



## **Sanofi Genzyme et Anylam présentent les résultats positifs de l'étude de prolongation de phase 2 en ouvert portant sur le fitusiran, un agent thérapeutique expérimental ARNi, chez des patients atteints d'hémophilie A et B avec ou sans inhibiteurs**

- Après un traitement de jusqu'à 20 mois, le profil de sécurité et de tolérance du fitusiran reste encourageant –*
- Selon une analyse exploratoire post-hoc, l'administration mensuelle de fitusiran par voie sous-cutanée a permis d'obtenir un taux de saignement annualisé médian de un pour l'ensemble des patients et de zéro pour les patients avec inhibiteurs –*
- Publication dans le New England Journal of Medicine des résultats cliniques de phase 1 du fitusiran chez des patients atteints d'hémophilie A et B sans inhibiteurs –*
- La direction d'Anylam présentera ces nouvelles données cliniques dans le cadre d'une téléconférence le lundi 10 juillet à 11 h 30 ET –*

**Paris (France) et Cambridge (Massachusetts) - Le 10 juillet 2017 - [Sanofi Genzyme](#), l'Entité globale Médecine de Spécialités de [Sanofi](#), et [Anylam Pharmaceuticals, Inc.](#), une entreprise de premier plan spécialisée dans les agents thérapeutiques ARNi, annoncent aujourd'hui de nouveaux résultats positifs tirés de l'étude de prolongation de phase 2 en ouvert, en cours, qu'elles ont consacré au fitusiran chez des patients atteints d'hémophilie A et B, avec ou sans inhibiteurs (N=33). Ces résultats ont été présentés aujourd'hui dans le cadre d'une communication orale au congrès 2017 de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), qui se tient à Berlin du 8 au 13 juillet 2017. Le fitusiran est un agent thérapeutique expérimental fondé sur l'interférence ARN (ou ARNi) qui cible l'antithrombine (AT) pour le traitement des patients atteints d'hémophilie A et B et permet d'abaisser les concentrations d'AT et de promouvoir une production suffisante de thrombine grâce à l'activation de la cascade de coagulation afin de restaurer l'hémostase et d'empêcher les hémorragies. Les deux entreprises ont annoncé que les résultats de l'essai clinique de phase 1 ayant démontré un profil de sécurité et de tolérance préliminaire encourageant et des données initiales démontrant que l'administration mensuelle de fitusiran par voie sous-cutanée permet d'abaisser les concentrations d'AT et d'augmenter la production de thrombine chez les patients atteints d'hémophilie A et B sans inhibiteurs, ont été publiés en ligne aujourd'hui et apparaîtront dans le numéro imprimé du 7 septembre 2017 du *New England Journal of Medicine* (NEJM).**

Les résultats cliniques actualisés de l'étude de prolongation de phase 2 en ouvert consacrée au fitusiran montrent que le profil de sécurité et de tolérance du fitusiran reste encourageant, sans

événements thromboemboliques, y compris en cas de co-administration de facteurs de remplacement ou d'agents permettant de court-circuiter l'anomalie dans la cascade de coagulation. La majorité des événements indésirables ont été d'une gravité légère ou modérée et les plus fréquents d'entre eux ont été de légères réactions transitoires au site d'injection. Par ailleurs, l'administration mensuelle de fitusiran par voie sous-cutanée a permis d'obtenir une baisse de l'AT, d'augmenter la production de thrombine et, d'après les résultats d'une analyse exploratoire post-hoc, d'obtenir une réduction du taux de saignement annualisé médian chez les patients avec ou sans inhibiteurs. Sur la base de ces résultats, Sanofi et Alnylam ont annoncé la semaine dernière le lancement d'un programme de phase 3 dénommé ATLAS consacré au fitusiran chez des patients atteints d'hémophilie A et B avec ou sans inhibiteurs.

*« Chez certains patients, le traitement par fitusiran a duré jusqu'à 20 mois et les résultats des études cliniques que nous avons présentés au congrès de l'ISTH aujourd'hui sont encourageants et suffisamment prometteurs pour justifier la poursuite de son développement clinique », a déclaré Akin Akinc, Ph.D., Vice-Président d'Alnylam et Directeur Général Fitusiran. « Nous avons annoncé la semaine dernière le lancement de notre programme de phase 3 ATLAS qui permettra d'évaluer la tolérance et l'efficacité du fitusiran et dont nous devrions obtenir les résultats préliminaires dans le courant du deuxième semestre de 2019. »*

*« Avec le traitement mensuel par voie sous-cutanée, nous avons obtenu des résultats de sécurité et de tolérance encourageants et un faible taux de saignement annualisé médian. Ces résultats illustrent le potentiel du fitusiran de devenir un traitement différencié et innovant pour les patients atteints d'hémophilie », a déclaré le docteur Baisong Mei, Ph.D., Chef de Projet Senior Global de Sanofi, Portefeuille Alnylam. « Nous allons désormais nous concentrer sur notre programme de phase 3 ATLAS, qui comporte un ensemble complet d'études centrées sur les besoins non satisfaits des patients atteints d'hémophilie A et B avec ou sans inhibiteurs et qui, si ses résultats sont positifs, justifiera la soumission de demandes d'approbation à l'échelle mondiale pour le fitusiran. »*

L'étude de prolongation de phase 2 en ouvert actuellement consacrée au fitusiran inclut des patients (N=33) atteints d'hémophilie A (N=27) et d'hémophilie B (N=6). Quatorze patients présentent une hémophilie avec inhibiteurs, dont un seul une hémophilie B. Le fitusiran est administré une fois par mois par voie sous-cutanée à une dose fixe de faible volume (moins de 1 ml) de 50 mg (N=13) ou 80 mg (N=20). Tous les résultats datent du 15 juin 2017.

Chez certains patients, le traitement prévu dans le cadre de l'étude de prolongation de phase 2 a duré jusqu'à 20 mois et la durée médiane de leur participation s'est établie à 11 mois. La majorité des événements indésirables ont été d'une gravité légère ou modérée et les plus fréquents, non biologiques, ont pris la forme de réactions légères et transitoires au site d'injection (18 % des patients). Un patient a mis un terme à sa participation à l'étude suite à l'élévation asymptomatique de son taux d'alanine aminotransférase (ALAT). Ce patient présentait une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC). Des événements indésirables graves qui pourraient être liés au médicament ont été rapportés chez deux patients : élévation asymptomatique du taux d'ALAT chez un patient porteur d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C, conformément à ce qui est indiqué ci-dessus, et convulsions avec confusion chez un patient ayant des antécédents de convulsions. Des augmentations asymptomatiques du taux d'ALAT supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), sans élévation concurrente du taux de bilirubine supérieure à 2 fois la LSN, ont été observées chez 11 patients, tous positifs pour les anticorps anti-hépatite C. En l'état actuel du suivi, toutes les élévations du taux d'ALAT ont été résolues (N=10) ou sont en passe de l'être (N=1). Aucun événement thromboembolique et aucun signe biologique de formation

pathologique de caillot ou de développement d'anticorps dirigés contre le médicament n'ont été signalés.

S'agissant des résultats concernant l'activité clinique du médicament, le traitement par fitusiran a permis d'obtenir une réduction d'environ 80 % de l'AT avec des augmentations correspondantes de la production de thrombine. Les augmentations de la production de thrombine sont restées dans l'extrémité inférieure de la fourchette de valeurs observées chez des volontaires sains normaux. D'après l'analyse exploratoire post-hoc des événements hémorragiques, un taux de saignement annualisé médian de un (écart interquartile [EI] : 0-3) a été obtenu chez l'ensemble des patients (N=33) et un taux de saignement annualisé médian de zéro (EI : 0-3) chez un sous-ensemble de patients avec inhibiteurs (N=14), ce qui va dans le sens des valeurs médianes préalables à l'étude qui s'établissaient à 20 (EI : 4-36) chez l'ensemble des patients et à 38 (EI : 20-48) chez les patients avec inhibiteurs. Une forte proportion de patients (16 sur 33 ; 48 %) n'a pas présenté de saignement pendant la période d'observation et la plupart d'entre eux (22 sur 33 ; 67 %) n'ont présenté aucun saignement spontané. Tous les événements hémorragiques intercurrents ont été pris en charge avec succès au moyen d'un facteur de remplacement (facteur recombinant VIII ou facteur recombinant IX) ou d'agents permettant de court-circuiter l'anomalie dans la cascade de coagulation (facteur recombinant VIIa ou concentré de complexe de prothrombine activée)

Conformément à ce qui est indiqué ci-dessus, Sanofi et Alnylam ont également annoncé aujourd'hui la publication en ligne d'un article intitulé « *Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy* » sur le site du [New England Journal of Medicine](#). Alnylam et ses collaborateurs, y compris l'auteur de l'article et investigateur principal de l'étude, le Dr John Pasi, Ph.D., Professeur spécialiste de l'hémostase et de la thrombose et Directeur clinicien spécialiste des hémophilies au Royal London Hospital du Barts Health NHS Trust et à la Faculté de médecine et de médecine dentaire de l'Université de Londres au Royaume-Uni, ont présenté les résultats des parties A à C de l'étude de phase 1 multicentrique, internationale, en ouvert, d'escalade de dose (multiple et unique) chez des volontaires sains et des patients atteints d'hémophilie A et B sans inhibiteurs. Il s'agit de la première publication des résultats préliminaires de sécurité et de tolérance du fitusiran et des données sur son activité clinique chez des patients atteints d'hémophilie A et B.

*« La prise en charge actuelle de l'hémophilie repose sur des traitements par facteur de remplacement qui nécessitent des perfusions intraveineuses fréquentes pour maintenir des concentrations minimales adéquates de facteur de remplacement. Les personnes atteintes de cette maladie continuent de présenter des besoins non satisfaits importants », a déclaré John Pasi. « Les résultats de notre étude clinique de phase 1 publiés dans le New England Journal of Medicine justifient la poursuite du programme de développement clinique du fitusiran. »*

Pour prendre connaissance des résultats cliniques du fitusiran décrits dans ce communiqué de presse, prière de consulter le site [www.alnylam.com/capella](http://www.alnylam.com/capella).

### **Informations sur la téléconférence**

La direction tiendra une téléconférence sur ces résultats le lundi 10 juillet 2017 à 11 h 30 ET. Une présentation de diapositives, accessible à la page réservée aux investisseurs du site Web d'Alnylam ([www.alnylam.com](http://www.alnylam.com)), accompagnera cette téléconférence. La téléconférence sera accessible au 877-312-7507 (aux États-Unis) ou au 631-813-4828 (depuis l'étranger), cinq minutes avant son début, avec l'identifiant 50998303. Une rediffusion audio sera accessible à compter de 14 h 30 ET le 10 juillet 2017 aux numéros suivants : 855-859-2056 (aux États-Unis) ou 404-537-3406 (depuis l'étranger) avec l'identifiant 50998303.

## À 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 Santé Grand Public. Sanofi est coté à Paris (EURONEXT: SAN) et à New York (NYSE: SNY).

Sanofi Genzyme se spécialise dans le développement de médicaments de spécialité pour des maladies invalidantes, souvent difficiles à diagnostiquer et à traiter, afin d'apporter de l'espoir aux patients et à leurs familles. Plus d'informations sur [www.sanofigenzyme.com](http://www.sanofigenzyme.com).

## À propos d'Alnylam Pharmaceuticals

Alnylam (Nasdaq: ALNY) est la première entreprise à appliquer la technique de l'ARNi au développement d'une nouvelle classe de médicaments innovants ayant le potentiel de transformer la vie des patients disposant d'options thérapeutiques limitées ou inadéquates. Fondés sur des recherches couronnées par un Prix Nobel de physiologie ou de médecine, les agents thérapeutiques ARNi représentent une puissante approche thérapeutique, validée sur le plan clinique, pour lutter contre un grand nombre de maladies invalidantes. Fondée en 2002, Alnylam nourrit une vision audacieuse de la recherche scientifique et s'appuie sur une plateforme de recherche et développement robuste et un vaste portefeuille de médicaments expérimentaux, dont trois ont atteint ou sont sur le point d'atteindre le stade de développement avancé en 2017. Alnylam poursuit sa stratégie « Alnylam 2020 », qui consiste à bâtir une entreprise biopharmaceutique dotée d'un portefeuille de plusieurs produits en développement et médicaments commercialisés fondés sur l'ARNi. Pour plus d'informations sur ses collaborateurs, ses recherches et son portefeuille, prière de visiter [www.alnylam.com](http://www.alnylam.com) ou sur son fil Twitter à @Alnylam.

### **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 concernant la mise sur le marché et autre potentiel de ce produit, ou concernant les recettes futures envisagées pour ce produit. Ces déclarations prospectives peuvent souvent être identifiées par les mots « s'attendre à », « anticiper », « croire », « avoir l'intention de », « estimer », « planifier » ou « espérer », 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 actions et contretemps réglementaires inattendus, ou généralement des réglementations étatiques, qui peuvent affecter la disponibilité ou le potentiel commercial de ce produit, l'absence de garantie que ce produit sera un succès commercial, les incertitudes inhérentes à la recherche et développement, les futures données cliniques et l'analyse des données cliniques existantes relatives à ce produit, y compris postérieures à la mise sur le marché, les problèmes inattendus de sécurité, de qualité ou de production, la concurrence de manière générale, les risques associés à la propriété intellectuelle, à tout litige futur en la matière et à l'issue de ces litiges, la volatilité des conditions économiques, ainsi que les risques 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 2016 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 2016 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 - Alnylam**

*Divers éléments de ce communiqué de presse constituent des déclarations prospectives aux fins de la disposition qui définit la règle refuge de la Private Securities Litigation Reform Act de 1995. Il s'agit notamment des attentes, plans et perspectives d'avenir d'Alnylam, y compris mais pas exclusivement, les déclarations d'Alnylam sur les thérapies fondées sur l'ARNi, y compris le potentiel du fitusiran dans le traitement des hémophilies A et B, avec ou sans inhibiteurs ; de la conduite du programme de phase 3 ATLAS consacré au fitusiran et aux attentes concernant la stratégie « Alnylam 2020 » pour le développement et la commercialisation d'agents thérapeutiques fondés sur l'ARNi. Les résultats réels et plans futurs sont susceptibles de varier sensiblement de ceux*

énoncés dans ces déclarations prospectives en raison de différents facteurs de risque importants, y compris mais pas exclusivement, les facteurs de risque suivants : l'aptitude d'Alnylam à rechercher et développer des candidats-médicaments et méthode d'administration innovants, à faire la démonstration de l'efficacité et de la tolérance de ses candidats-médicaments ; les résultats précliniques et cliniques de ces candidats-médicaments, qui pourraient éventuellement ne pas pouvoir être répliqués ou observés chez d'autres sujets ou dans le cadre d'études complémentaires ou ne pas permettre de justifier la poursuite du développement des produits-candidats dans une indication donnée ou dans quelque indication que ce soit ; les décisions ou recommandations des organismes de réglementation qui pourraient affecter la conception, le lancement, le déroulement, la poursuite et (ou) l'évolution des essais cliniques applicables à ses candidats-médicaments ou pourraient nécessiter d'autres essais précliniques et (ou) cliniques et entraîner des retards, interruptions ou échecs dans la fabrication et l'approvisionnement de ses produits-candidats ; l'obtention, le maintien et la protection de la propriété intellectuelle ; l'aptitude d'Alnylam à breveter ses inventions et à se prémunir des contrefaçons et à défendre son portefeuille de brevets de toute contestation de la part de tiers ; l'aptitude d'Alnylam à obtenir l'approbation de ses produits , à défendre leur prix et à obtenir leur remboursement ; les progrès accomplis dans la mise en place d'une infrastructure commerciale en dehors du territoire des États-Unis ; la concurrence d'autres entreprises utilisant des technologies comparables à celles d'Alnylam et développant des produits dans des indications comparables ; l'aptitude d'Alnylam à gérer sa croissance et des dépenses d'exploitation, à obtenir des crédits supplémentaires pour financer ses activités, à établir et à maintenir ses alliances commerciales stratégiques et à lancer de nouvelles initiatives ; la dépendance d'Alnylam à l'égard de tierces parties pour le développement, la fabrication, le marketing, la vente et la distribution de ses produits ; l'issue des poursuites engagées ; les risques que présentent les enquêtes des pouvoirs publics et toutes dépenses inattendues, ainsi que les risques expliqués en détail dans la section « Facteurs de risque » de son rapport trimestriel le plus récent sur formulaire 10-Q déposé auprès de la Securities and Exchange Commission (SEC) et dans les autres documents soumis à la SEC. Ces énoncés prospectifs ne représentent les points de vue d'Alnylam qu'à ce jour et ne doivent pas être considérés comme représentatifs de ses points de vue ultérieurs. Alnylam ne s'engage en aucune façon à actualiser ses déclarations prospectives.

Le fitusiran n'a pas été approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis, ni par l'Agence européenne des médicaments ou tout autre organisme de réglementation et aucune conclusion ne peut ni ne doit être tirée au sujet de sa tolérance ou de son efficacité.

---

## Contacts:

### Sanofi

#### Relations Presse

Ashleigh Koss  
Tél. : +1 (908) 981-8745  
Mobile: +1 (908) 205-2572  
[Ashleigh.koss@sanofi.com](mailto:Ashleigh.koss@sanofi.com)

#### Relations Investisseurs

George Grofik  
+33 (0)1 53 77 45 45  
[ir@sanofi.com](mailto:ir@sanofi.com)

#### Communication Sanofi Genzyme

Lisa Clemence  
Tél.: +1 (617) 768-6699  
[Lisa.clemence@sanofi.com](mailto:Lisa.clemence@sanofi.com)

### Alnylam

#### Relations Presse et Investisseurs

Christine Regan Lindenboom  
Tél. : +1 (617) 682-4340

#### Relations Investisseurs

Josh Brodsky  
Tél. : +1 (617) 551-8276