



Publication des résultats d'ENGAGE, un essai clinique randomisé évaluant Cerdelga® (eliglustat) chez des patients naïfs de traitement atteints de la maladie de Gaucher de type 1, dans le *Journal of the American Medical Association*

- Le traitement par Cerdelga® (eliglustat) de Genzyme pendant neuf mois a permis d'obtenir une amélioration significative du volume de la rate et du foie, du taux d'hémoglobine et de la numération plaquettaire, comparativement au placebo -

Paris - Le 17 février 2015 - [Sanofi](#) et sa filiale [Genzyme](#) annoncent aujourd'hui la publication des résultats d'ENGAGE, l'étude d'enregistrement de Cerdelga® (eliglustat) menée auprès de patients naïfs de traitement atteints de la maladie de Gaucher de type 1, dans le numéro du 17 février 2015 du *Journal of the American Medical Association* ([lien vers l'article](#)).

L'étude ENGAGE est un essai d'enregistrement de phase 3 randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo et multinational ayant recruté 40 patients éligibles, naïfs de traitement, atteints de la maladie de Gaucher de type 1 et présentant une splénomégalie, ainsi qu'une thrombocytopénie et/ou une anémie à l'inclusion dans l'étude. La maladie de Gaucher est une maladie génétique due à un déficit en une enzyme lysosomale, la bêta-glucocérébrosidase, qui permet de dégrader le glucocérébroside (un glycolipide) dans les lysosomes. Ce déficit provoque le dépôt de lipides dans la moelle osseuse, les poumons, la rate, le foie et le cerveau et une augmentation du volume de la rate et du foie, ainsi que des anomalies des globules rouges et blancs et des atteintes osseuses. Les critères d'évaluation retenus dans le cadre de cette étude mesuraient spécifiquement les changements intervenus dans ces différents symptômes.

Les patients ont été stratifiés en fonction du volume de leur rate au départ et randomisés selon un plan 1/1 vers le groupe Cerdelga (50 ou 100 mg deux fois par jour) ou vers le groupe placebo pendant neuf mois, suivi de l'évaluation de l'amélioration des manifestations de la maladie.

« Ces résultats sont très encourageants et révèlent qu'il s'agit d'une option thérapeutique orale sûre et efficace pour les patients atteints de la maladie de Gaucher », a indiqué le Docteur Pramod Mistry, Ph.D., FRCP, Professeur de pédiatrie et de médecine interne à la Faculté de médecine de l'Université Yale et auteur principal de cette étude.

Le critère d'évaluation principal de l'étude a démontré :

- Une réduction statistiquement significative de 28% en moyenne du volume de la rate par rapport au départ chez les patients traités par Cerdelga, comparativement à une augmentation moyenne de 2 % chez les patients traités par placebo, pour une différence absolue de 30 % (P inférieur à 0,0001)

Les résultats des critères d'évaluation secondaires ont également été statistiquement significatifs :



- Les concentrations d'hémoglobine ont augmenté par rapport au départ d'une différence absolue de 1,2 g/dl, comparativement au placebo ($p=0,006$)
- Le volume du foie a diminué par rapport au départ d'une différence absolue de 6,6 % comparativement au placebo ($p=0,0072$)
- Les concentrations de plaquettes ont augmenté par rapport au départ d'une différence absolue de 41 % comparativement au placebo (p inférieur à 0,0001)

Aucun effet secondaire grave n'a été observé dans l'un ou l'autre groupe de traitement. Tous les effets indésirables signalés au cours de la période de l'analyse primaire de l'étude ENGAGE ont été légers ou modérés et incluaient ce qui suit : arthralgie, céphalées, migraine, flatulences, nausées et douleurs oropharyngées (tous à une fréquence supérieure à 10 % chez les patients traités par Cerdelga et de manière plus fréquente que chez ceux traités par placebo). Un patient a abandonné l'étude pour une raison non liée au traitement. À la fin de la période de neuf mois, les patients qui avaient été traités par placebo ont été affectés au groupe Cerdelga.

Genzyme a développé Cerdelga, la première petite molécule administrée par voie orale indiquée en première ligne, pour offrir une nouvelle option thérapeutique aux personnes atteintes de la maladie de Gaucher de type 1 et élargir l'éventail des traitements disponibles pour cette maladie génétique rare. Cerdelga est un nouvel analogue du glucosylcéramide qui a été conçu pour inhiber partiellement l'enzyme glucosylcéramide synthase et réduire la production du glucosylcéramide, substance qui s'accumule dans les cellules et les tissus des personnes atteintes de la maladie de Gaucher. Chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1, la bêta-glucocérébrosidase conserve une activité résiduelle ; Cerdelga vise à ralentir la formation des lipides pour équilibrer l'aptitude des cellules à les éliminer.

« Nous avons mis au point le premier traitement au monde contre la maladie de Gaucher il y a plus de 20 ans et nous nous engageons depuis à faire avancer la recherche sur les traitements de cette maladie », a expliqué le Docteur Richard Peters, Ph.D., Responsable par intérim de la Division Maladies Rares de Genzyme. « Nous sommes fermement engagés à explorer de nouvelles options thérapeutiques efficaces, comme un traitement par voie orale, afin de procurer des bénéfices aux patients et de répondre à leurs besoins non satisfaits. »

A propos de la maladie de Gaucher

La maladie de Gaucher est une maladie génétique qui touche moins de 10 000 personnes dans le monde. Elle se caractérise par un déficit en glucocérébrosidase (ou bêta-glucosidase), une enzyme qui clive une certaine catégorie de molécules lipidiques. En conséquence, les cellules gorgées de lipides (appelées cellules de Gaucher) s'accumulent dans différentes parties du corps, principalement dans la rate, le foie et la moelle osseuse. Cette accumulation de cellules de Gaucher peut entraîner une augmentation du volume de la rate et du foie, une anémie, des saignements et des hématomes, des anomalies osseuses et un certain nombre d'autres signes et symptômes. La forme la plus courante de la maladie de Gaucher, celle de type 1, n'affecte généralement pas le cerveau.

A propos de Cerdelga®

Cerdelga (eliglustat), nouvel analogue du glucosylcéramide administré par voie orale, a été conçu pour inhiber partiellement l'enzyme glucosylcéramide synthase et réduire la production du glucosylcéramide, substance qui s'accumule dans les cellules et les tissus des personnes atteintes de la maladie de Gaucher. Le concept a été développé à l'origine par feu le docteur Norman Radin de l'Université du Michigan. Suite à un vaste programme couvrant la recherche préclinique et les premières phases de recherche clinique, la molécule, développée avec le docteur James A. Shayman, également de l'Université du Michigan, a montré une spécificité pour la glucosylcéramide synthase. Après un programme de recherche préclinique et clinique approfondi, Cerdelga a fait l'objet du plus vaste programme d'études cliniques de phase 3 jamais réalisé dans la maladie de Gaucher, avec environ 400 patients traités dans 30 pays.



Le 19 août 2014, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé Cerdelga® (eliglustat) gélules, le seul traitement oral de première ligne pour certains adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1. L'approbation de la FDA a reposé sur les données d'efficacité de deux études de phase 3 consacrées à Cerdelga® : une menée chez des patients naïfs de traitement (ENGAGE) et l'autre chez des patients antérieurement traités par d'autres enzymothérapies de substitution approuvées (ENCORE). Le dossier d'enregistrement comportait également les données d'efficacité de l'étude de phase 2 de Cerdelga® d'une durée de quatre ans. Le 19 janvier 2015, la Commission européenne (CE) a également accordé une autorisation de mise sur le marché à Cerdelga.

INFORMATIONS IMPORTANTES SUR LA SECURITE D'EMPLOI

Indications et mode d'administration

Cerdelga® (eliglustat), gélule, est indiqué pour le traitement à long terme des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (MG1), métaboliseurs lents (ML), métaboliseurs intermédiaires (MI) ou métaboliseurs rapides (MR) du cytochrome 2D6 (CYP2D6), conformément aux résultats d'un test approuvé par la FDA. Les patients qui appartiennent à la catégorie des métaboliseurs ultrarapides peuvent ne pas atteindre les concentrations plasmatiques adéquates de Cerdelga® pour obtenir un effet thérapeutique. Aucune dose spécifique ne peut être recommandée aux patients dont le génotype CYP2D6 ne peut être déterminé (métaboliseurs indéterminés).

Précautions d'emploi

Cerdelga® est contre-indiqué aux patients suivants en raison du risque d'augmentation significative des concentrations plasmatiques de Cerdelga® pouvant entraîner un allongement des intervalles PR, QTc et (ou) QRS et provoquer des arythmies cardiaques : métaboliseurs rapides et intermédiaires prenant un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6 en association avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A et métaboliseurs intermédiaires ou lents prenant un puissant inhibiteur du CYP3A.

Les inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A peuvent sensiblement augmenter l'exposition à Cerdelga®; des ajustements de dose peuvent être nécessaires selon la catégorie de métaboliseurs. Se reporter à la rubrique 7 du RCP pour plus de détails et d'autres informations sur les interactions possibles avec d'autres médicaments.

Dans la mesure où Cerdelga® peut provoquer un allongement des intervalles à l'ECG à des concentrations plasmatiques sensiblement élevées, son utilisation est déconseillée aux patients qui présentent une maladie cardiaque, un syndrome du QT long ou qui prennent des antiarythmiques de classes IA et III.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) de CERDELGA sont les suivants : fatigue, céphalées, nausées, diarrhée, dorsalgie, douleurs dans les extrémités et dans la partie supérieure de l'abdomen.

L'administration de Cerdelga® pendant la grossesse n'est conseillée que si les bénéfices potentiels du médicament justifient le risque correspondant ; d'après les données obtenues sur l'animal, Cerdelga® peut être toxique pour le fœtus. Il convient d'arrêter la prise du médicament ou l'allaitement, selon l'importance du médicament pour la mère. Cerdelga® est déconseillé aux patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère ou une insuffisance hépatique.

Pour signaler TOUTE SUSPICION D'EFFETS INDÉSIRABLES, s'adresser à Genzyme Corporation au (1 800 745 4447) ou à la FDA au 1-800-FDA-1088 ou www.fda.gov/medwatch.

Prière de se reporter au Résumé des caractéristiques du produit ainsi qu'au Guide destiné aux patients pour d'autres informations importantes sur la sécurité d'emploi de ce médicament.



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.

Genzyme® et Cerdelga® sont des marques déposées de Genzyme Corporation. Tous droits réservés.

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 telles que définies dans le « Private Securities Litigation Reform Act » de 1995. 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 moyens 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 (0)1 53 77 46 46
mr@sanofi.com

Relations Investisseurs

Sébastien Martel
Tél.: +33 (0)1 53 77 45 45
ir@sanofi.com

Relations Presse Genzyme

Lori Gorski
+1 (617) 768-9344
Lori.Gorski@genzyme.com