



Sanofi annonce les résultats positifs de Phase 3 de l'association expérimentale à dose fixe d'insuline glargine et de lixisénatide

- Les deux études pivots ont démontré une réduction supérieure du taux d'HbA1C comparativement soit à l'insuline glargine, soit à lixisénatide administrés seuls -

Paris, France – Le 12 juin 2016 - [Sanofi](#) annonce aujourd'hui la présentation des résultats des essais cliniques pivots de Phase 3 LixiLan-O et LixiLan-L consacrés à l'association expérimentale à dose fixe titrable d'insuline glargine basale 100 unités/ml et de lixisénatide (un agoniste des récepteurs GLP-1) chez des adultes atteints de diabète de type 2. Les deux études ont atteint leurs critères d'évaluation principaux et démontré une réduction statistiquement supérieure du taux d'HbA1c (glycémie moyenne des trois derniers mois) avec l'association à dose fixe titrable par rapport aux agents comparateurs (respectivement lixisénatide et insuline glargine 100 unités/ml). Les événements indésirables les plus fréquents ont été des nausées, des vomissements et de la diarrhée.

Les résultats complets ont été présentés le 12 juin aux 76^{èmes} Séances scientifiques de l'American Diabetes Association à la Nouvelle-Orléans (Louisiane). Les premiers résultats de ces études avaient déjà été annoncés au 3^{ème} trimestre de 2015.

« Ces études illustrent l'engagement de Sanofi en faveur d'approches innovantes pour répondre aux besoins des patients diabétiques à toutes les étapes du parcours de leur maladie », a expliqué le Dr Jorge Insuasty, Senior Vice-Président, Responsable Global, Développement de Sanofi. « Nous sommes impatients de poursuivre notre collaboration avec la FDA et l'EMA pour parachever l'examen de nos demandes d'approbation et de connaître les décisions de ces deux organismes. »

Les résultats des études LixiLan-O et LixiLan-L ont été versés aux dossiers des demandes d'approbation réglementaires présentées à la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et à l'Agence européenne des médicaments (EMA). Les décisions de ces deux organismes sont attendues en août 2016 (pour la FDA) et au 1^{er} trimestre de 2017 (pour l'EMA).

Deux abstracts seront présentés aux séances scientifiques :

- **Clinical Impact of Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine/Lixisenatide vs Each Component Alone in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: LixiLan-O Trial / Impact clinique de l'association à dose fixe titrable d'insuline glargine/lixisénatide comparativement à l'un ou l'autre de ces médicaments administrés seuls dans le traitement du diabète de type 2 inadéquatement contrôlé par des agents oraux : essai LixiLan-O (NCT02058147)** (Rosenstock, J et al. Présentation orale 186-O, 76^{èmes} Séances scientifiques de l'American Diabetes Association, Nouvelle-Orléans, Louisiane, à 8 h 45 le 12 juin 2016).
- **Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed-Ratio Combination Versus Insulin Glargine in Patients with T2DM: the LixiLan-L Trial / Efficacité et sécurité de l'association à dose fixe d'insuline glargine/lixisénatide comparativement à l'insuline glargine chez des patients atteints de diabète de type 2 : essai LixiLan-L (NCT02058160)** (Aroda, V et al. Présentation orale 238-O, 76^{èmes} Séances scientifiques de l'American Diabetes Association, Nouvelle-Orléans, Louisiane, à 14 h 30 le 12 juin 2016.).



Le nom de marque de l'association à dose fixe titrable est actuellement à l'examen. Aucun organisme de réglementation n'a encore évalué ses profils de sécurité et d'efficacité.

Résultats des analyses

LixiLan-O

LixiLan-O a évalué l'efficacité et la sécurité de l'association à dose fixe titrable d'insuline glargine 100 unités/ml et de lixisénatide en une prise par jour, comparativement à un traitement soit par lixisénatide soit par insuline glargine 100 unités/ml seulement pendant une durée de 30 semaines chez 1 170 patients dont le diabète de type 2 n'était pas adéquatement contrôlé sous metformine seulement ou sous metformine associée à un deuxième antidiabétique oral. Le traitement par metformine, le cas échéant, a été maintenu pendant toute la durée de l'étude, tandis que le traitement par d'autres agents oraux a été suspendu.

Après 30 semaines, l'association à dose fixe titrable a permis d'obtenir des réductions significativement supérieures du taux d'HbA1c par rapport au taux de départ (8,1 %) comparativement soit à l'insuline glargine 100 unités/ml, soit à lixisénatide (respectivement -1,6 %, -1,3 %, -0,9 % ; $p < 0,0001$) et d'atteindre un taux moyen d'HbA1c de respectivement 6,5 %, 6,8 % et 7,3 %. Un plus grand nombre de sujets ont atteint un taux cible d'HbA1c inférieur à 7 % avec l'association à dose fixe titrable (74 %), comparativement à ceux traités par insuline glargine 100 unités/ml (59 %) ou par lixisénatide (33 %). Le poids moyen des sujets traités par insuline glargine 100 unités/ml a augmenté (+1,1kg), tandis qu'il a diminué chez ceux traités par l'association à dose fixe titrable (-0,3 kg ; différence 1,4 kg, $p < 0,0001$) et par lixisénatide (-2,3kg).

Les cas confirmés d'hypoglycémie symptomatique (≤ 70 mg/dl) ont été similaires dans le groupe traité par l'association à dose fixe titrable (25,6 % des patients ; 1,44 événement/année) et par insuline glargine 100 unités/ml (23,6 % des patients ; 1,22 événement/année), mais ils ont été inférieurs dans le groupe traité par lixisénatide (6,4 % des patients ; 0,34 événement/année). Dans le groupe traité par l'association à dose fixe titrable, 9,6 % des participants ont présenté des nausées et 3,2 % des vomissements ; dans le groupe traité par insuline glargine 100 unités/ml, 3,6 % des participants ont présenté des nausées et 1,5 % des vomissements et dans le groupe traité par lixisénatide, 24,0 % des participants ont présenté des nausées et 6,4 % des vomissements.

LixiLan-L

LixiLan-L a évalué l'efficacité et la sécurité de l'association à dose fixe titrable d'insuline glargine 100 unités/ml et de lixisénatide comparativement à un traitement par insuline glargine 100 unités/ml pendant 30 semaines, chez 736 patients dont le diabète de type 2 n'était pas adéquatement contrôlé sous insuline basale, en monothérapie ou en association avec un ou deux antidiabétiques oraux au moment de la sélection dans l'étude. Le traitement par metformine, le cas échéant, a été maintenu pendant toute la durée de l'étude, tandis que le traitement par d'autres agents oraux a été suspendu.

Après 30 semaines, l'association à dose fixe titrable a permis d'obtenir des réductions significativement supérieures du taux d'HbA1c par rapport au taux de départ (8,1 %) comparativement à l'insuline glargine 100 unités/ml (-1,1 % contre -0,6 % ; $p < 0,0001$) et d'atteindre un taux moyen d'HbA1c de respectivement 6,9 % et 7,5 %. Un plus grand nombre de sujets ont atteint un taux cible d'HbA1c inférieur à 7 % avec l'association à dose fixe titrable (55 %), comparativement à ceux traités par insuline glargine 100 unités/ml (30 % ; $p < 0,0001$). Le poids moyen des patients traités par insuline glargine 100 unités/ml a augmenté (+0,7 kg), tandis qu'il a diminué chez ceux traités par l'association à dose fixe titrable (-0,7 kg ; différence 1,4 kg, $p < 0,0001$).

Les cas confirmés d'hypoglycémie symptomatique (≤ 70 mg/dl) ont été similaires dans le groupe traité par l'association à dose fixe titrable (40 % des patients ; 3,0 événements/année) et insuline glargine 100 unités/ml (42,5 % des patients ; 4,2 événements/année). Avec l'association à dose fixe titrable, 10,2 % des patients ont présenté des nausées et 3,6 % des vomissements, tandis qu'avec



l'insuline glargine 100 unités/ml, 0,5 % des participants ont présenté des nausées et 0,5 % des vomissements.

Qu'est-ce que Lantus® (insuline glargine, solution injectable) 100 unités/ml ?

Lantus est une insuline à durée d'action prolongée soumise à prescription médicale et indiquée dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte et du diabète de type 1 de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant (à partir de 6 ans).

- Lantus n'est pas indiqué dans le traitement de l'acidocétose diabétique.

Informations importantes sur la sécurité d'emploi de Lantus (insuline glargine, solution injectable) 100 unités/ml

Ne pas prendre Lantus pendant un épisode d'hypoglycémie ou en cas d'hypersensibilité à l'insuline ou à l'un des excipients utilisés dans sa fabrication.

Ne pas partager les aiguilles, stylos à insuline ou seringues avec d'autres. Ne PAS réutiliser les aiguilles.

Avant de commencer à prendre Lantus, il est important de signaler tout problème médical à votre médecin, y compris si vous présentez des problèmes hépatiques ou rénaux, si vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir ou si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter.

La prise d'insuline avec certains médicaments du nom de thiazolidinédiones peut provoquer une insuffisance cardiaque, même chez les patients qui n'ont jamais présenté d'insuffisance cardiaque ou d'autres problèmes cardiovasculaires. En cas d'antécédents d'insuffisance cardiaque, la prise de thiazolidinédiones en association avec Lantus peut aggraver les symptômes. Le traitement par thiazolidinédiones et Lantus pourra devoir être modifié ou arrêté par votre médecin en cas d'insuffisance cardiaque ou d'aggravation des symptômes correspondants. Informez votre médecin si vos symptômes s'aggravent ou si vous présentez des signes d'insuffisance cardiaque, tels que :

- Essoufflement inhabituel
- Prise de poids rapide
- Gonflement des chevilles ou des pieds

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments non soumis à prescription médicale, des vitamines et des suppléments, de même que des suppléments à base d'herbes médicinales.

Une injection quotidienne de Lantus, au même moment de la journée, est nécessaire. Tout traitement par insuline, y compris par Lantus, nécessite une mesure quotidienne de la glycémie. Ne pas apporter de changements à la dose ou au type d'insuline sans en parler au préalable avec un médecin. Tout changement de type d'insuline ou de marque d'insuline doit se faire sous strict contrôle médical.

Il NE FAUT ni mélanger Lantus à une autre insuline, ni la diluer. Un mélange ou une dilution risquerait en effet de modifier le profil d'action et d'empêcher le contrôle de la glycémie, ce qui peut être grave. Lantus doit être utilisée seulement si la solution est claire, incolore, sans particules solides visibles. Vous devez toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection pour éviter les erreurs entre Lantus et d'autres insulines.

Il est préférable de s'abstenir de conduire et d'utiliser des machines pendant le traitement par Lantus tant que ses effets ne sont pas connus. Il est également préférable de ne pas boire d'alcool ni de prendre des médicaments qui contiennent de l'alcool.



Les effets secondaires les plus fréquents de l'insuline, y compris de Lantus[®], sont les épisodes d'hypoglycémie, qui peuvent être graves. L'hypoglycémie peut être dommageable pour le cœur et le cerveau. Les symptômes de l'hypoglycémie grave peuvent inclure des tremblements, des sueurs, une accélération du rythme cardiaque et une vision trouble.

Lantus peut provoquer des effets secondaires graves pouvant occasionner le décès, comme des réactions allergiques sévères. Consultez immédiatement un médecin en cas :

- D'éruption cutanée sur l'ensemble du corps
- De difficulté respiratoire
- D'accélération de la fréquence cardiaque
- De sueurs
- D'œdème du visage, de la langue ou de la gorge
- D'essoufflement
- De somnolence extrême, de vertige ou de confusion

Les autres effets secondaires possibles peuvent inclure un œdème, une prise de poids, une baisse des concentrations de potassium, des réactions au point d'injection, y compris une lipodystrophie au site d'administration, et des réactions allergiques.

Prière de se reporter à la notice complète de Lantus ou consulter le site www.Lantus.com.

A propos de lixisénatide

Lixisénatide est un agoniste des récepteurs du GLP-1 (« glucagon-like peptide-1 ») prandial en une prise par jour indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de diabète de type 2. Le GLP-1 est un peptide naturel libéré dans les minutes qui suivent la prise de nourriture. Il est connu pour supprimer la sécrétion de glucagon dans les cellules alpha pancréatiques et stimuler la production d'insuline dans les cellules bêta pancréatiques.

Lixisénatide a été développé sous licence de Zealand Pharma A/S (NASDAQ OMX Copenhague : ZEAL), www.zealandpharma.com, et a été approuvé en Europe en 2013 dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 2 pour le contrôle de la glycémie en association avec des hypoglycémifiants oraux et/ou une insuline basale lorsque ces médicaments, combinés à un régime alimentaire et à un programme d'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. Lixisénatide est actuellement approuvé dans plus de 60 pays dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 2, et a été lancé sur le marché de plusieurs pays européens ainsi qu'au Japon, au Brésil, au Mexique et dans d'autres pays. Lixisénatide est un médicament expérimental aux Etats-Unis.

A propos de Sanofi Diabète et Cardiovasculaire

Le diabète et les maladies cardiovasculaires affectent des millions de personnes dans le monde et, pour nombre d'entre elles, de manière souvent concomitante. S'appuyant sur l'évolution de son portefeuille, son histoire et son savoir-faire, Sanofi a mis en place une entité dédiée au développement de médicaments et de solutions intégrées innovants à forte valeur ajoutée dans ces domaines thérapeutiques. Le Groupe s'engage à déployer une méthode collaborative fondée sur des alliances stratégiques avec des associations de professionnels de santé et de patients, des institutions de recherche et des leaders du secteur de la santé et d'autres secteurs d'activité dans le but de faire progresser les connaissances scientifiques, de promouvoir la convergence de la science et de la technologie et de contribuer à l'amélioration des résultats de santé et à l'évolution des modalités de prise en charge thérapeutique.

A propos de Sanofi

Sanofi, l'un des leaders mondiaux de la santé, s'engage dans la recherche, le développement et la commercialisation de solutions thérapeutiques centrées sur les besoins des patients. Sanofi est organisé en cinq entités globales : Diabète et Cardiovasculaire, Médecine générale et Marchés émergents, Sanofi Genzyme, Sanofi Pasteur et Merial. Sanofi est coté à Paris (EURONEXT: [SAN](http://www.sanofi.com)) et à New York (NYSE: [SNY](http://www.sanofi.com)).



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, l'évolution des cours de change et des taux d'intérêt, l'impact des initiatives de maîtrise des coûts 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 2015 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 2015 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 Diabète Globale

Phil McNamara

Tél.: +1-908-981-5497

philip.mcnamara@sanofi.com

Relations Investisseurs

George Grofik

Tél.: +33 (0)1 53 77 45 45

ir@sanofi.com

Communication Diabète Etats-Unis

Susan Brooks

Tél : 908-981-6566

susan.brooks@sanofi.com

Communication Groupe

Mai Tran

Tél.: +33 (0) 1.53.77.49.86

mai.tran@sanofi.com