



## **Sanofi annonce des résultats positifs de phase 3 pour Toujeo®** (insuline glargine [origine ADNr] injectable, 300 U/ml)

**- Une méta-analyse des résultats de trois essais de phase 3 chez des personnes atteintes de diabète de type 2 montre des baisses de risques d'épisodes d'hypoglycémie nocturne allant jusqu'à 31%, comparativement à Lantus® -**

**- Toutes les études du programme d'essais cliniques « EDITION » de phase 3, y compris une étude dans le diabète de type 1, ont atteint leur critère d'évaluation principal -**

**- L'EMA a accepté d'examiner la demande d'autorisation de mise sur le marché de Toujeo -**

**Paris, France - Le 14 juin 2014** - Sanofi (EURONEXT : SAN et NYSE : SNY) annonce aujourd'hui que dans le cadre d'une étude groupée, le médicament expérimental Toujeo® (insuline glargine [origine ADNr] injectable, 300 U/ml ; « U300 ») a montré de manière cohérente un nombre significativement inférieur d'épisodes d'hypoglycémie diurne (quel que soit le moment de la journée) et nocturne, comparativement à Lantus® (insuline glargine [origine ADNr] injectable, 100 U/ml). Cette analyse groupée portait sur les données de trois populations différentes de patients atteints de diabète de type 2. D'après ces résultats, une réduction plus prononcée et significative des épisodes d'hypoglycémie diurne (quel que soit le moment de la journée) et nocturne a été observée chez les patients traités par Toujeo pendant la période de titration de 8 semaines, comparativement à Lantus®.

« L'EMA vient d'accepter d'examiner la demande d'autorisation de mise sur le marché de Toujeo et cette étape importante permet à notre portefeuille d'insulines de franchir un nouveau cap », a déclaré Pierre Chancel, Senior Vice-Président, Division Diabète Globale, de Sanofi. « Nous sommes très encouragés par les résultats positifs du programme EDITION de phase 3, qui ont montré que Toujeo pouvait répondre aux besoins non satisfaits des personnes atteintes de diabète. »

### **Diabète de type 2**

Cette analyse groupée a porté sur les résultats des études I, II et III du programme EDITION, une série complète d'études de phase 3 menées à l'échelle internationale pour évaluer l'efficacité et la tolérance de Toujeo auprès de diverses populations de diabétiques de type 2. Les résultats complets d'EDITION I et II ont déjà été communiqués.

Les résultats complets de l'essai EDITION III ont montré qu'un nombre significativement inférieur de patients atteints de diabète de type 2, qui venaient de débiter une insulinothérapie, ont présenté des épisodes d'hypoglycémie nocturne au cours de l'étude (analyse post hoc) lorsqu'ils étaient traités par Toujeo comparativement à Lantus®. Cet effet était numériquement plus prononcé, encore que non significatif, pendant les 8 premières semaines de l'étude (phase de titration).

Toutes les études du programme clinique de phase 3 EDITION ont atteint leur critère d'évaluation principal en démontrant un contrôle similaire de la glycémie avec Toujeo, comparativement à Lantus®, et ont été présentées aux 74<sup>e</sup> Séances scientifiques de l'American Diabetes Association.



« Les épisodes d'hypoglycémie diurne et nocturne ne doivent pas être sous-estimés - particulièrement chez les patients qui débutent une insulinothérapie ou en commencent une nouvelle. Comme le savent les cliniciens, le début de l'insulinothérapie est toujours une phase délicate au cours de laquelle les patients ont tendance à abandonner leur traitement ou à augmenter leur dose d'insuline en cas d'épisode d'hypoglycémie. La réduction des épisodes d'hypoglycémie au cours de cette phase particulière est importante pour aider les patients à mieux prendre en charge leur diabète », a indiqué Geremia Bolli, investigateur principal de l'étude EDITION III et professeur d'endocrinologie à l'Université de Pérouse, en Italie.

### **Méta-analyse des résultats d'EDITION I/II/III**

L'analyse groupée post hoc des résultats obtenus par différentes catégories de patients atteints de diabète de type 2 (n=2 476) dans le cadre des études EDITION I, II et III a montré une réduction du taux d'épisodes d'hypoglycémie nocturne (par participant-année) de 31 % (significatif) pour Toujeo comparativement à Lantus® au cours d'une période de 6 mois (rapport de taux : 0,69 [IC à 95 % : 0,57 à 0,84] ; p=0,0002). Par ailleurs, le rapport de taux a diminué (par participant-année) de 14 % (significatif) pour les épisodes d'hypoglycémie diurne, quel que soit le moment de la journée, chez les patients traités par Toujeo comparativement à Lantus® (RR : 0,86 [IC à 95 % : 0,77 à 0,97] ; p=0,0116).

L'abstract de la méta-analyse d'EDITION I/II/III porte le titre suivant : **New Insulin Glargine 300 U/mL: Glycemic Control and Hypoglycemia in a Meta-analysis of Phase 3a EDITION Clinical Trials in People with T2DM. (Nouvelle insuline glargine 300 U/ml : Contrôle de la glycémie et hypoglycémie d'après la méta-analyse des résultats des essais cliniques de Phase 3a EDITION chez des patients atteints de diabète de type 2 ; Ritzel et al. Présentation de poster, 15 juin 2014 12 h 00 – 14 h 00 PDT [ABS 90-LB]).**

### **Résultats complets d'EDITION III**

L'étude EDITION III (n=878) menée chez des personnes atteintes de diabète de type 2 qui ne parviennent pas à contrôler leur glycémie au moyen de traitements autres que l'insuline, a atteint son critère d'évaluation principal en démontrant un contrôle identique de la glycémie (réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub>) par rapport au taux de référence pour Toujeo et Lantus® à 6 mois [changement moyen (selon la méthode des moindres carrés), respectivement de -1,42 (0,05) et -1,46 (0,05) ; différence de 0,04 % (IC à 95 % : -0,09 à 0,17)].

Le pourcentage de participants ayant présenté des épisodes d'hypoglycémie nocturne sévère ou confirmée (définie par une glycémie plasmatique  $\leq 70$  mg/dl) entre la semaine 9 et le mois 6 (critère d'évaluation secondaire principal pré-spécifié) a été identique. Au cours de la période de traitement de 6 mois, l'incidence des épisodes d'hypoglycémie nocturne (pourcentage de participants avec  $\geq 1$  épisode) a été inférieure dans le groupe Toujeo par rapport Lantus® [RR : 0,76 (ICI à 95 % : 0,59 à 0,99)], particulièrement pendant la phase de titration de l'insuline, avec une réduction du risque de 26 % chez les patients traités par Toujeo comparativement à Lantus® qui présentaient habituellement des épisodes d'hypoglycémie nocturne [RR : 0,74 (IC à 95 % : 0,48 à 1,13)] au cours des 8 premières semaines du traitement.

Par ailleurs, on a observé une réduction du risque de 25 % (événement/participant-année) des épisodes d'hypoglycémie diurne (quel que soit le moment de la journée) ou nocturne pendant les 6 mois de l'étude pour les patients traités par Toujeo comparativement à Lantus® [RR : 0,75 (IC à 95 % : 0,57 à 0,99)]. Des résultats comparables ont été obtenus en ce qui concerne les effets indésirables, y compris les réactions d'hypersensibilité (respectivement 6,9 % contre 5,7 %) et les réactions au point d'injection (respectivement 3,9 % contre 4,8 %).

L'abstract d'EDITION III est intitulé **New Insulin Glargine 300 U/mL: Glycemic Control and Hypoglycemia in Insulin Naïve People with T2DM (EDITION 3). (Nouvelle insuline glargine**



**300 U/ml : Contrôle de la glycémie et hypoglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 jamais traités par insuline (EDITION 3) ; Bolli et al. Présentation orale, 14 juin 2014 09 h 00 PDT [ABS 68-OR]).**

#### **Étude de la variation de l'intervalle posologique de Toujeo**

Les sous-études d'EDITION I et II de 3 mois menées auprès de patients atteints de diabète de type 2 ont montré que la variation de  $\pm 3$  heures de l'intervalle entre les doses de Toujeo au moins deux fois par semaine a permis d'obtenir la même réduction du taux de glycémie et le même pourcentage de patients présentant des épisodes d'hypoglycémie, comparativement à un intervalle posologique journalier fixe.

Les patients des groupes traités par Toujeo dans le cadre des études originales ont été randomisés soit vers un intervalle posologique fixe (même heure, le soir), soit vers un intervalle posologique ajustable permettant un délai de  $24 \pm 3$  heures entre chaque dose de Toujeo au moins 2 jours par semaine. Cette sous-étude a démontré que le changement du taux d'HbA<sub>1c</sub> (critère d'évaluation principal) était comparable entre les deux schémas posologiques [EDITION I : différence de 0,05 % (IC à 95 % : -0,19 à 0,30) ; EDITION II : différence de 0,13 % (IC à 95 % : -0,15 à 0,42)]. Les pourcentages de participants ayant présenté un épisode d'hypoglycémie diurne (quel que soit le moment de la journée) ou nocturne, ou moins, ont également été comparables (EDITION I : 66,0 % contre 57,1 % et EDITION II : 41,9 % contre 36,4 %, respectivement pour l'intervalle posologique fixe ou ajustable).

L'abstract de cette étude est intitulé **New Insulin Glargine 300 U/mL: Efficacy and Safety of Adaptable vs Fixed Dosing Intervals in People with T2DM. (Nouvelle insuline glargine 300 U/ml : Efficacité et sécurité d'intervalles posologiques fixes ou ajustables chez les diabétiques de type 2 ; Riddle MC et al. Présentation de poster, 14 juin 2014 11 h 30 - 13 h 30 PDT [ABS 919-P]).**

#### **Diabète de type 1 : résultats d'EDITION IV**

Les résultats complets d'EDITION IV montrent que les personnes atteintes de diabète de type 1, randomisées vers Toujeo, ont présenté le même nombre d'épisodes d'hypoglycémie nocturne et diurne (quel que soit le moment de la journée), lorsqu'elles étaient traitées par Toujeo comparativement à Lantus<sup>®</sup>. Pendant la phase d'instauration de l'insulinothérapie, qui correspondait aux 8 premières semaines de l'étude, les épisodes d'hypoglycémie nocturne ont été significativement moins nombreux chez les patients traités par Toujeo, comparativement à Lantus<sup>®</sup>. Par ailleurs, les résultats d'EDITION IV ont donné les mêmes résultats en termes de baisse de la glycémie et d'effets indésirables pour Toujeo, que celle-ci soit injectée le matin ou le soir, chez des patients atteints de diabète de type 1. La variation de l'intervalle posologique a également été étudiée dans deux nouvelles études de sous-groupes dans le cadre d'EDITION I et EDITION II. Ces études ont démontré que la baisse de la glycémie et des effets indésirables était comparable pour Toujeo et pour Lantus<sup>®</sup> lorsque les patients étaient en mesure de varier l'intervalle d'administration de  $\pm 3$  heures.

L'étude EDITION IV (n=549) menée chez des patients atteints de diabète de type 1, a atteint son critère d'évaluation principal et démontré la non-infériorité de Toujeo par rapport à Lantus<sup>®</sup> pour le contrôle de la glycémie à 6 mois [changement moyen (selon la méthode des moindres carrés) du taux d'HbA<sub>1c</sub> de respectivement -0,40 (0,05) et -0,44 (0,05) ; différence de 0,04 % (IC à 95 % : -0,10 à 0,19)]. Dans cette étude, les participants ont été randomisés selon un plan 1/1/1/1 soit vers Toujeo, soit vers Lantus<sup>®</sup> une fois par jour le matin ou le soir, tout en continuant l'administration d'insuline au moment des repas.



Les taux d'épisodes d'hypoglycémie confirmée ou sévère à tout moment de la journée ou la nuit pendant les 6 mois de l'étude ont été comparables dans les deux groupes. L'étude a démontré une réduction du risque relatif de 31 % (significatif ; épisode/patient-année) des épisodes d'hypoglycémie nocturne au cours des 8 premières semaines pour les patients traités par Toujeo comparativement à Lantus® (7,8 % contre 11,2 %, [RR : 0,69 (IC à 95 % : 0,53 à 0,91)]. Ces résultats ont été comparables entre les groupes en ce qui concerne les effets indésirables. Ni le contrôle de la glycémie ni les épisodes d'hypoglycémie n'ont différé entre les groupes selon que l'injection avait lieu le matin ou le soir.

L'abstract d'EDITION IV est intitulé **Glycemic Control and Hypoglycemia with New Insulin Glargine 300U/mL in People with T1DM (EDITION 4). (Contrôle de la glycémie et hypoglycémie avec la nouvelle insuline glargine 300 U/ml chez des patients atteints de diabète de type 1 (EDITION 4) ; P.D. Home et al. Présentation de poster, 15 juin 2014 12 h 00 - 14 h 00 PDT (ABS 80-LB)).**

Toujeo® est le nom de marque que le Groupe a choisi pour son insuline glargine [origine ADNr] injectable, 300 U/ml ; anciennement connue sous l'abréviation « U300 ». Aucun pays n'a encore approuvé ou homologué U300.

Le 27 mai 2014, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a accepté d'examiner la demande d'autorisation de mise sur le marché dans les pays de l'Union européenne que Sanofi a présentée pour l'insuline glargine (origine ADNr) injectable 300 U/ml.

Sanofi a présenté une demande d'approbation sous la forme d'une *New Drug Application* (NDA) pour l'insuline glargine [origine ADNr] injectable, 300 U/ml à la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis. L'Agence n'a pas encore formellement accepté l'examen de cette demande.



## Conférence sur le diabète pour la communauté financière

Sanofi organisera une conférence thématique sur le diabète pour la communauté financière dans le cadre des Séances scientifiques de l'American Diabetes Association.

Cette conférence aura lieu le lundi 16 juin 2104 à 18 h 00 Paris (CEST) / 17 h 00 Londres (BST) / 12 h 00 New York (EDT) / 9 h 00 San Francisco (PDT).

Elle comportera une présentation et sera suivie d'une séance de questions. Elle sera accessible par webcast sur [www.sanofi.com](http://www.sanofi.com) et aux numéros de téléphone suivants :

<b>NUMÉROS À APPELER</b>	<b>FRANCE</b>	<b>+33 (0) 1 70 77 09 44</b>
	<b>ROYAUME-UNI</b>	<b>+44 (0) 203 367 9453</b>
	<b>ÉTATS-UNIS</b>	<b>+1 866 907 59 28</b>

## RETRANSMISSION

La retransmission de la conférence sera accessible aux numéros indiqués ci-dessous environ 2 heures après la fin de la conférence.

<b>NUMÉROS À COMPOSER POUR LA RETRANSMISSION</b>	<b>FRANCE</b>	<b>+33 (0) 1 72 00 15 00</b>
	<b>ROYAUME-UNI</b>	<b>+44 (0) 203 367 9460</b>
	<b>ÉTATS-UNIS</b>	<b>+1 877 64 230 18</b>

**REPLAY ACCESS CODE** **287626#**

## A propos de Sanofi

Sanofi, un leader mondial de la santé, 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

*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 2013 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 2013 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 :

### Relations Presse

Jack Cox

Tél. : + (33) 1 53 77 45 02

[jack.cox@sanofi.com](mailto:jack.cox@sanofi.com)

### Relations Investisseurs

Sébastien Martel

Tél. : + (33) 1 53 77 45 45

[ir@sanofi.com](mailto:ir@sanofi.com)

### Communication Diabète Global

Tilmann Kiessling

Mobile : +(49) 17 26 15 92 91

[Tilmann.kiessling@sanofi.com](mailto:Tilmann.kiessling@sanofi.com)

### Communication Diabète États-Unis

Susan Brooks

Office : +1 (0) 908 981 6566

Mobile : +1 (0) 201 572 49 94

[susan.brooks@sanofi.com](mailto:susan.brooks@sanofi.com)