITP-PAQ de 10 items – questionnaire d'évaluation de la thrombocytopénie immune par les patients) ont été observées à la semaine 13 chez les patients traités par le rilzabrutinib, comparativement au score à l'inclusion dans l'étude, avec une variation de la moyenne des moindres carrés de 8,0 contre -0,1 pour le placebo (différence moyenne des moindres carrés 8,1 ; $p = 0,01$). L'amélioration de la fatigue s'est maintenue jusqu'à la semaine 25 et a également été observée chez les répondeurs ayant présenté une réponse plaquettaire non-durable, de même que les améliorations d'autres dimensions de la qualité de vie.

Le profil de sécurité du rilzabrutinib a été cohérent avec celui observé dans la cadre d'études antérieures. Les taux d'événements indésirables ont été comparables entre les patients traités par rilzabrutinib et par placebo ; les événements indésirables liés au traitement les plus fréquemment observés chez les patients traités par rilzabrutinib ont été légers ou modérés (grade 1/2) et incluaient les diarrhées (23 %), les nausées (17 %), les maux de tête (8 %) et les douleurs abdominales (6 %).

Le rilzabrutinib est un médicament expérimental et aucun organisme de réglementation n'a encore pleinement évalué ses profils de sécurité et d'efficacité. Le rilzabrutinib est actuellement examiné par les autorités réglementaires des États-Unis et de l'Union européenne ; la décision de la Food and Drug Administration des États-Unis est attendue le 29 août 2025.

Dr Dietmar Berger, Ph.D.

Chief Medical Officer, Responsable Monde, Développement, Sanofi

« Ces nouvelles données montrent que le rilzabrutinib a le potentiel d'induire une réponse plaquettaire robuste et durable chez les patients atteints de thrombocytopénie immune et de redonner de l'espoir à ceux qui sont confrontés à des options thérapeutiques limitées. Compte tenu de sa capacité à cibler la BTK, une enzyme qui joue un rôle essentiel dans de multiples catégories de cellules immunitaires, le rilzabrutinib a aussi, selon nous, le potentiel d'améliorer les résultats cliniques des patients atteints de différentes maladies hématologiques et auto-immunes rares. »

En plus de la TPI, le rilzabrutinib fait l'objet d'études pour le traitement de plusieurs maladies immunitaires. Les résultats positifs d'une étude de phase II du rilzabrutinib dans le traitement de l'anémie hémolytique auto-immune (AHA) à auto-anticorps chauds et les données précliniques de son utilisation pour le traitement de drépanocytose, ont également été présentées au congrès de l'ASH.

La liste complète des abstracts et présentations sur le rilzabrutinib est présentée ci-dessous. *Cinq abstracts ; une présentation orale.*

Titre de l'abstract	Détails de la présentation
Thrombocytopénie immune	
Abstract n° 5: Efficacy and safety of oral Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi) rilzabrutinib in adults with previously treated immune thrombocytopenia (ITP): a phase 3, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study (LUNA 3)	<i>Point de presse</i> : samedi 7 décembre, 8h 30 PT <i>Présentation orale</i> : dimanche 8 décembre, 15 h 20 PT (séance plénière)
Abstract n° 2552: Improved health-related quality of life (HRQoL) with oral Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi) rilzabrutinib vs placebo in adults with previously treated immune thrombocytopenia (ITP): phase 3 LUNA 3 multicenter study	<i>Présentation de poster</i> : dimanche 8 décembre, 18 h 00-20 h 00 PT
Abstract n° 3944: Clinical burden of illness in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia treated with advanced therapies in the United States	<i>Présentation de poster</i> : dimanche 8 décembre, 18 h 00-20 h 00 PT
Anémie hémolytique auto-immune à auto-anticorps chauds	
Abstract n° 3836: Part A efficacy and safety of oral Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi) rilzabrutinib in patients with warm autoimmune hemolytic anemia (wAIHA): multicenter, open-label, phase 2b study	<i>Présentation de poster</i> : lundi 9 décembre, 18 h 00-20 h 00 PT
Recherche	
Abstract n° 2482: Bruton tyrosine kinase inhibitor rilzabrutinib reduces vaso-occlusion and markers of inflammation and adhesion in transgenic mice with sickle cell disease	<i>Présentation de poster</i> : dimanche 8 décembre, 618 h 00-20 h 00 PT

À propos de l'étude LUNA 3

LUNA 3 (NCT04562766) est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité et la sécurité du rilzabrutinib comparativement à un placebo, chez des patients adultes et adolescents présentant une TPI persistante ou chronique. Les patients ont reçu, par voie orale, soit du rilzabrutinib 400 mg, deux fois par jour, soit un placebo pendant la période de l'essai en double aveugle de 12 à 24 semaines, suivie d'une période de traitement en ouvert de 28 semaines, puis d'une période de suivi de quatre semaines ou d'une période d'extension à long terme. La partie de l'étude consacrée aux adolescents se poursuit. Le critère d'évaluation primaire est une réponse plaquettaire durable définie comme la proportion de participants dont la numération plaquettaire s'établit à 50 000/µl ou plus pendant au moins 8 des 12 dernières semaines de la période de traitement en aveugle de 24 semaines, en l'absence de traitement d'urgence. Les critères d'évaluation secondaires incluent le nombre de semaines avec réponse plaquettaire, le délai écoulé avant la réponse plaquettaire, le recours à un traitement d'urgence, la fatigue physique et le score de saignements.

À propos du rilzabrutinib

Le rilzabrutinib est un inhibiteur de la BTK covalent, réversible, par voie orale, qui a le potentiel d'être le premier ou le meilleur de sa classe pharmacothérapeutique pour le traitement de plusieurs maladies auto-immunes. La BTK, exprimée dans les lymphocytes B et les mastocytes, joue un rôle essentiel dans plusieurs processus inflammatoires et pathologiques auto-immuns. Grâce à la technologie TAILORED COVALENCY® de Sanofi, le rilzabrutinib peut inhiber sélectivement la cible BTK, tout en réduisant potentiellement le risque d'effets secondaires hors cible.

Le rilzabrutinib a obtenu un [examen accéléré](#) de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour le traitement de la TPI en novembre 2020 et a obtenu antérieurement la désignation de médicament orphelin.

Le rilzabrutinib fait l'objet d'études pour le traitement de plusieurs maladies immunitaires, dont la thrombocytopénie immune, l'anémie hémolytique auto-immune à auto-anticorps chauds (phase II), l'asthme (phase II) et l'urticaire chronique spontanée (phase II).

Le rilzabrutinib fait actuellement l'objet d'études cliniques et aucune autorité réglementaire n'a encore évalué ses profils de sécurité et d'efficacité.

À propos de la TPI

La thrombocytopénie immune est une maladie auto-immune rare et complexe caractérisée par de faibles concentrations de plaquettes (numération inférieure à 100 000/ μ l), résultant de la formation d'anticorps qui détruisent les plaquettes et perturbent leur production. Outre les hématomes et les saignements, dont des épisodes hémorragiques engageant le pronostic vital (comme des hémorragies intracrâniennes), les personnes atteintes de cette maladie sont également exposées à un risque de thrombose veineuse ou artérielle. Elles présentent par ailleurs des symptômes facilement négligés qui entament significativement leur qualité de vie, comme des accès de fatigue inexplicables, de l'anxiété, de la dépression et des troubles cognitifs. Grâce à ses multiples mécanismes d'action ciblant les lymphocytes B et les macrophages, qui expriment la BTK et potentiellement d'autres processus inflammatoires, le rilzabrutinib pourrait s'attaquer aux mécanismes sous-jacents responsables d'un large éventail de complications de la TPI.

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

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 investisseurs

Thomas Kudsk Larsen | + 44 7545 513 693 | thomas.larsen@sanofi.com

Alizé Kaisserian | + 33 6 47 04 12 11 | alize.kaisserian@sanofi.com

Felix 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

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.