



Sanofi et Alylam rapportent les premiers résultats positifs de l'étude de phase 3 APOLLO consacrée au patisiran dans le traitement de la polyneuropathie amyloïde familiale à la transthyrétine

- L'agent thérapeutique expérimental ARNi, patisiran, a atteint ses critères d'évaluation primaire et secondaires avec une réduction hautement significative de la progression des neuropathies et une amélioration de la qualité de vie à 18 mois, comparativement au placebo -**
- Alylam compte soumettre une demande d'autorisation de nouveau médicament (NDA, New Drug Application) à la fin de 2017 et une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) au début de 2018 -**
- Les résultats complets de l'étude seront présentés au 1^{er} Congrès européen consacré aux neuropathies amyloïdes familiales à transthyrétine en novembre -**

Paris (France) et Cambridge (Massachusetts) - 20 septembre 2017 - [Sanofi Genzyme](#), l'entité globale Médecine de spécialités de [Sanofi](#) et [Alylam Pharmaceuticals, Inc.](#) (Nasdaq : ALNY), leader du développement d'agents thérapeutiques ARNi, annoncent aujourd'hui que l'étude de phase 3 APOLLO consacrée au patisiran, un agent thérapeutique ARNi expérimental développé dans le traitement de la polyneuropathie amyloïde familiale à la transthyrétine, a atteint son critère d'évaluation principal et l'ensemble de ses critères d'évaluation secondaires. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la variation du score modifié des atteintes neuropathiques (mNIS+7) à 18 mois, comparativement au score de départ. Le principal critère d'évaluation secondaire était l'amélioration de la qualité de vie évaluée au moyen du questionnaire de qualité de vie de Norfolk applicable à la neuropathie diabétique (Norfolk QOL-DN).

« Nous sommes très fiers de rapporter les premiers résultats positifs de phase 3 jamais obtenus avec un agent thérapeutique ARNi. Ces résultats pourraient potentiellement marquer la naissance d'une classe entièrement nouvelle de médicaments. Ils sont l'aboutissement de 15 ans d'un travail infatigable mené par un nombre incalculable de personnes qui ont surmonté d'immenses défis scientifiques et commerciaux pour faire des agents thérapeutiques ARNi une réalité », a expliqué John Maraganore, Ph.D., Directeur Général d'Alylam. « Il s'agit d'une étape extraordinaire pour Alylam et l'interférence ARN, mais surtout pour les patients, leurs médecins traitants et leurs familles. Nous remercions du fond du cœur les patients, les investigateurs et tous ceux et celles qui ont participé à l'essai APOLLO car ils ont contribué à concrétiser cet important progrès scientifique. »



L'essai APOLLO a recruté 225 patients souffrant de polyneuropathie amyloïde familiale à la transthyrétine, représentant 39 génotypes, dans 44 sites d'étude de 19 pays différents. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2/1 vers le patisiran ou un placebo. Le patisiran a été administré en intraveineuse à une dose de 0,3 mg/kg toutes les trois semaines pendant 18 mois. Plus les scores mNIS+7 et Norfolk QOL-DN indiqués ci-dessous sont faibles, meilleur est le résultat clinique.

- À 18 mois, la variation moyenne du score mNIS+7 a été significativement inférieure dans le groupe patisiran comparativement au groupe placebo, par rapport au score de départ ($p < 0,00001$).
 - Les variations moyennes et médianes des scores mNIS+7 des patients du groupe patisiran ont atteint des valeurs négatives, indiquant une amélioration globale chez la majorité des patients, comparativement aux scores de départ.
- La qualité de vie des patients du groupe patisiran s'est améliorée comparativement au placebo, conformément aux scores obtenus au moyen du questionnaire Norfolk QOL-DN ($p < 0,00001$).
 - Les variations moyennes et médianes des scores de qualité de vie des patients traités par patisiran ont également atteint des valeurs négatives, ce qui est révélateur d'une amélioration globale chez la majorité des patients, comparativement aux scores de départ.
- Les cinq autres critères d'évaluation secondaires ont également permis d'observer des différences favorables et statistiquement significatives dans le groupe patisiran comparativement au groupe placebo ($p < 0,001$). Il s'agissait :
 - du score NIS-W, un sous-item du NIS+7 modifié évaluant la force musculaire ;
 - du score sur l'échelle R-ODS (Rasch-built Overall Disability Scale), une mesure de la vie quotidienne et des handicaps rapportés par les patients ;
 - du test de marche sur une distance de 10 mètres évaluant la vitesse de la marche ;
 - de l'indice de masse corporelle modifié (IMCm) évaluant le statut nutritionnel, et
 - de COMPASS-31, un questionnaire permettant d'évaluer les symptômes du système nerveux autonome.
- Le profil global de sécurité du patisiran a été encourageant.
 - La fréquence des événements indésirables observés dans les groupes patisiran et placebo a été comparable (respectivement 96,6 % et 97,4 %), de même que celle des événements indésirables graves (respectivement 36,5 % et 40,3 %).
 - La fréquence des décès survenus au cours de l'étude a été similaire dans les groupes patisiran (4,7 %) et placebo (7,8 %).
 - Les interruptions de traitement ont été moins nombreuses parmi les patients traités par patisiran comparativement au placebo (respectivement 7,4 % et 37,7



- %), au même titre que les interruptions de traitement motivées par des événements indésirables (respectivement 4,7 % et 14,3 %).
- Les événements indésirables rapportés chez plus de 10 % des patients et observés plus fréquemment chez ceux traités par patisiran, comparativement au placebo, ont été les suivants : œdème périphérique (respectivement 29,7 % contre 22,1 %) et les réactions à la perfusion (respectivement 18,9 % contre 9,1 %). Dans les deux cas, leur gravité a été généralement légère à modérée.

« Les patients qui souffrent de polyneuropathie amyloïde familiale à la transthyrétine sont aux prises avec une maladie invalidante dont l'évolution est à la fois inéluctable et douloureuse », a déclaré le Dr Akshay Vaishnaw, Ph.D., Vice-Président Exécutif de la R&D d'Alylam. « Nous pensons que les données très encourageantes d'APOLLO témoignent du potentiel du médicament expérimental patisiran pour contribuer à l'amélioration de la qualité de vie des patients. Notre objectif immédiat est de soumettre ces données aux autorités de santé dans le monde. »

Fort de ces résultats positifs, Alylam entend déposer sa première demande d'approbation d'un nouveau médicament à la fin de 2017 et sa première demande d'autorisation de mise sur le marché peu de temps après. Sanofi Genzyme prépare actuellement les dossiers réglementaires relatifs au patisiran pour le Japon, le Brésil et d'autres pays. Leur soumission devrait débuter dans le courant du premier semestre de 2018. Si ce produit est approuvé, Alylam commercialisera le patisiran aux États-Unis, au Canada et en Europe occidentale et Sanofi Genzyme dans le reste du monde.

« Il s'agit d'une étape importante qui confirme que les agents thérapeutiques ARNi ont le potentiel de devenir une nouvelle classe de médicaments innovants pour les patients atteints de maladies génétiques rares », a indiqué le Dr Elias Zerhouni, Président Monde de la R&D de Sanofi. « Les données d'APOLLO donnent à penser que le patisiran pourrait améliorer la vie des personnes atteintes de polyneuropathie amyloïde familiale à la transthyrétine. Cette population de patients a besoin de toute urgence d'options thérapeutiques supplémentaires. Nous sommes impatients de collaborer avec Alylam pour mettre le patisiran à la disposition de ces patients le plus rapidement possible. »

Les résultats complets, y compris les données de l'analyse exploratoire d'un sous-groupe de patients présentant des atteintes cardiaques, seront présentés au premier congrès européen consacré aux neuropathies amyloïdes familiales à la transthyrétine qui réunira des patients et des médecins à Paris, en France, le 2 novembre 2017.

APOLLO est la plus importante étude randomisée jamais consacrée à cette maladie. Près de tous les patients éligibles ayant terminé APOLLO ont été transférés dans l'étude d'extension en ouvert d'APOLLO et continuent d'être traités par le patisiran.



À propos de l'étude de phase 3 APOLLO

L'étude de phase 3 APOLLO est une étude internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo dont le but est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du patisiran dans le traitement de la polyneuropathie amyloïde familiale à la transthyrétine. Son critère principal d'efficacité était la variation du score composite des atteintes neurologiques NIS +7 modifié (mNIS+7) à 18 mois, par rapport au score de départ. Le score NIS+7 modifié est une mesure composite des atteintes neurologiques qui évalue les capacités sensorimotrices, la conduction nerveuse, les réflexes et le fonctionnement du système nerveux autonome. Les critères d'évaluation secondaires incluaient le score du questionnaire de qualité de vie de Norfolk – neuropathie diabétique (Norfolk QOL DN), ainsi que des mesures de la force motrice (NIS-W), des incapacités (R-ODS), de la vitesse de la marche (test de marche sur 10 mètres), du statut nutritionnel (IMCm) et des symptômes du système nerveux autonome (COMPASS 31). Les critères d'évaluation exploratoires incluaient des mesures de la fonction cardiaque chez les patients qui présentaient des signes d'atteintes cardiaques à l'inclusion dans l'étude, ainsi que des mesures des dépôts amyloïdes dans le derme et de la densité des fibres nerveuses dans les échantillons de peau obtenus par biopsie.

À propos du patisiran

Le patisiran est un médicament expérimental qui exploite les mécanismes naturels de l'organisme pour réduire les concentrations de protéines TTR à l'origine des neuropathies amyloïdes familiales à transthyrétine. Il est conçu pour cibler et désactiver l'ARN messager spécifique de ces maladies et empêcher sa traduction en protéines TTR. Ce mécanisme pourrait permettre d'éliminer les dépôts de protéines amyloïdes dans les tissus périphériques et, potentiellement, de restaurer leur fonction. Ni la Food and Drug Administration des États-Unis, ni aucun organisme de réglementation n'ont encore évalué les profils de sécurité et d'efficacité du patisiran.

À propos de la polyneuropathie amyloïde familiale à la transthyrétine

La polyneuropathie amyloïde familiale à la transthyrétine est une maladie héréditaire progressive, invalidante et souvent mortelle causée par une mutation du gène codant pour la TTR. La protéine TTR est sécrétée principalement dans le foie et elle est normalement chargée du transport de la vitamine A. Les mutations du gène TTR entraînent la production de protéines amyloïdes anormales qui forment des dépôts dans les organes et les tissus comme les nerfs périphériques et le cœur, provoquant une neuropathie sensorielle périphérique irréversible, une dysautonomie et (ou) une cardiomyopathie. Cette maladie s'accompagne d'une morbidité et d'une mortalité importantes et représente un important besoin médical non pourvu ; elle touche environ 50 000 personnes dans le monde. Les patients atteints de polyneuropathie amyloïde familiale à la transthyrétine ont une espérance de vie moyenne de 2,5 à 15 ans à partir de l'apparition des symptômes et les seules options thérapeutiques approuvées sont la transplantation hépatique et le tafamidis (approuvé en Europe, au Japon et dans certains pays d'Amérique latine, les indications variant selon les régions). Les besoins en nouvelles thérapeutiques pour le traitement des patients atteints de cette maladie sont donc très importants.



À propos de la technologie LNP

Anylam dispose de licences lui donnant accès à la propriété intellectuelle d'Arbutus Biopharma LNP et lui permettant d'utiliser la technologie LNP pour le développement de produits thérapeutiques ARNi.

L'Alliance Anylam - Sanofi Genzyme

En janvier 2014, Anylam et Sanofi Genzyme, l'entité globale Médecine de spécialités de Sanofi, ont formé une alliance pour accélérer le développement de thérapies fondées sur l'interférence ARN (ARNi), une classe potentiellement nouvelle de médicaments innovants pour les patients atteints de maladies rares. Cette alliance permet à Sanofi Genzyme de renforcer son portefeuille de développement dans les maladies rares et d'avoir accès au moteur de R&D d'Anylam, tandis qu'elle permet à Anylam de bénéficier des capacités mondiales de Sanofi Genzyme pour intensifier ses activités de développement au stade avancé et accélérer l'accès au marché de ses médicaments génétiques prometteurs. Anylam commercialisera le patisiran aux États-Unis, au Canada et en Europe occidentale, tandis que Sanofi Genzyme se chargera de sa commercialisation dans le reste du monde.

À propos de l'interférence ARN

L'interférence ARN (ARNi) est une révolution en biologie et permet de faire avancer la compréhension des mécanismes de la synthèse des protéines dans les cellules ; elle constitue une approche totalement nouvelle de la recherche et du développement de médicaments. Déclarée « percée scientifique majeure qui ne se produit qu'une fois tous les dix ans environ » et récompensée par le Prix Nobel 2006 de physiologie ou de médecine, sa découverte représente aujourd'hui l'une des voies les plus prometteuses et les plus rapides en biologie et pour le développement de médicaments. L'ARNi est un processus naturel de silençage génique qui se produit dans les organismes végétaux et mammifères. L'exploitation de ce mécanisme cellulaire endogène devrait aboutir à la création d'une nouvelle classe majeure de médicaments, dénommée thérapies ARNi. Les petits fragments ARNi ou siARN, c'est-à-dire les molécules qui modulent l'interférence par l'ARN et constituent la plateforme thérapeutique d'Anylam, ciblent la cause de maladies en réduisant au silence les ARN messagers (mARN) cibles, empêchant ainsi la production des protéines responsables de certaines maladies.

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.



À propos d'Alynlyam Pharmaceuticals

Alynlyam (Nasdaq: ALNY) est la première entreprise à appliquer la technique de l'interférence ARN (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 incarnent une puissante approche thérapeutique, cliniquement validée, pour lutter contre un grand nombre de maladies invalidantes. Fondée en 2002, Alynlyam 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. Alynlyam poursuit sa stratégie « Alynlyam 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 ou suivre @Alynlyam sur Twitter.

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 le développement clinique et les potentielles autorisations de mise sur le marché de ce produit. Ces déclarations prospectives peuvent souvent être identifiées par les mots « s'attendre à », « anticiper », « croire », « avoir l'intention de », « estimer », « planifier » ou « serait » 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 de ce produit, 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 ce produit ou de la demande d'autorisation de mise sur le marché de produit biologique déposée pour ce produit, ainsi que leurs décisions relatives à l'étiquetage et d'autres facteurs qui peuvent affecter la disponibilité ou le potentiel commercial de ce produit, l'absence de garantie que ce produit s'il est approuvé sera un succès commercial, les risques associés à la propriété intellectuelle, les litiges futurs, l'approbation future et le succès commercial d'alternatives thérapeutiques, et la volatilité des conditions économiques, 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 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 - Alynlyam

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'Alynlyam, y compris mais pas exclusivement, les déclarations d'Alynlyam sur les premiers résultats de son essai clinique de phase 3 APOLLO consacré au patisiran, sur ses projets concernant le dépôt d'un dossier réglementaire en vue de l'approbation du patisiran par les autorités réglementaire des États-Unis, d'Europe et d'autres pays, et les délais correspondants, sur ses attentes concernant le potentiel du patisiran en termes d'amélioration de la vie des patients atteints de neuropathies amyloïdes familiales secondaires à une mutation du gène de la transthyrétine et de leur famille, sur ses projets de commercialisation du patisiran s'il est approuvé par les autorités réglementaires et sur ses attentes concernant la stratégie « Alynlyam 2020 » pour le développement et la commercialisation d'agents thérapeutiques fondés sur l'ARNi. Les résultats réels et projets 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'Alynlyam 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-

COMMUNIQUÉ DE PRESSE



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 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 patisiran 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 :

Contacts Sanofi

Relations Presse

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

Relations Investisseurs

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

Communication Sanofi Genzyme

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

Contacts Alnylam

Relations Presse et Investisseurs

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

Relations Investisseurs

Josh Brodsky
Tél. : +1 (617) 551-8276