

La FDA approuve Cablivi® (caplacizumab-yhdp), le premier médicament à base de Nanobody® pour le traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) acquis de l'adulte

- * Premier médicament spécifiquement approuvé aux États-Unis pour le traitement du PTT acquis, un trouble rare de la coagulation
- * Cablivi est le premier produit de la nouvelle franchise Maladies hématologiques rares de Sanofi approuvé aux États-Unis

PARIS – Le 6 février 2019 – La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé Cablivi® (caplacizumab-yhdp), en association avec un traitement par échange plasmatique et immunosuppresseurs, dans le traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) acquis de l'adulte. Cablivi est le premier médicament spécifiquement approuvé par la FDA pour le traitement du PTT acquis.

« L'approbation de Cablivi aux États-Unis procure une option thérapeutique plus que nécessaire aux personnes aux prises avec cette maladie difficile car il n'y avait jusqu'à aujourd'hui qu'un nombre limité de médicaments pour le traitement du PTT acquis », précise le Dr Olivier Brandicourt, Directeur Général de Sanofi. *« Cablivi est le premier traitement approuvé aux États-Unis de notre toute nouvelle franchise Maladies hématologiques rares et nous sommes bien déterminés à continuer de mettre d'importants médicaments à la disposition des personnes atteintes de ces maladies très graves. »*

Cablivi cible le facteur von Willebrand (vWF), une protéine du sang intervenant dans l'hémostase. Il est conçu pour inhiber l'interaction entre le vWF et les plaquettes. Cablivi est un nanobody anti-vWF et le premier médicament à base de Nanobody® de Sanofi approuvé aux États-Unis. Les Nanobodies® représentent une nouvelle classe de protéines thérapeutiques exclusives, basées sur des fragments d'anticorps à domaine unique qui possèdent les propriétés fonctionnelles et structurelles uniques des anticorps formés uniquement de chaînes lourdes (ou *heavy chain only antibodies*).

Cablivi avait obtenu de la FDA la désignation *Fast Track* et a bénéficié à ce titre d'un examen prioritaire, une procédure réservée aux médicaments qui représentent une amélioration importante en termes de sécurité et d'efficacité pour le traitement de maladies graves.

Un trouble hématologique rare présentant des besoins non satisfaits

Le PTT acquis est un trouble hématologique rare d'origine auto-immune au pronostic sévère, considéré comme une urgence médicale absolue. Chez certains patients, des soins de réanimation sont nécessaires et le pronostic immédiat peut être très réservé. Dans la plupart des cas, les patients sont pris en charge dans des unités de soins intensifs pendant les premiers jours suivant le diagnostic. On estime que jusqu'à 20 % des patients décèdent des suites d'un épisode de PTT acquis malgré les traitements actuellement disponibles (échanges plasmatiques et immunosuppresseurs), la plupart des décès survenant dans les 30 jours suivant le diagnostic. Aux États-Unis, le PTT acquis affecte moins de 2 000 adultes par an.

« Le PTT acquis est une maladie très grave qui engage le pronostic vital. Le traitement et la prise en charge de cette maladie rare peuvent être difficiles pour les patients, sans compter que la menace de récurrence est toujours présente », explique le Dr Spero R. Cataland, Professeur de médecine interne, Division d'hématologie du Centre médical Wexner de l'Université de l'Ohio. *« Cablivi apporte un nouvel espoir aux adultes des États-Unis souffrant de cette maladie et leur procure une option thérapeutique plus que nécessaire pour la prise en charge efficace des épisodes de PTT acquis. »*

Le PTT acquis se caractérise par l'accumulation de multimères du vWF de très grande taille entraînant la formation de multiples caillots dans les petits vaisseaux sanguins de nombreux organes, ce qui entraîne une thrombocytopénie sévère (très faible numération plaquettaire), une anémie hémolytique micro-angiopathique (due à la destruction des globules rouges) et une ischémie (insuffisance de la circulation sanguine dans une partie du corps ou un organe).

Programme clinique consacré au Cablivi et résultats

L'approbation du Cablivi aux États-Unis repose sur les résultats de l'essai pivot de phase III HERCULES. Cet essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo a évalué l'efficacité du Cablivi en association avec un traitement par échange plasmatique et immunosuppresseurs (n=72) comparativement à un placebo, des échanges plasmatiques et des immunosuppresseurs (n=73), chez 145 adultes présentant un épisode de PTT acquis.

Dans l'essai HERCULES, le traitement par Cablivi en association avec un traitement par échange plasmatique et immunosuppresseurs a permis d'obtenir un temps de réponse plaquettaire (critère principal de l'étude) significativement plus rapide que le traitement par échange plasmatique et immunosuppresseurs seulement (hazard ratio 1,55 [1,10 ; 2,20] p=0.01). S'agissant des critères d'évaluation secondaires, le traitement par Cablivi a permis d'obtenir une réduction significative de la mortalité liée au PTT acquis, de la récurrence de la maladie ou de la survenue d'au moins un événement thromboembolique majeur pendant la durée du traitement à l'étude (critère composite), comparativement au traitement par échange plasmatique et immunosuppresseurs seulement (12,7 % contre 49,3 %; p < 0,0001), de même qu'un pourcentage significativement inférieur de

récurrences du PTT acquis pendant la durée globale de l'étude (13 % contre 38 % ; $p < 0,001$), comparativement au traitement par échange plasmatique et immunosuppresseurs seulement. Les résultats de cette étude ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine* en [janvier 2019](#).

Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées lors des essais cliniques HERCULES et TITAN (de phase II) ont été l'épistaxis (saignement de nez ; 29 %), les maux de tête (21 %) et les saignements gingivaux (saignement des gencives ; 16%). Deux décès ont été rapportés dans le groupe placebo de l'étude TITAN et trois dans celui de l'étude HERCULES. Aucun décès n'a été rapporté pendant le traitement dans les groupes traités par Cablivi des études TITAN et HERCULES. Un décès a toutefois été rapporté pendant la période de suivi sans traitement de l'étude HERCULES, mais il a été établi qu'il n'était pas lié au traitement par Cablivi.

À propos du Cablivi

Cablivi doit être administré au moment où le traitement par échange plasmatique est instauré, suite à un diagnostic de PTT acquis. La première dose de 11 mg est administrée par perfusion intraveineuse avant l'échange plasmatique, suivie d'une dose de 11 mg par voie sous-cutanée après la fin de l'échange plasmatique, le premier jour (jour 1). Son administration sous-cutanée quotidienne se poursuit ensuite à raison d'une dose de 11 mg pendant toute la durée du traitement quotidien par échange plasmatique, suivie d'une injection sous-cutanée quotidienne pendant 30 jours après l'arrêt du traitement quotidien par échange plasmatique. Si, après le traitement initial, les signes de la maladie sous-jacente ne sont pas résolus, le traitement peut être prolongé pendant une durée maximale de 28 jours. Les patients ou les aidants peuvent injecter le médicament après avoir reçu une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée.

Cablivi devrait être disponible aux États-Unis à la fin du premier trimestre. Le prix catalogue du traitement d'un épisode type de PTT acquis par Cablivi s'établit à 270 000 \$. Sanofi s'engage à aider les patients des États-Unis auxquels Cablivi a été prescrit à avoir accès à ce médicament et à obtenir l'aide dont ils peuvent avoir besoin, et prévoit pour ce faire le lancement de Cablivi Patient Solutions, un programme complet de soutien pour les patients. Cablivi Patient Solutions apportera un soutien aux patients atteints d'un PTT acquis auxquels Cablivi est prescrit et assistera les patients éligibles qui requièrent une assistance financière.

Cablivi a été développé par Ablynx, une entreprise acquise par Sanofi en 2018. Ce médicament a été approuvé dans l'Union européenne en août 2018. Cablivi fait partie du portefeuille de la franchise Maladies hématologiques rares rattachée à Sanofi Genzyme, l'entité commerciale globale Médecine de spécialités de Sanofi.

Pour plus d'information sur la prescription de Cablivi, se rendre sur www.cablivi.com.

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 Presse

Ashleigh Koss

Tél.: +1 (908) 981-8745

ashleigh.koss@sanofi.com

Relations Investisseurs

George Grofik

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 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, l'absence de garantie que ce produit sera 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, la volatilité des conditions économiques, ainsi que les risques 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 de référence 2017 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 2017 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.