



## **Genzyme annonce les résultats positifs de deux études de phase 3 consacrées au tartrate d'éliglustat par voie orale dans le traitement de la maladie de Gaucher**

**Paris, France - le 15 février 2013** – Sanofi (EURONEXT : SAN et NYSE : SNY) et sa filiale Genzyme annoncent aujourd'hui de nouveaux résultats positifs tirés de deux études de phase 3, ENGAGE et ENCORE, consacrées au tartrate d'éliglustat, un médicament expérimental par voie orale pour le traitement de la maladie de Gaucher de type 1. Les résultats de l'étude ENGAGE ont été présentés aujourd'hui dans le cadre du 9<sup>ème</sup> Symposium annuel WORLD du Réseau des maladies lysosomales (Lysosomal Disease Network) à Orlando en Floride. Parallèlement à cette réunion, Genzyme publie également les premiers résultats d'une deuxième étude de phase 3 dénommée ENCORE. Les deux études ont atteint leurs critères d'évaluation principaux et leurs résultats seront versés au dossier que Genzyme présentera aux autorités de santé dans le but d'obtenir l'approbation du tartrate d'éliglustat.

L'entreprise a développé le tartrate d'éliglustat sous forme de capsule par voie orale dans le but de proposer une solution thérapeutique pratique aux patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 et d'élargir la gamme des traitements mis à la disposition des patients et des médecins. Le programme de développement clinique de Genzyme consacré au tartrate d'éliglustat est le plus vaste jamais consacré à la maladie de Gaucher de type 1, avec environ 400 patients traités dans 30 pays.

« Les données présentées au Symposium WORLD de cette année nous permettent de penser que le tartrate d'éliglustat peut devenir une solution thérapeutique importante pour les patients souffrant de la maladie de Gaucher », a déclaré le docteur Rogerio Vivaldi, Responsable de la Division Maladies rares de Genzyme. « Nous sommes enthousiasmés par le potentiel de ce médicament et grâce à notre solide plan de développement, nous avons enregistré d'excellents progrès en vue de la prochaine mise sur le marché du tartrate d'éliglustat. »

### **Résultats de l'étude ENGAGE :**

Dans le cadre de l'essai clinique ENGAGE de phase 3 destiné à évaluer la tolérance et l'efficacité du tartrate d'éliglustat chez 40 patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1, naïfs de tout traitement, des améliorations ont été observées pour tous les paramètres d'évaluation primaires et secondaires retenus pendant les neuf mois de traitement prévus par l'étude. Les résultats ont été rapportés aujourd'hui dans le cadre du Symposium WORLD par le docteur Pramod Mistry, Ph.D., FRCP, professeur de pédiatrie et de médecine interne à la Faculté de médecine de l'Université Yale et investigateur de l'étude.

Le critère d'évaluation principal de cette étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, était l'amélioration du volume de la rate des patients traités par le tartrate d'éliglustat. Les patients ont été stratifiés au départ en fonction du volume de leur rate. Une amélioration statistiquement significative du volume de la rate des patients traités par le tartrate d'éliglustat a été observée après neuf mois de traitement, avec une réduction du volume de 28 % en moyenne, contre une augmentation moyenne de 2 % pour les patients traités par placebo, soit une différence absolue de 30 % ( $p < 0,0001$ ).

Les améliorations suivantes ont également été observées (critères d'évaluation secondaires) :

- Augmentation des numérations de plaquettes par rapport aux valeurs de référence, moyennant une différence absolue de 41 % comparativement au placebo ( $p < 0,0001$ )

- Augmentation du taux d'hémoglobine par rapport aux valeurs de référence, moyennant une différence absolue de 1,2 g/dl comparativement au placebo ( $p < 0,0006$ )
- Diminution du volume du foie par rapport au volume de référence, moyennant une différence absolue de 7 % comparativement au placebo ( $p < 0,0072$ )

Parmi les critères d'évaluation tertiaires :

- Une amélioration statistiquement significative de l'atteinte de la moelle osseuse a été observée chez les patients traités par le tartrate d'éliglustat, comparativement au placebo, et tous les autres marqueurs des anomalies osseuses ont présenté des signes d'amélioration.

Dans l'étude, aucun événement indésirable grave n'a été rapporté dans l'un ou l'autre des groupes de traitement. Tous les événements indésirables ont été légers ou modérés et les plus fréquents ont été les maux de tête, l'arthralgie et la diarrhée. Un patient s'est retiré de l'étude, pour une raison sans rapport avec le traitement. A la fin des neuf mois de l'étude, les patients traités par placebo ont été passés sous tartrate d'éliglustat.

### Résultats de l'étude ENCORE :

ENCORE, le deuxième essai de phase 3 du programme de développement du tartrate d'éliglustat, a également atteint son critère d'évaluation principal.

ENCORE est une étude multinationale, randomisée, contrôlée, en ouvert, dont le but est d'évaluer la non-infériorité du tartrate d'éliglustat par rapport à Cerezyme<sup>®</sup> (imiglucérase injectable). Dans l'étude, 160 patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 ayant débuté une enzymothérapie substitutive au moins trois ans avant la randomisation et atteint les objectifs thérapeutiques fixés, ont été randomisés (selon un plan factoriel 2 : 1) soit vers un traitement par tartrate d'éliglustat, soit vers un traitement par Cerezyme pendant un an.

Le critère d'efficacité principal, à savoir la stabilisation de la maladie, était un critère composite prenant en considération l'évolution pré-spécifiée des paramètres suivants : volume de la rate, taux d'hémoglobine, numération plaquettaire et volume du foie. Pour atteindre le critère de stabilité, ces quatre paramètres devaient rester stables. Le tartrate d'éliglustat a atteint les critères pré-spécifiés de non-infériorité par rapport à Cerezyme, la majorité des patients des deux groupes étant dans un état stable un an après la randomisation (84 % des patients traités par tartrate d'éliglustat et 94 % des patients traités par Cerezyme).

Une analyse d'efficacité pré-spécifiée supplémentaire du pourcentage de changement du volume de la rate par rapport aux valeurs de référence a par ailleurs permis de constater un changement moyen de - 6 % dans le groupe traité par tartrate d'éliglustat, contre -3 % dans le groupe Cerezyme. Ces résultats sont conformes aux critères de non-infériorité.

S'agissant des critères d'évaluation secondaires à un an, pratiquement tous les patients traités par le tartrate d'éliglustat ont atteint le critère de stabilité pour les différents paramètres pris en considération dans le critère d'évaluation composite :

- 94 % des patients ont atteint les critères applicables au volume de la rate
- 95 % des patients ont atteint les critères applicables au taux d'hémoglobine
- 93 % des patients ont atteint les critères applicables aux numérations plaquettaires
- 96 % des patients ont atteint les critères applicables au volume du foie

Les scores de densité minérale osseuse (fémur et colonne lombaire) de la majorité des patients étaient normaux à l'inclusion dans l'étude et se sont maintenus pendant les 12 mois de l'étude.

Dans l'étude ENCORE, les abandons de traitement pour cause d'événement indésirable ont concerné 2 % (n=2) des patients traités par le tartrate d'éliglustat et 2 % (n=1) des patients traités par Cerezyme. Au cours des 12 mois de l'étude, quatre événements indésirables ont été observés dans le groupe tartrate d'éliglustat, moyennant une incidence supérieure ou égale à 10 % comparativement à Cerezyme : fatigue (incidence globale de 14 %), maux de tête (incidence globale de 13 %), nausées (incidence globale de 12 %) et douleurs abdominales hautes (incidence globale de 10 %). La majorité des événements indésirables ont été d'une sévérité légère à modérée dans les deux groupes. Aucun événement indésirable grave observé dans le cadre de l'étude n'a été considéré comme lié au traitement par le médecin traitant.

Les résultats de l'étude ENCORE devraient être présentés dans le cadre d'un congrès médical dans le courant du deuxième semestre de l'année.

### **A propos de la maladie de Gaucher**

La maladie de Gaucher est une maladie génétique qui touche moins de 10 000 personnes dans le monde. Elle est caractérisée par un déficit enzymatique en glucocérébrosidase (ou  $\beta$ -glucosidase) qui clive une certaine catégorie de molécules grasses. En conséquence, les cellules gorgées de lipides (appelées cellules de Gaucher) s'accumulent dans différentes parties du corps, principalement dans la rate, le foie et la moelle osseuse. Cette accumulation de cellules de Gaucher peut entraîner une augmentation du volume de la rate et du foie, une anémie, des saignements et des hématomes, des anomalies osseuses et un certain nombre d'autres signes et symptômes. La forme la plus courante de la maladie de Gaucher, celle de type 1, n'affecte généralement pas le cerveau.

### **A propos du tartrate d'éliglustat**

Le tartrate d'éliglustat, un nouvel analogue de la glucosylcéramide administré par voie orale, est conçu pour inhiber partiellement l'enzyme glucosylcéramide synthase, et réduire la production de glucosylcéramide, la substance qui s'accumule dans les cellules et les tissus des personnes atteintes de la maladie de Gaucher. Développée à l'origine par feu le docteur Norman Radin de l'Université du Michigan, en collaboration avec le docteur James A. Shayman de la même université, cette molécule a démontré une grande spécificité et puissance dans le cadre d'études précliniques. Le lancement des études de phases 2 et 3 du tartrate d'éliglustat dans le traitement de la maladie de Gaucher a fait suite à un important effort de recherche préclinique et à la conduite d'un programme de phase 1.

### **Informations importantes sur la sécurité d'emploi de Cerezyme**

Environ 15 % des patients traités ont développé des anticorps IgG à l'enzyme perfusée. Ces patients présentent un risque accru de réaction d'hypersensibilité. Une surveillance périodique est donc recommandée. Cerezyme doit être administré avec prudence chez les patients ayant développé des anticorps ou des symptômes d'hypersensibilité. Des signes suggérant une hypersensibilité ont été observés chez 6,6 % des patients, et incluent ce qui suit : réaction anaphylactoïde, prurit, bouffées vasomotrices, urticaire, angio-œdème, gêne thoracique, dyspnée, toux, cyanose et hypotension. Des réactions liées à l'administration de Cerezyme ont été rapportées chez moins de 15 % des patients. Chacun des événements indésirables suivants ont été signalés chez moins de 2 % de la population totale de patients traités. Événements indésirables rapportés : nausées, vomissements, crampes abdominales, fièvre, vertiges, frissons, dorsalgie et tachycardie. Événements indésirables liés à la voie d'administration : gêne, prurit, brûlure, œdème ou abcès aseptique au point de perfusion. Pour la notice complète du produit, voir [www.genzyme.com](http://www.genzyme.com).

### **A propos de Genzyme, une entreprise du Groupe Sanofi**

Genzyme a ouvert la voie dans le développement et la distribution de thérapies innovantes pour les patients atteints de maladies graves et invalidantes depuis plus de 30 ans. Pour atteindre ses objectifs, l'entreprise mène des recherches de dimension mondiale et s'appuie sur l'engagement et la compassion de ses collaborateurs. Ses produits et services se concentrent sur les maladies rares et la sclérose en plaques afin d'avoir un impact positif sur la vie des patients et de leurs familles. Cet objectif

oriente et inspire chacune des actions de l'entreprise. Le portefeuille de produits innovants de Genzyme est commercialisé dans le monde entier et représente des avancées majeures et salvatrices en médecine. Genzyme fait partie du Groupe Sanofi et bénéficie à ce titre de la taille et des ressources de l'une des plus grandes entreprises pharmaceutiques du monde, avec laquelle elle partage le même engagement au service des patients et la volonté d'améliorer leur qualité de vie. Pour plus d'informations sur Genzyme : [www.genzyme.com](http://www.genzyme.com).

## **A propos de Sanofi**

Sanofi est un leader mondial et diversifié de la santé qui recherche, développe et commercialise des solutions thérapeutiques centrées sur les besoins des patients. Sanofi possède des atouts fondamentaux dans le domaine de la santé avec sept plateformes de croissance : la prise en charge du diabète, les vaccins humains, les produits innovants, la santé grand public, les marchés émergents, la santé animale et le nouveau Genzyme. Sanofi est coté à Paris (EURONEXT: SAN) et à New York (NYSE: SNY).

### **Déclarations prospectives Sanofi**

*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, l'absence de garantie que les produits candidats s'ils sont approuvés seront un succès commercial, l'approbation future et le succès commercial d'alternatives thérapeutiques, la capacité du Groupe à saisir des opportunités de croissance externe, l'évolution des cours de change et des taux d'intérêt, l'impact de la politique de maîtrise des coûts opérationnels et leur évolution, le nombre moyen d'actions en circulation ainsi que 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 de référence 2011 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 2011 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.*

---

## **Contacts :**

### **Sanofi Relations Presse**

Marisol Péron  
Tél. : +33 (0) 1 53 77 45 02  
E-mail: [marisol.peron@sanofi.com](mailto:marisol.peron@sanofi.com)

### **Sanofi Relations Investisseurs**

Sébastien Martel  
Tél. : +33 (0) 1 53 77 45 45  
E-mail: [ir@sanofi.com](mailto:ir@sanofi.com)

### **Genzyme Relations Presse**

Ingrid Mitchell  
Tél. : (617) 768-6699  
E-mail: [Ingrid.Mitchell@genzyme.com](mailto:Ingrid.Mitchell@genzyme.com)

### **Sanofi US Relations Investisseurs**

Kristen Galfetti  
Tél. : +1 908 981 6031  
E-mail: [ir@sanofi.com](mailto:ir@sanofi.com)