

COMMUNIQUE DE PRESSE



Sanofi-aventis

Contact Media :

Marisol Péron
+33 1 53 77 45 02

Contact Investisseurs :

Sébastien Martel
+33 1 53 77 45 45

Genzyme

Contact Media :

Erin Emlock
(617) 768-6923

Contact Investisseurs :

Leah Monteiro
(617) 768-6602

ISIS

Contact Media :

Amy Blackley, Ph.D.
(760) 603-2772

Contact Investisseurs :

Kristina Lemonidis
(760) 603-2490

Présentation à l'ACC des données de deux études de Phase III sur mipomersen

- L'étude menée chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère atteint son objectif principal avec une réduction de 36 % du taux de LDL-cholestérol -

Paris, France, Cambridge, Massachusetts et Carlsbad, Californie - Le 5 avril 2011 – Genzyme (NASDAQ: GENZ), une filiale du Groupe sanofi-aventis (EURONEXT: SAN et NYSE: SNY), et Isis Pharmaceuticals Inc. (NASDAQ: ISIS) annoncent aujourd'hui que les données de deux études de Phase III sur mipomersen administré à des patients présentant une hypercholestérolémie, en complément d'un traitement hypolipidémiant, ont été présentées à la 60^{ème} séance scientifique annuelle de l'*American College of Cardiology*.

Dans le cadre de l'étude menée chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote sévère, mipomersen a réduit le LDL-cholestérol de 36 %, contre une augmentation de 13 % pour le placebo ($p < 0,001$) et atteint ce faisant son critère d'évaluation principal. Cette étude, dont les résultats ont été présentés aujourd'hui par le Dr Jean-Claude Tardif de l'Institut de cardiologie de Montréal (Canada), a également atteint ses critères d'évaluation secondaires. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des réactions au site d'injection, des symptômes pseudo-grippaux et des élévations des transaminases hépatiques, comme dans le cadre des études antérieures.

« *Le potentiel de mipomersen dans cette catégorie de patients est réellement enthousiasmant, tant le besoin en nouvelles options thérapeutiques est criant* », a déclaré Paula Soteropoulos, Vice-Présidente et Directrice Générale de l'activité Cardiovasculaire de Genzyme. « *Nous sommes bien décidés à poursuivre le développement et la commercialisation de mipomersen pour pouvoir fournir ce traitement ciblé unique à ces patients et pallier les insuffisances des traitements actuels.* »

Cette étude en double aveugle, contrôlée par placebo, a inclus 58 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote sévère, déjà sous hypolipidémiant à la dose maximale tolérée. L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote sévère était définie par un taux de LDL-cholestérol ≥ 300 mg/dl ou par un taux de LDL-cholestérol ≥ 200 mg/dl associé à une coronaropathie ou d'autres formes de maladie athérosclérotique. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2/1 pour recevoir une injection sous cutanée auto-administrée de 200 mg de mipomersen ou de placebo, une fois par semaine pendant 26 semaines. Cette étude a été conduite dans 26 centres cliniques en Amérique du Nord, en Europe et en Afrique du Sud.

Au début de l'étude, le taux moyen de LDL-cholestérol des patients traités par mipomersen s'établissait à 276 mg/dl. A la fin de l'étude, leur taux moyen de LDL-cholestérol était de 175 mg/dl, soit une réduction moyenne de 101 mg/dl (36 %). Les réductions observées pendant l'étude se sont ajoutées à celles obtenues grâce au traitement hypolipidémiant de fond à la dose maximale tolérée que recevaient déjà les patients.

D'autres réductions des lipides athérogènes ont été observées chez les patients traités par mipomersen : une réduction de 36 % du taux d'apolipoprotéine B (apo-B), contre une augmentation de 11 % pour le placebo ; une réduction de 33 % du taux de lipoprotéine a (Lp(a)), contre 1 % pour le placebo ; une réduction de 34 % du cholestérol non-HDL, contre une augmentation de 14 % pour le placebo et enfin, une réduction de 28 % du cholestérol total, contre une augmentation de 11 % pour le placebo ($p < 0,001$ pour l'ensemble des valeurs). Les résultats de l'étude reposent sur une analyse en intention de traiter.

Sur les 39 patients traités par mipomersen, 27 ont terminé le traitement, contre 18 des 19 patients traités par placebo. Huit abandons de traitement dans le groupe mipomersen étaient liés à des effets indésirables, comparables d'une manière générale à ceux des études antérieures. L'abandon de traitement observé dans le groupe placebo était également lié à un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les réactions au site d'injection (90 % pour mipomersen ; 32 % pour le placebo) et les symptômes pseudo-grippaux (46 % pour mipomersen ; 21 % pour le placebo.) Un décès par syndrome coronarien aigu a été recensé dans le cadre de l'étude chez un patient traité par mipomersen.

Les élévations des transaminases hépatiques (ALAT) observées chez les patients traités par mipomersen ont été globalement comparables à celles observées dans le cadre d'études antérieures. Pour cette étude, 15 % des patients sous mipomersen ont présenté pendant le traitement des élévations persistantes des taux d'ALAT supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (ULN). Persistantes s'entendaient d'élévations consécutives à au moins une semaine d'intervalle. Aucun patient n'a présenté de valeurs biologiques révélatrices d'un dysfonctionnement hépatique significatif et aucun cas répondant aux critères de la loi de Hy (atteintes hépatiques) n'a été rapporté. D'une manière générale, l'augmentation des taux d'ALAT semble être associée à une baisse rapide et importante du taux de LDL-cholestérol.

« Il existe toujours un besoin médical important en matière de nouveaux traitements hypolipémiants pour la catégorie de patients inclus dans cette étude », a déclaré Mary McGowan, M.D., du Concord Hospital Cholesterol Treatment Center, à Concord (New Hampshire). « Il s'agit de patients déjà traités par des hypolipémiants à la dose maximale tolérée qui sont encore loin d'avoir atteint les objectifs cibles et restent exposés de ce fait à un risque élevé d'accident cardiovasculaire. Ces patients ont besoin d'un traitement hypolipémiant complémentaire et mipomersen pourrait à ce titre être une solution intéressante. »

Les résultats d'une étude de Phase III sur mipomersen administré à des patients atteints d'hypercholestérolémie à haut risque cardiovasculaire ont également été présentés par voie de poster à l'ACC. Dans cette étude, le traitement par mipomersen a permis de réduire le LDL-cholestérol (critère d'évaluation principal) de 37 %, contre 5 % pour le placebo ($p < 0,001$). Cette étude, dont les résultats ont été présentés par le Dr William Cromwell, du Presbyterian Cardiovascular Institute de Charlotte (Caroline du Nord), a également atteint ses critères d'évaluation secondaires.

Cette étude en double aveugle contrôlée par placebo a inclus 158 patients atteints d'hypercholestérolémie (LDL-cholestérol ≥ 100 mg/dl) présentant un risque élevé de maladie coronarienne traités par une statine à la dose maximale tolérée. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2/1 pour recevoir une injection sous-cutanée auto-administrée de 200 mg de mipomersen ou de placebo, une fois par semaine pendant 26 semaines.

Au début de l'étude, le taux moyen de LDL-cholestérol des patients traités par mipomersen s'établissait à 123 mg/dl. A la fin de l'étude, leur taux moyen de LDL-cholestérol était de 75 mg/dl, soit une réduction moyenne de 48 mg/dl (37 %). La moitié des patients traités par mipomersen ont atteint un taux de LDL-cholestérol inférieur à 70 mg/dl, une cible thérapeutique importante pour les patients à haut risque. Les réductions observées pendant l'étude se sont ajoutées à celles obtenues grâce au traitement de fond par statine à la dose maximale tolérée que recevaient déjà les patients. D'autres réductions significatives des

taux d'apo-B, de Lp(a), de cholestérol non HDL et de cholestérol total ont été observées chez les patients traités par mipomersen. Les résultats de l'étude reposent sur une analyse en intention de traiter.

Sur les 105 patients traités par mipomersen, 60 ont terminé le traitement, contre 44 des 53 patients traités par placebo. 26 abandons de traitement dans le groupe mipomersen étaient liés à des effets indésirables, comparables d'une manière générale à ceux des études antérieures. Deux abandons dans le groupe placebo étaient liés à des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les réactions au site d'injection et les symptômes pseudo-grippaux. Un décès par infarctus du myocarde a été recensé pendant le période de traitement de l'étude chez un patient traité par placebo. Au cours du suivi post-traitement, un patient est décédé des suites d'une insuffisance hépatique, toxicité du paracétamol, pneumonie et infarctus du myocarde 149 jours après avoir reçu la dernière dose de mipomersen.

Les élévations des taux d'ALAT observées chez les patients traités par mipomersen ont été globalement comparables à celles observées dans le cadre d'études antérieures. Pour cette étude, 10 % des patients ont présenté pendant le traitement des élévations persistantes des taux d'ALAT supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (ULN). Persistantes s'entendaient d'élévations consécutives à au moins une semaine d'intervalle. Des mesures effectuées par IRM ont montré une augmentation modérée de la graisse hépatique chez les patients traités par mipomersen, par rapport aux valeurs de départ et aux patients traités par placebo. D'une manière générale, l'augmentation des transaminases et de la graisse hépatique semblent être associée à des réductions plus conséquentes des taux de LDL-cholestérol. Ces valeurs ont retrouvé leur niveau de départ pendant la période de suivi de six mois après l'arrêt du traitement, de même que l'ensemble des valeurs lipidiques (LDL-C, apo-B et Lp(a)).

A propos de mipomersen

Premier de sa classe thérapeutique, mipomersen est un inhibiteur de la synthèse de l'apolipoprotéine B aux derniers stades de son développement. Il réduit le LDL-cholestérol en inhibant la synthèse des lipides athérogènes. Il agit en diminuant la production d'apolipoprotéine B, marqueur du transporteur sérique du cholestérol et notamment du cholestérol LDL.

Genzyme et Isis ont terminé les quatre études de phase 3 dont les résultats seront versés aux dossiers de demande d'AMM que les entreprises entendent présenter au Etats-Unis et en Europe. Comme indiqué précédemment, l'étude de Phase III du mipomersen chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote a atteint son critère d'évaluation principal avec une réduction de 25 % du LDL-cholestérol, alors que l'étude de Phase III chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote a atteint son critère d'évaluation avec une réduction de 28 % du LDL-cholestérol.

Genzyme prévoit de déposer une demande d'AMM dans l'Union européenne pour mipomersen dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote et hétérozygote sévère dans le courant du premier semestre de cette année. Genzyme pense également déposer une demande d'approbation au Etats-Unis dans l'indication hypercholestérolémie familiale homozygote dans le courant du deuxième semestre 2011.

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 a commercialisé avec succès le premier médicament antisens et compte 24 médicaments en développement. Les programmes de développement d'Isis sont centrés sur les maladies cardiovasculaires et métaboliques, les maladies neurodégénératives graves et le cancer. Ses partenaires développent des médicaments antisens inventés par Isis pour le traitement d'un large éventail de maladies. Isis et Alynham Pharmaceuticals détiennent conjointement Regulus Therapeutics Inc., une entreprise spécialisée dans la recherche, le développement et la commercialisation de nouvelles molécules à partir de micro-ARN. Isis a également signé des innovations majeures en dehors du champ thérapeutique ayant abouti à des produits commercialisés par d'autres entreprises, comme Abbott par exemple. Grâce à ses innovations dans le domaine de la recherche et du développement de médicaments basé sur la technique de l'ARN antisens, 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, merci de consulter le site www.isispharm.com.

A propos de Genzyme

Genzyme, entreprise pionnière en biotechnologies, s'attache à agir positivement sur la vie des patients atteints de maladies graves. Depuis sa fondation en 1981, l'entreprise a développé des traitements innovants dans plusieurs domaines thérapeutiques, redonnant espoir aux patients. Genzyme est aujourd'hui une société internationale qui emploie 10 000 personnes dans près de 100 pays.

Ses produits et services se concentrent sur les maladies héréditaires rares, les néphropathies, l'orthopédie, le cancer, les maladies immunitaires et celles liées aux transplantations d'organes. L'engagement de Genzyme en faveur de l'innovation se poursuit aujourd'hui avec un important programme de développement dans ces domaines, ainsi que dans les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives et d'autres besoins médicaux encore non pourvus. Genzyme fait partie du Groupe sanofi-aventis.

A propos de sanofi-aventis

Sanofi-aventis est un leader mondial de l'industrie pharmaceutique qui recherche, développe et diffuse des solutions thérapeutiques pour améliorer la vie de chacun. Le Groupe est coté en bourse à Paris (EURONEXT PARIS : SAN) et à New York (NYSE : SNY).

Déclarations prospectives – Isis

Ce communiqué de presse contient des déclarations prospectives concernant la collaboration entre Isis et Genzyme Corporation, ses activités financières et commerciales, ainsi que sur le développement, l'activité, le potentiel thérapeutique et commercial et la tolérance de mipomersen dans le traitement de l'hypercholestérolémie. Toute déclaration décrivant les objectifs, attentes, projections financières ou autres, intentions ou convictions d'Isis 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 2010, qui a été déposé auprès de la SEC. Des copies du rapport annuel et d'autres documents sont disponibles auprès de l'entreprise.

Isis Pharmaceuticals est une marque déposée d'Isis Pharmaceuticals, Inc. Regulus Therapeutics est une marque de commerce de Regulus Therapeutics Inc.

Déclarations prospectives - Genzyme

Ce communiqué de presse contient des déclarations prospectives, notamment des déclarations au sujet des projets et de la stratégie de Genzyme concernant mipomersen, y compris sans s'y limiter des déclarations sur ses usages potentiels, les délais nécessaires à l'obtention des approbations réglementaires aux Etats-Unis et en Europe et les études devant appuyer les demandes d'enregistrement. Ces déclarations sont soumises à des risques et incertitudes susceptibles d'entraîner des différences significatives entre les résultats réels et les prévisions de ces déclarations prospectives. Ces risques et incertitudes sont notamment les suivants : demande d'études cliniques additionnelles de la part des organismes de réglementation pour appuyer la demande d'enregistrement déposée en 2011 ; inaptitude de Genzyme à parvenir à un accord avec les organismes de réglementation au sujet de la conduite d'étude complémentaires ; inaptitude de Genzyme à poursuivre le développement clinique et les autres efforts de développement de mipomersen ; détermination par les autorités réglementaires que le profil de tolérance de mipomersen ne permet pas son approbation pour le traitement d'une partie ou de la totalité de la population ciblée ; ainsi que les risques et incertitudes décrits dans le rapport Genzyme SEC constitué selon la loi américaine Securities Exchange Act de 1934, y compris les facteurs mentionnés sous le titre Facteurs de risques (Risks factors) dans le rapport annuel de Genzyme sur le formulaire 10-K pour la période se terminant le 31 décembre 2010. Genzyme conseille aux investisseurs de ne pas placer une confiance excessive dans les déclarations prospectives formulées dans le présent document. Ces déclarations sont valables à la date du présent document et ne font l'objet d'aucune obligation de mise à jour ou de rectification.

Genzyme est une marque déposée de Genzyme Corporation. Tous droits réservés.

Déclarations prospectives – sanofi-aventis

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-aventis 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-aventis, 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 ainsi que ceux qui sont développés ou identifiés dans les documents publics déposés par sanofi-aventis 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 2010 de sanofi-aventis, 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 2010 sur Form 20-F de sanofi-aventis, qui a été déposé auprès de la SEC. Sanofi-aventis 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.