



Présentation de résultats positifs sur l'agent expérimental Lyxumia® (lixisénatide) aux 71^e Séances scientifiques annuelles de l'American Diabetes Association

- Non-infériorité de Lyxumia® une fois par jour dans la réduction de la glycémie sanguine et moins grand nombre d'épisodes hypoglycémiques par rapport à l'exénatide deux fois par jour chez les patients atteints de diabète de type 2 -

- Lyxumia® une fois par jour en association avec une insuline basale améliore le contrôle de la glycémie chez les patients asiatiques atteints de diabète de type 2 -

Paris, France – Le 24 juin 2011 – Sanofi (EURONEXT : SAN et NYSE : SNY) annonce aujourd'hui les résultats de quatre études sur Lyxumia® (lixisénatide), son agoniste du récepteur du GLP-1 en une injection par jour actuellement en Phase III de développement, ainsi que des données qui démontrent les effets positifs de cet agent dans le traitement du diabète de type 2 non contrôlé par des antidiabétiques oraux ou par insuline basale. Ces données ont été présentées ou publiées dans le cadre des 71^e Séances scientifiques annuelles de l'American Diabetes Association qui se sont tenues à San Diego, en Californie.

« Efficacité et tolérance de lixisénatide une fois par jour par rapport à l'exénatide deux fois par jour dans le diabète de type 2 mal contrôlé par metformine (GetGoal-X) » [ABSTRACT 0033-LB]

« Lixisénatide en une injection par jour a démontré son efficacité dans le contrôle de la glycémie sanguine en atteignant son critère de non-infériorité à la semaine 24 dans le cadre d'une étude comparative directe avec l'exénatide deux fois par jour », a indiqué le Docteur Julio Rosenstock, Directeur du Dallas Diabetes and Endocrine Center de la Medical City Dallas et investigateur principal de l'étude GetGoal-X.

Dans l'étude GetGoal-X, une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, avec contrôle actif sur deux groupes de traitement parallèles, comportant une période principale de traitement de 24 semaines, lixisénatide en une injection par jour a atteint son critère principal de non-infériorité en termes de réduction du taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs de référence, moyennant un moins grand nombre d'épisodes hypoglycémiques symptomatiques (faible taux de sucre dans le sang) et une meilleure tolérance gastro-intestinale par rapport à l'exénatide deux fois par jour, en complément à un traitement par metformine chez des patients atteints de diabète de type 2. Au total, 634 personnes ont été randomisées pour recevoir soit lixisénatide, soit de l'exénatide. Les deux groupes ont bénéficié d'une augmentation graduelle des doses, jusqu'à une dose quotidienne maximale de 20 µg. Au départ, l'âge moyen des patients de l'étude s'établissait à 57,4 ans, la durée moyenne de leur diabète à 6,8 ans, leur indice de masse corporelle moyen (IMC) à 33,6 kg/m² et leur taux moyen d'HbA_{1c} à 8,0 %.



Principaux résultats :

- Lixisénatide en une injection par jour a atteint son critère principal de non-infériorité par rapport à l'exénatide deux fois par jour en termes de réduction du taux d'HbA_{1c} (moyenne des moindres carrés ± variation de l'ET par rapport au départ : $-0,79 \pm 0,05$ contre $-0,96 \pm 0,05$).
- Les améliorations de la glycémie plasmatique à jeun moyenne, c'est-à-dire la mesure du taux de glucose sanguin lorsque le patient est à jeun (moyenne des moindres carrés ± variation de l'ET par rapport au départ : $-22,0 \pm 2,1$ contre $-26,1 \pm 2,1$), de même que le pourcentage de patients ayant atteint le taux cible d'HbA_{1c} < 7,0 % (48,5 % contre 49,8 %) ont été comparables entre les groupes.
- Le poids moyen des patients a significativement diminué par rapport au départ dans le groupe lixisénatide par rapport au groupe exénatide (94,5 à 91,7 kg dans le groupe lixisénatide contre 96,7 à 92,9 kg dans le groupe exénatide).
- La proportion de patients présentant des effets indésirables graves a été généralement comparable entre les groupes.
- Les arrêts de traitement motivés par des effets indésirables (essentiellement gastro-intestinaux, comme des nausées, diarrhée et vomissements) se sont établis à 33 (10,4 %) dans le groupe lixisénatide et à 41 (13,0 %) dans le groupe exénatide.
- Un nombre significativement moins élevé de patients a présenté des épisodes hypoglycémiques symptomatiques sous lixisénatide (2,5 % contre 7,9 %, $p < 0,05$), avec 6 fois moins d'événements hypoglycémiques (8 contre 48) que chez les patients traités par exénatide.
- Un plus grand nombre de patients sous lixisénatide a toléré la dose cible de 20 µg par jour et terminé l'étude, par rapport aux patients du groupe exénatide dont la dose cible avait été fixée à 10 µg (93 % contre 83 %).

« Lixisénatide améliore significativement le contrôle de la glycémie chez les patients asiatiques atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par insuline basale ± sulfamides hypoglycémifiants » [ABSTRACT 0278-OR]

Les données de l'étude GetGoal-L Asia ont montré que chez les patients asiatiques atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par insuline basale avec ou sans sulfamides hypoglycémifiants, lixisénatide en une injection par jour améliore significativement le contrôle de la glycémie (mesuré par le nombre de patients ayant atteint le taux cible d'HbA_{1c} < 6,5 % ou < 7,0 %) par rapport au placebo à la semaine 24, avec un effet prononcé sur la glycémie postprandiale et à jeun. Ce médicament a par ailleurs été bien toléré.

Principaux résultats :

- La lixisénatide en une injection par jour améliore significativement le taux d'HbA_{1c} par rapport au placebo (différence dans la moyenne des moindres carrés $-0,9$ %).
- Un nombre significativement plus élevé de patients traités par lixisénatide a atteint le taux d'HbA_{1c} cible $\leq 6,5$ % (17,8 %) et < 7,0 % (35,6 %) par rapport au placebo (1,3 % et 5,2 % ; $p < 0,0001$).
- La lixisénatide a significativement amélioré la glycémie postprandiale à deux heures, les excursions glycémiques et la glycémie plasmatique auto-mesurée sur une échelle à 7 points (SMPG) par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés ± variation de l'ET par rapport au départ : $7,96 \pm 0,598$ contre $-0,14 \pm 0,563$, $p < 0,0001$; $-7,09 \pm 0,576$ contre $0,14 \pm 0,542$, $p < 0,0001$; $-1,91 \pm 0,272$ contre $-0,56 \pm 0,271$, $p < 0,0001$, respectivement).
- Lixisénatide a été bien tolérée et 86 % des patients du groupe lixisénatide ont terminé l'étude, contre 92 % des patients traités par placebo.
- Neuf patients traités par placebo (5,7 %) et dix patients traités par lixisénatide (6,5 %) ont présenté un effet indésirable grave lié au traitement et un plus grand nombre de patients



traités par lixisénatide (14 [9,1 %]) a mis un terme à sa participation à l'étude en raison d'un effet indésirable lié au traitement, par rapport aux patients traités par placebo (5 [3,2 %]). Ces effets indésirables étaient essentiellement d'ordre gastro-intestinal.

- Comme prévu chez des patients traités par insuline avec ou sans sulfamides hypoglycémisants, le pourcentage de patients ayant présenté des épisodes hypoglycémiques symptomatiques a été plus élevé dans le groupe lixisénatide (42,9 %) que dans le groupe placebo (23,6 %) ; ce taux est passé à 31,8 % contre 28,3 % chez ceux qui ne prenaient pas de sulfamides hypoglycémisants.
- Aucun cas d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté.

« Effet cardioprotecteur de l'agoniste du récepteur GLP-1 lixisénatide sur les lésions induites par ischémie-reperfusion sur le cœur isolé du rat » [ABSTRACT 0968-P]

Les données de cette étude préclinique montrent que lixisénatide une fois par jour protège du risque de lésion myocardique induite par ischémie-reperfusion (lésions tissulaires causées par une restriction de l'afflux en sang riche en oxygène vers le cœur) sur des cœurs isolés de rats en réduisant significativement la taille de l'infarctus du myocarde (mesure de la lésion cardiaque) dans un modèle de cœur isolé de rat.

Principaux résultats :

- L'administration de lixisénatide 0,3 nM, dix minutes avant et pendant la reperfusion, a significativement réduit la taille de l'infarctus du myocarde de 36 % ($p=0,0028$ versus témoin).
- L'effet cardioprotecteur observé n'a pas été associé à un changement significatif de l'hémodynamique cardiaque (mécanismes impliqués dans la circulation), et plus particulièrement du débit coronaire, ce qui donne à penser qu'il existe un effet cardiaque direct.

« Effet de l'agoniste du récepteur du GLP-1 lixisénatide une fois par jour sur la vidange gastrique et le métabolisme glucidique prandial sur des modèles animaux : comparaison avec la liraglutide » [ABSTRACT 2267-PO]

Les données de plusieurs études menées sur l'animal montrent que le traitement par lixisénatide retarde et ralentit plus efficacement la vidange gastrique et l'excursion glycémique prandiale (changement dans les concentrations de glucose après un repas) que la liraglutide.

Principaux résultats :

- La lixisénatide inhibe de manière forte et dose-dépendante la vidange gastrique chez le rat avec un effet significatif sur la vidange déjà présent à 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en sous-cutané.
- Même une dose 100 fois supérieure de liraglutide n'a pas été efficace, l'inhibition significative de la vidange gastrique n'ayant été observée qu'à des doses supérieures ou égales à 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$.
- Dans un test de tolérance au glucose oral mené chez le chien, l'administration de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lixisénatide par voie sous-cutané a pratiquement aboli les excursions du glucose sanguin.
- L'effet hypoglycémiant de la liraglutide pendant le test de tolérance au glucose oral a été significativement plus faible que celui de la lixisénatide, même à des doses de liraglutide 50 à 100 fois plus élevées.
- Après l'administration d'un repas liquide, la lixisénatide (3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par voie sous-cutané) administrée à des souris a réduit plus efficacement les excursions glycémiques prandiales que la liraglutide (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) ; la lixisénatide (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) injectée en sous-cutané à des souris



diabétiques a amélioré la tolérance au glucose au moins aussi efficacement que la liraglutide (200 µg/kg sous-cutané).

A propos de Lyxumia® (lixisénatide)

Lixisénatide est un agoniste des récepteurs GLP-1 («glucagon-like peptide-1») en développement pour le traitement des patients atteints de diabète de type 2. Sanofi a obtenu de Zealand Pharma A/S (Copenhague, Danemark, www.zealandpharma.com) le droit de développer ce produit sous licence. Lyxumia® est le nom de marque projeté de lixisénatide. Lixisénatide n'est pas encore approuvé ou homologué.

GLP-1 est un peptide naturel libéré dans les minutes qui suivent l'ingestion de nourriture. Il inhibe la sécrétion de glucagon dans les cellules alpha pancréatiques et stimule la production d'insuline dans les cellules bêta pancréatiques. Plusieurs agonistes des récepteurs GLP-1 sont en développement en complément thérapeutique dans le traitement du diabète de type 2 ; leur usage est validé par l'EASD (Association européenne pour l'étude du diabète), l'American Diabetes Association, l'American Association of Clinical Endocrinologists et l'American College of Endocrinology.

Le programme clinique de Phase III GetGoal permet de réunir des preuves de l'efficacité et de la tolérance de lixisénatide chez les adultes atteints de diabète de type 2 traités par plusieurs agents antidiabétiques oraux ou par insuline. Le programme, qui comporte neuf essais cliniques, a débuté en mai 2008 et a recruté plus de 4 300 patients. A ce jour, GetGoal-X, GetGoal-Mono et GetGoal-L Asia ont obtenu des résultats positifs qui confirment l'efficacité et la tolérance de lixisénatide. D'autres résultats sont attendus dans le courant de 2011.

A propos du diabète

Le diabète est une maladie chronique très répandue caractérisée par l'absence de production d'insuline par l'organisme ou par une utilisation incorrecte de l'insuline, l'hormone nécessaire au transport du glucose (sucre) du sang vers les cellules de l'organisme, où il procure de l'énergie. Plus de 285 millions d'adultes sont atteints de cette maladie dans le monde, et ce chiffre devrait augmenter pour atteindre le seuil impressionnant de 438 millions de personnes d'ici aux vingt prochaines années. On estime que près de 26 millions d'Américains sont diabétiques, dont environ 7 millions ne seraient pas diagnostiqués. Dans le même temps, environ 40 % des diabétiques diagnostiqués n'atteignent pas le niveau cible d'HbA1c <7 % recommandé par l'ADA (Association américaine du diabète). Le dosage de l'HbA1c permet de mesurer la glycémie moyenne au cours des deux à trois mois précédents.

A propos de la Division Diabète de Sanofi

Sanofi s'efforce d'aider les patients à relever les enjeux complexes que soulève la prise en charge du diabète en leur proposant des solutions innovantes et intégrées. Grâce à une écoute attentive des patients diabétiques et à son engagement à leurs côtés, le Groupe a formé plusieurs partenariats dans le but de développer des outils diagnostiques, des traitements, des services et des dispositifs médicaux. Sanofi commercialise des médicaments injectables et oraux pour le traitement du diabète de type 1 et de type 2. Parmi les produits en développement figure un agoniste GLP-1 pour injection quotidienne, en monothérapie et (ou) en association avec une insuline basale ou avec des antidiabétiques oraux.



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, les maladies rares, la santé grand public, les marchés émergents, et la santé animale. 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 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 2010 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 2010 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 :

Communication US

Susan Brooks
T. +1 908-981-6566
Susan.Brooks@sanofi-aventis.com

Communication Groupe

Yanyan Chang
T. +49 69 305 22283
Yanyan.chang@sanofi-aventis.com

Relations médias Groupe

Marisol Péron
Tel: +33 (0) 1 53 77 45 02
Mobile: +33 (0) 6 08 18 94 78
E-mail: marisol.peron@sanofi.com