



SANOFI

## Sanofi annonce les résultats d'ORIGIN, le plus long et le plus vaste essai clinique randomisé du monde consacré à l'étude du pré-diabète et du diabète précoce

**Paris, France – Le 11 juin 2012** – Sanofi (EURONEXT : SAN et NYSE : SNY) annonce aujourd'hui les résultats de l'étude ORIGIN (*Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention* / Effet d'un traitement précoce par insuline glargine sur les complications cardiovasculaires) qui montrent que Lantus® (insuline glargine [ADNr] injectable) n'a pas eu d'impact positif ou négatif statistiquement significatif sur les résultats cardiovasculaires (CV), comparativement au traitement de référence, pendant la durée de l'étude. Les résultats de cette étude révèlent également que l'insuline glargine retarde la progression du pré-diabète vers le diabète de type 2 et n'augmente pas le risque de cancer. Ces résultats ont été présentés aujourd'hui aux Séances scientifiques de l'American Diabetes Association et publiés dans l'édition en ligne du *New England Journal of Medicine* (NEJM).

ORIGIN était un essai clinique randomisé conçu pour évaluer les effets d'un traitement par insuline glargine, comparativement à un traitement de référence, sur le risque de survenue d'événements cardiovasculaires. Cette étude internationale a inclus plus de 12 500 participants à haut risque cardiovasculaire présentant un pré-diabète ou atteints de diabète de type 2, dont 6 264 ont été randomisés dans le groupe insuline glargine titrée pour la normalisation de leur glycémie à jeun. Les co-critères de jugement principaux combinaient d'une part les décès de cause cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non fatals ou les AVC non fatals et d'autre part, les décès de cause cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non fatals, les AVC non fatals, les procédures de revascularisation ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

« *Nous en savons plus aujourd'hui sur les effets de l'insuline glargine sur la santé que sur tout autre hypoglycémiant* », a indiqué l'investigateur principal de l'étude ORIGIN, le Dr Hertzler Gerstein, de l'Université McMaster à Hamilton (Ontario) au Canada. « *Ainsi, nous savons qu'elle permet d'assurer un excellent contrôle de la glycémie, ralentit la progression de la dysglycémie et n'a pas d'effets graves à long terme sur la santé. Cet essai, mené et analysé par des chercheurs universitaires, est par ailleurs un excellent exemple de collaboration entre l'industrie et le monde universitaire.* »

L'étude a démontré que la normalisation de la glycémie à jeun n'a pas eu d'effet, pendant la durée de l'étude, sur la survenue de complications cardiovasculaires chez les participants présentant une dysglycémie précoce (premier critère de jugement principal : Hazard Ratio (HR) : 1,02 ; p = 0,63, non significatif ; et second co-critère de jugement principal: HR : 1,04 ; p = 0,27, non significatif).

L'insuline glargine a permis d'assurer le contrôle à long terme ciblé de la glycémie (taux médian de glycémie plasmatique à jeun : 5,2 mmol/l et taux d'HbA<sub>1c</sub> : 6,2%), lequel est maintenu pendant les 6,2 ans du suivi.

Aucune association entre l'insuline glargine et l'augmentation du risque de cancer n'a été observée (HR: 1,00; p = 0,97, non significatif). Ni l'analyse de tous les cancers combinés, ni l'analyse des formes spécifiques de cancer ne donnent à penser que l'insuline glargine augmente le risque de cancer chez les patients traités.



Les résultats ont de plus montré que l'insuline glargine a retardé de 28 % (HR : 0,72 ; p = 0,006) la progression du pré-diabète (intolérance au glucose ou une hyperglycémie à jeun) vers le diabète de type 2. Les critères de jugement secondaires incluaient les atteintes microvasculaires (évaluation des troubles rénaux ou oculaires ; HR : 0,97; p = 0,43) et la mortalité toutes causes confondues (HR : 0,98 ; p = 0,70).

*« Chez les patients présentant un pré-diabète ou atteints de diabète de type 2 précoce et présentant un haut risque cardiovasculaire, l'étude ORIGIN montre qu'il est possible de maintenir le taux de HbA<sub>1c</sub> à un niveau bas, stable et proche de la normale sur une longue période, voire de retarder la progression du pré-diabète vers le diabète. Sanofi est fier d'avoir sponsorisé cet essai clinique dont les résultats apportent une contribution essentielle aux connaissances sur le diabète et sur l'impact du contrôle de la glycémie à long terme »,* a commenté le Dr Riccardo Perfetti, Vice-Président, Affaires Médicales de Sanofi Diabète.

Les épisodes hypoglycémiques ont été rares. Dans le groupe insuline glargine, le taux d'hypoglycémies sévères s'est établi à 0,01 épisode par patient-année, contre 0,003 épisode par patient-année dans le groupe de traitement standard. Les taux d'hypoglycémie générale sous insuline glargine se sont établis à 16,7 patients pour 100 patients-années d'exposition, contre 5,2 patients pour 100 patients-année pour le traitement de référence. Par ailleurs, la prise de poids est restée modeste chez les participants du groupe insuline glargine, avec un gain moyen de 1,6 kg (3,5 livres) pendant la durée de l'étude.

ORIGIN s'est également intéressée au rôle de l'insuline glargine chez des personnes habituellement non traitées par insuline,<sup>1</sup> apportant de nouvelles données sur les bénéfices et les risques potentiels de l'instauration précoce d'un traitement par insuline glargine (durée moyenne de la maladie depuis le diagnostic à l'inclusion dans l'essai : 5,8 ans).

*« L'engagement de Sanofi à financer cet essai à long terme de première importance témoigne de notre volonté de contribuer à identifier de nouvelles modalités thérapeutiques et d'approfondir notre connaissance du diabète »,* a indiqué Pierre Chancel, Senior Vice-Président de Sanofi Diabète. *« J'ai d'ailleurs le plaisir d'annoncer que Sanofi prolongera l'étude ORIGIN de 2 ans. Toutes les données d'observation qu'elle permettra de recueillir viendront enrichir l'important corpus de preuves sur Lantus<sup>®</sup>, fruit de l'observation de 47 millions de patients-années<sup>2</sup> et de plus de 10 années d'expérience clinique auprès de 80 000 participants inclus dans nos programmes de développement clinique. »*

L'extension de l'étude ORIGIN sera baptisée ORIGINALE (*Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention and Legacy Effect*/Effet d'une intervention précoce par insuline glargine et bénéfices à très long terme sur la réduction des événements cardiovasculaires).

### **A propos d'ORIGIN**

ORIGIN (*Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention*/Effet d'un traitement précoce par insuline glargine sur les complications cardiovasculaires) est une étude unique d'une durée de six ans sur le risque de survenue de complications cardiovasculaires (CV) évaluant Lantus<sup>®</sup> (insuline glargine), comparativement à un traitement de référence, chez plus de 12 500 personnes à haut risque cardiovasculaire présentant un pré-diabète ou un diabète précoce de type 2. Cette étude s'est déroulée dans 40 pays différents et figure parmi les essais cliniques randomisés les plus longs et les plus importants menés auprès de ce type de population. Elle est aussi la première à évaluer formellement les effets de l'insuline sur les complications cardiovasculaires. Dans le cadre de l'étude, un plan factoriel 2x2 a été utilisé pour déterminer si l'utilisation séparée d'insuline glargine pour normaliser la glycémie à jeun (glycémie à jeun  $\leq$  95 mg/dl) et d'acides gras polyinsaturés oméga-3 pouvait réduire la morbidité et (ou) la mortalité cardiovasculaires<sup>3</sup>.

Les participants suivant le traitement standard ont été traités sur la base du meilleur jugement de l'investigateur et des recommandations locales, incluant l'évaluation du style de vie, des



modifications du régime alimentaire, la metformine, des sulfonylurées et d'autres agents antidiabétiques oraux.

### A propos du diabète

Le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit. L'insuline est une hormone qui régule la concentration de sucre dans le sang. L'hyperglycémie, ou concentration sanguine élevée de sucre, est un effet fréquent du diabète non contrôlé qui conduit avec le temps à des atteintes macrovasculaires ou microvasculaires.<sup>4</sup> Les complications macrovasculaires, qui affectent les gros vaisseaux sanguins, peuvent prendre la forme de crises cardiaques, d'accidents vasculaires cérébraux et de vasculopathies périphériques. Les complications microvasculaires affectent les petits vaisseaux sanguins des yeux (rétinopathie), des reins (néphropathie) et des nerfs (neuropathie). L'incidence du diabète de type 2 augmente à un rythme alarmant. Plus de 310 millions de personnes dans le monde sont aujourd'hui atteintes de cette maladie.<sup>5</sup>

### A propos de Sanofi Diabète

Sanofi s'engage à aider les patients à prendre en charge cette maladie complexe qu'est le diabète, en leur proposant des solutions innovantes, intégrées et personnalisées. 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, notamment des lecteurs de glycémie innovants. 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 injectable, en monothérapie, en association avec une insuline basale, et/ou en association avec des antidiabétiques oraux.

Pour accéder au dossier de presse électronique de Sanofi à l'ADA, rendez-vous sur le site : [www.epresspack2.net/Sanofi-at-ADA/](http://www.epresspack2.net/Sanofi-at-ADA/) Le dossier de presse est en anglais uniquement.

### 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).

### Références

1. Lantus<sup>®</sup> est indiqué dans le traitement du diabète sucré chez les patients nécessitant un traitement par insuline.
2. Periodic safety report, avril 2012
3. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein H, Yusuf S, *et al.* Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J* 2008;**155**(1):26–32.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33), *Lancet* 1998;**352**(9131):837-853
5. Organisation mondiale de la Santé, aide-mémoire sur le diabète, août 2011

### 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 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.

---

Sanofi organisera une conférence téléphonique pour la communauté financière dans le cadre du prochain Congrès annuel de l'American Diabetes Association, incluant les résultats de l'étude ORIGIN et de deux études de cohortes rétrospectives sur Lantus® (insuline glargine).

Cette conférence aura lieu le **mardi 12 juin 2012 à 12 h 30 heure de Paris CEST/11 h 30, heure de Londres BST/ 6 h 30, heure de New York EDT.**

La conférence téléphonique comprendra une présentation suivie d'une session de questions-réponses. Elle sera accessible par webcast audio sur [www.sanofi.com](http://www.sanofi.com) et aux numéros de téléphone suivants :

#### NUMÉROS D'APPEL

France +33 (0) 1 70 77 09 39  
UK +44 (0) 203 367 9457  
USA +1 866 907 5925

#### REDIFFUSION AUDIO

Une rediffusion audio sera accessible aux numéros suivants, approximativement 2 heures après la fin de la conférence.

France +33 (0) 1 72 00 15 00  
UK +44 (0) 203 367 9460  
USA +1 877 642 3018  
Code d'accès 277123#

---

#### Contacts :

##### Relations Presse 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](mailto:Marisol.Peron@sanofi.com)

##### Communication Diabète Groupe Communications

Tilmann Kiessling  
Mobile: +49 (0)17 26 15 92 91  
E-mail: [Tilmann.Kiessling@sanofi.com](mailto:Tilmann.Kiessling@sanofi.com)

##### Relations Investisseurs

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

##### Communication Diabète US

Susan Brooks  
Tel : +1 (0) 9 08 98 16 56 6  
Mobile: +1 (0) 2 01 57 24 99 4  
E-mail: [Susan.Brooks@sanofi.com](mailto:Susan.Brooks@sanofi.com)