

## **Genzyme et Isis annoncent l'approbation par la FDA de KYNAMRO™ (mipomersen sodique, solution injectable) dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote**

**Cambridge (Massachusetts) et Carlsbad (Californie), 29 janvier 2013** – Sanofi (EURONEXT : SAN et NYSE : SNY), sa filiale Genzyme et Isis Pharmaceuticals Inc. (NASDAQ : ISIS) annoncent aujourd'hui que la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé la demande d'enregistrement (*New Drug Application* - NDA) de KYNAMRO™ (mipomersen sodique, solution injectable). KYNAMRO, administré en une injection sous-cutanée hebdomadaire de 200 mg, a été approuvé en complément d'un traitement hypolipémiant et d'un régime alimentaire pour réduire les taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (LDL-C), d'apolipoprotéine B (Apo B), de cholestérol total (TC) et de cholestérol à lipoprotéines non de haute densité (non HDL-C) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (*homozygous familial hypercholesterolemia* - HoFH).

*« L'approbation de KYNAMRO par la FDA est une excellente nouvelle pour les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote qui ont besoin de nouvelles options thérapeutiques pour le traitement de cette maladie rare et souvent sous-diagnostiquée »,* a indiqué le Dr David Meeker, Directeur Général de Genzyme. *« En tant que leader des traitements des maladies rares, nous avons le plaisir de mettre notre expertise au service des patients atteints de cette maladie grave pour mieux les aider à la prendre en charge. »*

L'hypercholestérolémie familiale homozygote est une maladie génétique rare caractérisée par l'incapacité de l'organisme à éliminer le cholestérol LDL, ou « mauvais » cholestérol, ce qui entraîne son accumulation à des concentrations anormalement élevées dans le sang. Aux États-Unis, cette maladie est une indication orpheline qui touche environ un patient sur un million. Pour les patients atteints d'HoFH, les infarctus du myocarde et les décès surviennent souvent avant 30 ans.

*« Les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale homozygote n'ont pas l'air malade, mais elles vivent chaque jour avec le poids de cette maladie rare »,* a expliqué Katherine Wilemon, Présidente et fondatrice de la FH Foundation *« L'approbation de KYNAMRO donne à l'ensemble de ces patients l'espoir d'une prise en charge efficace de cette maladie. »*

L'approbation de la FDA se traduira par un versement d'étape de 25 millions de dollars de Genzyme à Isis.

*« KYNAMRO est le premier médicament antisens systémique mis sur le marché et représente l'aboutissement de 20 ans de travail pour créer une nouvelle plateforme de développement de médicaments plus efficace. Comme l'atteste notre solide portefeuille de développement, notre technologie de découverte de médicaments antisens s'applique à de nombreuses maladies différentes et en particulier au traitement de maladies rares et chroniques comme l'hypercholestérolémie familiale homozygote »,* a expliqué Stanley T. Crooke, M.D., Ph.D., Président du Conseil et Directeur Général d'Isis. *« Nous allons poursuivre notre collaboration avec Genzyme pour assurer le succès du lancement commercial de KYNAMRO et son déploiement sur d'autres marchés. »*

L'approbation de KYNAMRO par la FDA est fondée sur le plus grand essai clinique jamais mené à ce jour auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Cet essai randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo et multicentrique a recruté 51 patients âgés de 12 à 53 ans, dont 7 étaient âgés de 12 à 16 ans, maintenus sous traitement hypolipémiant à la dose maximale tolérée.

Le traitement par KYNAMRO a permis d'obtenir une réduction supplémentaire de leur taux de LDL-C de 113 mg/dl en moyenne, soit 25 %, par rapport à une valeur de référence sous traitement de 439 mg/dl. Ce traitement a également permis de réduire les particules athérogènes. Les données de cette étude ont été publiées dans *The Lancet* en mars 2010 par le professeur Raal de l'Université de Witwatersrand en Afrique du Sud.

Les données de tolérance de KYNAMRO reposent sur les résultats groupés de quatre essais de phase 3, randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo menés auprès de 390 patients dont 261 ont été traités par une injection sous-cutanée hebdomadaire de 200 mg de KYNAMRO et 129 par un placebo pendant une durée médiane de 25 semaines. Dix-huit pour cent (18 %) des patients traités par KYNAMRO et 2 % des patients traités par placebo ont arrêté le traitement pour cause d'effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment observés à un taux supérieur à celui du placebo chez les patients traités par KYNAMRO ayant motivé l'arrêt du traitement étaient les suivants : réactions au point d'injection (5,0 %), élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) (3,4 %), symptômes pseudogrippaux (2,7 %), élévation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) (2,3 %) et anomalie des valeurs hépatiques (1,5 %).

Contrairement à la plupart des médicaments les plus fréquemment prescrits, KYNAMRO est un médicament antisens dont le métabolisme n'affecte pas la voie CYP450, ce qui le soustrait au risque d'interactions avec d'autres médicaments. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement importante n'a été signalée entre KYNAMRO et la warfarine ou entre KYNAMRO et la simvastatine ou l'ézétimibe.

La notice de KYNAMRO contient une mise en garde au sujet du risque de toxicité hépatique. Les patients traités par KYNAMRO doivent obtenir un dosage de leurs enzymes hépatiques avant de commencer le traitement et régulièrement par la suite. *Voir ci-dessous les informations importantes concernant la sécurité d'emploi de KYNAMRO.*

La sécurité et l'efficacité de KYNAMRO n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'hypercholestérolémie autre que l'hypercholestérolémie familiale homozygote. L'effet de KYNAMRO sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas été établi.

En raison du risque d'hépatotoxicité, KYNAMRO n'est disponible que dans le cadre d'une stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques dont l'objectif est :

- D'informer les prescripteurs sur le risque d'hépatotoxicité associé à la prise de KYNAMRO et sur la nécessité de suivre les patients pendant le traitement, conformément à la notice du produit.
- De restreindre l'accès au traitement par KYNAMRO aux patients présentant un diagnostic clinique ou biologique compatible avec une hypercholestérolémie familiale homozygote.

Dans le cadre de son engagement aux côtés des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, Genzyme a développé KYNAMRO Cornerstone<sup>SM</sup>, un programme de soutien pour les professionnels de santé, les patients et leurs familles. Ce dispositif offre les services suivants :

- Questionnaires de dossiers KYNAMRO Cornerstone dédiés.
- Éducation sur la maladie et le produit pour les professionnels de santé, les patients et leurs familles.
- Formation en personne sur les techniques d'injection, si nécessaire.
- Aide au remboursement, avec possibilité de soutien financier pour les frais à la charge des patients, sous réserve de certains critères.
- Coordination des expéditions et livraisons de KYNAMRO.

Les questionnaires de dossiers de KYNAMRO Cornerstone sont disponibles du lundi au vendredi, de 9 h 00 à 18 h 00, heure de New York. Pour plus d'informations sur KYNAMRO Cornerstone ou sur ses services de soutien, composez le 1-877-KYNAMRO (877-596-2676). Pour toute information complémentaire, visitez le site [www.KYNAMRO.com](http://www.KYNAMRO.com).

## **INFORMATION DE SECURITE IMPORTANTE**

### **MISE EN GARDE : RISQUE D'HÉPATOTOXICITÉ**

**KYNAMRO peut provoquer une élévation des taux de transaminases. Dans l'essai clinique consacré à KYNAMRO chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, 4 (12 %) des 34 patients traités par KYNAMRO, contre 0 % des 17 patients traités par placebo ont présenté au moins une élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) supérieure ou égale à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Aucune élévation concomitante cliniquement significative du taux total de bilirubine, du ratio normalisé international (INR) ou du temps de thromboplastine partielle (PTT) n'a été observée.**

**KYNAMRO augmente également le risque de stéatose hépatique (accumulation de graisse dans le foie), avec ou sans augmentation concomitante des transaminases. Dans les essais menés auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et d'hyperlipidémie, l'augmentation absolue médiane de la graisse hépatique, mesurée par imagerie par résonance magnétique (IRM), s'est établie à 10 % après 26 semaines de traitement, contre 0 % au départ. La stéatose hépatique est un facteur de risque d'hépatopathie avancée, y compris de stéato-hépatite et de cirrhose.**

**Il convient de mesurer les taux d'ALAT, d'ASAT, d'alkaline phosphatase et de bilirubine totale avant d'instaurer le traitement, puis de renouveler régulièrement le dosage des taux d'ALAT et d'ASAT conformément aux recommandations. Pendant le traitement, suspendre la dose de KYNAMRO si les taux d'ALAT ou d'ASAT sont supérieurs ou égaux à 3 fois la limite supérieure de la normale. Interrompre KYNAMRO en cas de toxicité hépatique cliniquement significative.**

**En raison du risque d'hépatotoxicité, KYNAMRO n'est disponible que dans le cadre d'un programme restreint faisant partie d'une stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques (REMS), appelée KYNAMRO REMS.**

### **AUTRES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Les patients sont invités à lire la notice de KYNAMRO avant de débiter le traitement et chaque fois qu'ils vont faire renouveler leur ordonnance. Cette notice peut en effet contenir de nouvelles informations. Ces informations ne remplacent en aucun cas les discussions avec un médecin sur une pathologie ou un traitement spécifique.

KYNAMRO peut causer des effets indésirables graves, dont des problèmes hépatiques. Le médecin doit être informé de tout problème hépatique, y compris s'ils se sont manifestés lors de la prise d'autres médicaments ou si l'un ou plusieurs des symptômes suivants survient pendant le traitement par KYNAMRO : nausées, vomissements, fièvre, perte d'appétit, fatigue (ou sensation de fatigue) inhabituelle, jaunissement du blanc des yeux ou de la peau, urine foncée, démangeaisons ou douleurs d'estomac.

L'alcool peut augmenter les concentrations de graisse hépatique et induire des lésions hépatiques ou exacerber les lésions existantes. Il est conseillé aux patients traités par KYNAMRO de ne pas consommer plus d'une boisson alcoolisée par jour.

L'utilisation de KYNAMRO en association avec d'autres médicaments connus pour présenter un risque d'hépatotoxicité doit se faire avec prudence.

KYNAMRO ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité. Les femmes qui débutent une grossesse pendant un traitement par KYNAMRO doivent prévenir leur médecin/professionnel de santé.

La sécurité d'emploi et l'efficacité chez l'enfant n'ont pas été établies.

KYNAMRO est déconseillé aux patients présentant une insuffisance rénale sévère, une protéinurie cliniquement significative ou sous dialyse.

La sécurité et l'efficacité de KYNAMRO en complément à la LDL-aphérèse n'ont pas été établies ; par conséquent, l'utilisation de KYNAMRO en association avec des LDL-aphéreses est déconseillée.

## **CONTRE-INDICATIONS**

KYNAMRO est contre-indiqué :

- Aux patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh B ou C) ou une hépatopathie évolutive, y compris une élévation persistante et inexplicée des transaminases sériques.
- Aux patients présentant une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

## **EFFETS SECONDAIRES FRÉQUENTS**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques consacrés à KYNAMRO ont été les suivants : réactions au point d'injection pour 84 % des patients traités par KYNAMRO, contre 33 % des patients traités par placebo. Les réactions au point d'injection les plus fréquentes se sont traduites par les symptômes suivants : érythème (59 %), douleurs (56 %), hématome (32 %), prurit (29 %), œdème (18 %) et modification de la pigmentation (17 %). Les réactions au point d'injection ne se sont pas produites à chaque injection mais ont entraîné l'arrêt du traitement chez 5 % des patients, selon les données groupées des essais de phase III.

Des symptômes pseudogrippaux, définis comme l'un ou plusieurs des symptômes suivants : infection de type grippe, pyrexie, frissons, myalgie, arthralgie, malaise ou fatigue se produisant dans les 2 jours suivant l'injection, ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par KYNAMRO (30 %) que par placebo (16 %) selon les données groupées des essais de phase III. Les symptômes pseudogrippaux n'ont pas été observés avec toutes les injections mais se sont soldés par l'arrêt du traitement chez 3 % des patients, selon les données groupées des essais de phase III.

**Se reporter au résumé des caractéristiques du produit pour plus d'informations sur les mises en garde et précautions d'emploi, la liste complète des effets indésirables et les mises en garde.**

## **A propos de KYNAMRO (mipomersen sodique, solution injectable)**

Premier de sa classe thérapeutique, KYNAMRO est un oligonucléotide inhibiteur de la synthèse de l'apolipoprotéine B-100 indiqué en complément d'un traitement hypolipémiant et d'un régime alimentaire pour réduire les taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (LDL-C), d'apolipoprotéine B (Apo B), de cholestérol total et de cholestérol à lipoprotéines non de haute densité (non HDL-C) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. KYNAMRO réduit le LDL-C en inhibant la formation de lipoprotéines athérogènes, les particules qui transportent le cholestérol dans le sang. Il agit en bloquant la production d'apolipoprotéine B (apo-B), la protéine constitutive de ces particules athérogènes et notamment du cholestérol LDL.

### **A propos de l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HoFH)**

L'hypercholestérolémie familiale homozygote est une maladie génétique caractérisée par des taux extrêmement élevés de cholestérol. Les personnes atteintes de cette maladie ont hérité de mutations génétiques qui limitent la capacité de l'organisme à éliminer le cholestérol. Il s'agit d'une maladie extrêmement rare qui ne touche, selon les estimations, qu'une personne sur un million. Comme pour toute maladie rare, sa prévalence exacte pourrait être sous-évaluée en raison de son sous-diagnostic et du manque de fiabilité des données. On estime aujourd'hui à 6 000 le nombre de personnes dans le monde souffrant de cette maladie. La littérature médicale comporte différents critères pour poser un diagnostic de HoFH. L'hypercholestérolémie familiale homozygote peut être diagnostiquée au moyen de paramètres cliniques ou génétiques et peut être suspectée lorsque le taux de LDL-C est inhabituellement élevé, c'est-à-dire lorsqu'il dépasse 500 mg/dL sans traitement ou 300 mg/dL sous traitement hypolipémiant. Puisqu'il s'agit d'une maladie génétique, il est important que tous les membres de la famille des personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale homozygote obtiennent un dosage de leur cholestérol, quel que soit leur âge.

### **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).

### **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 compte 28 médicaments en développement pour le traitement d'un large éventail de maladies et plus particulièrement des maladies cardiovasculaires et métaboliques, des maladies rares et graves et le cancer. Genzyme, partenaire d'Isis, commercialise KYNAMRO, l'un des principaux produits développés par Isis, aux États-Unis dans le traitement des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Genzyme a également présenté une demande d'autorisation de mise sur le marché pour KYNAMRO en Europe. 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](http://www.isispharm.com).

Isis Pharmaceuticals® est une marque déposée d'Isis Pharmaceuticals, Inc.

Genzyme®, KYNAMRO™ et KYNAMRO Cornerstone<sup>SM</sup> sont des marques déposées de Genzyme Corporation. Tous droits réservés.

### **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.

### **Déclarations prospectives Isis**

Ce communiqué de presse contient des déclarations prospectives concernant la collaboration entre Isis et Genzyme, une entreprise du Groupe Sanofi, ainsi que sur le développement, l'activité, le potentiel thérapeutique et commercial et la tolérance de KYNAMROTM dans le traitement de l'hypercholestérolémie. Toute déclaration décrivant les objectifs, attentes, projections financières ou autres, intentions ou convictions d'Isis, y compris la commercialisation anticipée de KYNAMROTM, 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 2011, qui a été déposé auprès de la SEC. Des copies du rapport annuel et d'autres documents sont disponibles auprès de l'entreprise.

---

#### **Contacts :**

##### **Sanofi Relations Presse**

Marisol Péron

Tél. : +33 (0) 1 53 77 46 46

E-mail : [mr@sanofi.com](mailto:mr@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

Tel: 617-768-6699

##### **Sanofi Relations Investisseurs**

Kristen Galfetti

Tel: +1 908 981 5560

E-mail: [Ingrid.Mitchell@genzyme.com](mailto:Ingrid.Mitchell@genzyme.com)

E-mail: [ir@sanofi.com](mailto:ir@sanofi.com)

**Relations Presse Isis:**

Amy Blackley, Ph.D.

760-603-2772 (presse)

E-mail: [ABlackley@isisph.com](mailto:ABlackley@isisph.com)

**Relations Investisseurs Isis**

D. Wade Walke, Ph.D.

760-603-2741(Investisseurs)

E-mail: [WWalke@isisph.com](mailto:WWalke@isisph.com)