



Présentation de données sur mipomersen au Congrès de l'European Atherosclerosis Society

***- Les résultats de Phase III témoignent du potentiel de ce médicament
expérimental pour réduire les concentrations de Lp(a)
et la nécessité d'un traitement par LDL-aphérese -***

Paris, France et Carlsbad, Californie – Le 28 juin 2011 – Genzyme, une entreprise du Groupe Sanofi (EURONEXT : SAN et NYSE : SNY) et Isis Pharmaceuticals Inc. (NASDAQ : ISIS) annoncent aujourd'hui la présentation de deux analyses supplémentaires des résultats de Phase III sur mipomersen au 79^{ème} Congrès de l'European Atherosclerosis Society (EAS).

Dans le cadre d'une présentation intitulée « Mipomersen, premier inhibiteur de la synthèse de l'ApoB, réduit les taux de Lp(a) chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote avec des taux de référence élevés de Lp(a) : Résultats de deux études cliniques de Phase 3 », le Docteur Elisabeth Steinhagen-Thiessen, de la Clinique ambulatoire des maladies lipidiques de l'Université de Berlin en Allemagne, est revenue sur les effets du mipomersen sur des taux élevés de Lp(a).

La lipoprotéine (a) [Lp(a)] est un facteur de risque indépendant de maladie cardiaque et d'événement cardiovasculaire. Le taux de Lp(a) est déterminé par la génétique et il est souvent élevé chez les personnes souffrant d'hypercholestérolémie familiale (HF). En 2010, un consensus de l'EAS a recommandé le dépistage et le traitement des taux élevés de Lp(a) et le groupe d'experts sur l'hypercholestérolémie familiale de la National Lipid Association a publié cette année aux Etats-Unis des recommandations indiquant que des taux élevés de Lp(a) font peser un risque cardiovasculaire très élevé sur les patients atteints d'HF.

Les données de deux études de Phase III randomisées, contrôlées par placebo, menées auprès de patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote montrent que mipomersen en complément à un traitement hypolipémiant de fond réduit les taux de Lp(a), de LDL-C et d'autres lipoprotéines athérogènes. La première a inclus 124 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et de coronaropathie et la seconde, 58 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote sévère. Tous les patients prenaient déjà la dose maximale tolérée de statines, ainsi que d'autres hypolipémiants dans la plupart des cas. Les deux études ont atteint leurs critères d'évaluation primaires, secondaires et tertiaires. Dans ces études, mipomersen a diminué le taux de LDL-C de 28 % et 36 %, contre des augmentations respectivement de 5 % et 13 % pour le placebo (dans les deux cas $p < 0,001$), atteignant ce faisant leurs critères d'évaluation principaux.

En plus de s'être donné la réduction en pourcentage du taux de LDL-C comme critère d'évaluation principal, ces deux études ont également évalué la réduction en pourcentage du taux de Lp(a) comme critère tertiaire. La plupart des patients des deux études (71 % et 62 %) présentaient des taux de référence élevés de Lp(a) (>20 mg/dl). La diminution médiane du taux de Lp(a) chez les patients traités par mipomersen s'est établie à de 21 % et 39 %, contre 0 % et 5 % pour les groupes placebo ($p < 0,001$ dans les deux cas). Mipomersen a diminué le taux de Lp(a) de ≥ 50 % chez 22 % des patients traités



par ce médicament dans les deux études. Les réductions observées se sont ajoutées à celles obtenues grâce au traitement de fond des patients. De plus amples informations sur ces études ont été présentées au congrès de la Société européenne de cardiologie l'an dernier ainsi qu'aux 60^e Séances scientifiques annuelles de l'American College of Cardiology cette année.

« Les résultats présentés au congrès de l'EAS témoignent du potentiel de mipomersen dans la prise en charge des besoins uniques des patients présentant des formes sévères d'hypercholestérolémie familiale », a indiqué Paula Soteropoulos, Vice-Présidente et Directrice Générale de l'Activité cardiovasculaire de Genzyme. « En dehors de la LDL-aphérèse, il n'existe aucun traitement approuvé pour répondre aux besoins spécifiques des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère, une maladie caractérisée par des taux élevés de Lp(a) et de LDL-C. Nous pensons que mipomersen pourrait jouer un rôle important comme traitement ciblé pour ces patients. »

Dans une présentation intitulée « L'inhibiteur de la synthèse de l'ApoB, mipomersen, pourrait réduire la nécessité d'un recours à la LDL-aphérèse chez les patients coronariens », le Docteur K.G. Parhofer de l'Université Ludwig-Maximilien à Munich, en Allemagne, est revenu sur le potentiel du mipomersen à réduire la nécessité d'un recours à une LDL-aphérèse en abaissant les concentrations de LDL-C bien en deçà du seuil à partir duquel l'aphérèse est envisageable. Les patients atteints de formes sévères d'hypercholestérolémie familiale peuvent être admissibles à ce traitement qui s'apparente à une dialyse et revient à filtrer le sang au moyen d'un appareil pour épurer le sang des particules LDL athérogènes. Les seuils de LDL-C retenus par différents pays pour déterminer l'admissibilité à une LDL-aphérèse peuvent varier entre ≥ 100 mg/dl et ≥ 160 mg/dl. Toutefois, de nombreux patients admissibles ne sont pas traités par LDL-aphérèse en raison du manque de disponibilité des appareils correspondants, de son coût élevé et de son impact négatif sur la qualité de vie.

Dans l'étude de Phase III menée auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et de coronaropathie, une analyse supplémentaire révèle que mipomersen réduit de 95 % le nombre de patients dont les taux de LDL-C sont ≥ 160 mg/dl (de 39 % à 2 %), de 74 % le nombre de patient dont les taux de LDL-C sont ≥ 130 mg/dl (de 62 % à 16 %) et de 45 % le nombre de ceux dont les taux de LDL sont ≥ 100 mg/dl (de 98 % à 54 %). Les réductions observées s'ajoutent à celles obtenues grâce au traitement de fond suivi par les patients. Aucun changement significatif dans les taux de LDL-C n'a été observé chez les patients traités par placebo.

« Ces résultats donnent à penser que l'impact de mipomersen sur l'arsenal thérapeutique pourrait être significatif, tant dans les pays comme l'Allemagne où la LDL-aphérèse est largement disponible et où le seuil d'admissibilité à ce traitement est relativement bas, que dans les pays comme les États-Unis où l'aphérèse est beaucoup moins répandue », a déclaré le Dr Parhofer. « Mipomersen a le potentiel de réduire le recours à la LDL-aphérèse chez un nombre important de patients et pourrait aussi devenir une nouvelle option thérapeutique importante pour ceux qui sont admissibles à une LDL-aphérèse mais n'y ont pas accès ou ne tolèrent pas son impact sur leur qualité de vie. »

Genzyme entend déposer une demande d'AMM en Europe pour mipomersen pour le traitement de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote et d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote sévère au début du troisième trimestre de cette année. Genzyme prévoit également le dépôt d'une demande auprès de la FDA dans l'indication hypercholestérolémie familiale homozygote au deuxième semestre de cette année.

Genzyme et Isis ont terminé les quatre études de Phase III dont les résultats seront versés aux dossiers de demande d'AMM que les entreprises entendent présenter au Etats-Unis et en Europe. Comme annoncé précédemment, l'étude de Phase III du mipomersen chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote a atteint son critère d'évaluation principal avec une réduction de 25 % du LDL-cholestérol, alors que l'étude de Phase III chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie à haut risque de coronaropathie a atteint son critère d'évaluation principal avec



une réduction du taux de LDL-C de 37 %. Les deux études ont également atteint leurs critères d'évaluation secondaires et tertiaires, lesquels incluaient la réduction en pourcentage du taux de Lp(a).

Dans les quatre études de phase III, les effets secondaires les plus fréquemment observés étaient des réactions au site d'injection et des symptômes pseudo-grippaux. Des élévations persistantes des transaminases hépatiques (ALAT) supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (ULN) ont été observées chez 8 % des patients traités par mipomersen dans les quatre études. Persistantes s'entendaient d'élévations consécutives à au moins une semaine d'intervalle. Des mesures effectuées par IRM ont montré une augmentation médiane modérée de la graisse hépatique. Aucun patient n'a présenté de changements dans les autres valeurs biologiques indicatrices d'un dysfonctionnement hépatique. D'une manière générale, l'augmentation des taux d'ALAT et de graisse hépatique semble être associée à une baisse rapide et importante du taux de LDL-C.

« Mipomersen est un excellent exemple du potentiel de la technologie antisens et des réponses qu'elle peut apporter à des besoins médicaux majeurs », a indiqué Stan C. Crooke, Président et Directeur Général d'Isis Pharmaceuticals. « Nous sommes impatients de déposer les demandes d'approbation, lesquelles nous permettront d'accélérer la mise à disposition du mipomersen aux patients qui ont le plus besoin de nouveaux traitements. »

A propos de Mipomersen

Mipomersen inaugure la nouvelle classe thérapeutique des inhibiteurs de la synthèse de l'apolipoprotéine B. Désormais dans la phase finale de son développement, cette molécule réduit le LDL-cholestérol en inhibant la synthèse des lipides athérogènes, les particules qui transportent le cholestérol dans le sang. Il agit en diminuant la production d'apolipoprotéine B (apoB), la protéine constitutive de ces particules athérogènes et notamment du cholestérol LDL et de la lipoprotéine (a) [Lp(a)].

A propos de l'hypercholestérolémie familiale

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie génétique caractérisée par des taux élevés de LDL-C et un risque familial accru de maladie cardiaque prématurée et de décès par maladie cardiaque. Les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale présentent des anomalies héréditaires des cellules hépatiques responsables de l'élimination des particules LDL dans le sang. L'hypercholestérolémie familiale est une maladie à transmission autosomique dominante, ce qui signifie que tous les proches au premier degré de patients atteints de cette maladie ont 50 % de chances d'en être atteints, d'où l'importance d'un dépistage familial précoce.

Les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère ont des taux de LDL-C qui sont deux à quatre fois plus élevés que les taux recommandés, malgré un traitement faisant intervenir plusieurs hypolipémiants. Les personnes atteintes d'hypercholestérolémie sévère ont hérité de la maladie de leurs deux parents (hypercholestérolémie familiale homozygote) ou encore d'un des deux parents et présentent une forme sévère de la maladie (hypercholestérolémie familiale hétérozygote sévère).

Pour plus d'informations sur l'hypercholestérolémie familiale et mipomersen, prière de consulter : <http://www.multimedianewscenter.com/genzyme/mipomersen-data-portal>

A propos de Genzyme, un entreprise du Groupe Sanofi

Genzyme, entreprise pionnière en biotechnologies, s'attache à agir positivement sur la vie des patients atteints de maladies graves. Depuis sa fondation en 1981, l'entreprise a développé des traitements innovants dans plusieurs domaines thérapeutiques, redonnant espoir aux patients. Ses produits et services se concentrent sur les maladies génétiques rares, la sclérose en plaques, les maladies cardiovasculaires et l'endocrinologie. Genzyme fait partie du Groupe sanofi-aventis. Les communiqués de presse de Genzyme et de plus amples informations sur l'entreprise sont disponibles à l'adresse 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, 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).

A propos d'Isis Pharmaceuticals, Inc.

Isis exploite son expertise de l'ARN antisens pour découvrir et développer des médicaments innovants pour son portefeuille et celui de ses partenaires. L'entreprise a commercialisé avec succès le premier médicament antisens et compte 24 médicaments en développement. Les programmes de développement d'Isis sont centrés sur les maladies cardiovasculaires et métaboliques, les maladies neurodégénératives graves et le cancer. Ses partenaires développent des médicaments antisens inventés par Isis pour le traitement d'un large éventail de maladies. Isis et Alnylam Pharmaceuticals détiennent conjointement Regulus Therapeutics Inc., une entreprise spécialisée dans la recherche, le développement et la commercialisation de nouvelles molécules à partir de micro-ARN. Isis a également signé des innovations majeures en dehors du champ thérapeutique ayant abouti à des produits commercialisés par d'autres entreprises, comme Abbott par exemple. Grâce à ses innovations dans le domaine de la recherche et du développement de médicaments basé sur la technique de l'ARN antisens, Isis a conçu et déployé une stratégie en matière de brevets qui confère une solide protection à ses médicaments et technologies. Pour plus d'informations sur Isis, se reporter au site www.isispharm.com.

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 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.

Déclarations prospectives - Isis

Ce communiqué de presse contient des déclarations prospectives concernant la collaboration entre Isis et Genzyme Corporation, ses activités financières et commerciales, ainsi que sur le développement, l'activité, le potentiel thérapeutique et commercial et la tolérance de mipomersen dans le traitement de l'hypercholestérolémie. Toute déclaration décrivant les objectifs, attentes, projections financières ou autres, intentions ou convictions d'Isis constitue une déclaration prospective et doit par conséquent être considérée comme une déclaration à risque. Ces déclarations sont soumises à des risques et incertitudes, notamment en ce qui concerne la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments à usage humain sûrs et efficaces et le développement d'activités commerciales autour de ces médicaments. Ces déclarations comportent également des hypothèses qui, si elles ne se matérialisent pas ou se révèlent erronées, pourraient entraîner des différences significatives entre les résultats réels et les prévisions de ces déclarations prospectives. Même si ces déclarations sont l'expression de la bonne foi de la direction d'Isis, elles reposent sur des faits et des facteurs connus uniquement d'Isis.



Isis conseille aux investisseurs de ne pas placer une confiance excessive dans les déclarations prospectives formulées dans le présent document. Les risques et incertitudes inhérents aux programmes d'Isis sont décrits en détail dans le rapport annuel d'Isis sur le formulaire 10-K pour la période se terminant le 31 décembre 2010, qui a été déposé auprès de la SEC. Des copies du rapport annuel et d'autres documents sont disponibles auprès de l'entreprise.

Isis Pharmaceuticals est une marque déposée d'Isis Pharmaceuticals, Inc. Regulus Therapeutics est une marque de commerce de Regulus Therapeutics Inc.

Contact Genzyme :

Erin Emlock , 617-768-6923 (Média)

Contacts Isis :

Amy Blackley, Ph.D., 760-603-2772 (Média)

Kristina Lemonidis, 760-603-2490 (Investisseurs)