



Des données de Phase II à cinq ans sur alemtuzumab dans la sclérose en plaques montrent un arrêt de la progression de la maladie chez un large pourcentage de patients

- Alemtuzumab améliore l'acuité visuelle à faible contraste -

- Données présentées au 63e Congrès annuel de l'American Academy Of Neurology -

Paris, France - Le 14 avril 2011 – Genzyme Corp., une filiale du Groupe sanofi-aventis (EURONEXT: SAN et NYSE: SNY), présente aujourd'hui des données complémentaires à cinq ans de son étude clinique de Phase II dans la sclérose en plaques (SEP) qui montrent un arrêt de la progression de la maladie et partant, du handicap chez près des deux tiers des patients traités par alemtuzumab, parfois à distance de quatre ans après la dernière cure par le médicament expérimental. Ces données ont été présentées dans le cadre du 63^e Congrès annuel de l'American Academy of Neurology.

L'étude de Phase II CAMMS223, dont les résultats ont fait l'objet d'une première publication dans le *New England Journal of Medicine* en 2008, a comparé alemtuzumab à Rebif[®] (forte dose d'interféron bêta-1a) chez des patients atteints de SEP précoce et active, de type récurrente-rémittente, jamais traités auparavant. Dans le cadre de cette étude, alemtuzumab a été administré à raison de 2 ou 3 cycles annuels d'un maximum de 5 jours chacun, alors que Rebif a été administré trois fois par semaine pendant trois ans. L'étude comportait une phase de suivi prolongée pour permettre la collecte de données d'efficacité et de tolérance à long terme.

L'évaluation des données à cinq ans a permis de dégager les estimations suivantes :

- Un arrêt de la progression de la maladie chez près de 65 % des patients traités par alemtuzumab, contre 27 % des patients traités par Rebif ($p < 0,0001$). L'arrêt de la progression de la maladie s'entendait de l'absence de poussées et d'une réduction durable du handicap, mesurées au moyen de l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale), pendant cinq ans.
- L'absence de poussées chez 72 % des patients traités par alemtuzumab, contre 41 % des patients traités par Rebif.
- L'absence d'accumulation durable du handicap chez 87 % des patients traités par alemtuzumab, contre 62 % des patients traités par Rebif (données rapportées antérieurement).

« Ces données laissent penser qu'alemtuzumab pourrait présenter un excellent potentiel dans le traitement de la sclérose en plaques », a déclaré le Docteur Cary Twyman, investigateur principal et auteur de l'abstract (Associates in Neurology, Lexington, Kentucky).

Deux études pivots de Phase III portant sur alemtuzumab, CARE-MS I et II, sont en cours. Les données préliminaires de ces études sont attendues respectivement pour le début du 3^{ème} trimestre 2011 et du 4^{ème} trimestre 2011. L'entreprise entend déposer des demandes d'homologation aux Etats-Unis et en Europe au début de 2012 et a obtenu de la FDA une évaluation accélérée dans le cadre de la procédure dite de « *fast track* ».

Alemtuzumab améliore l'acuité visuelle à faible contraste

Les troubles de la vision sont une des complications fréquentes de la sclérose en plaques. Un deuxième abstract présenté à l'AAN rapporte que les patients traités par le médicament expérimental alemtuzumab dans le cadre de cette étude de Phase II avaient deux fois plus de chance de présenter une amélioration continue de la sensibilité aux contrastes visuels, mesurée par un test d'acuité à faible contraste, que les patients traités par le comparateur actif Rebif.

« Les tests d'acuité visuelle à faible contraste permettent une évaluation très sensible de la fonction visuelle dans les essais cliniques portant sur la SEP et leurs résultats peuvent être corrélés aux marqueurs structurels de la maladie », explique le Docteur Laura Balcer, professeur de neurologie à la Faculté de médecine de l'Université de Pennsylvanie et auteur de cet abstract. *« L'amélioration observée chez les patients traités par alemtuzumab, comparativement à l'interféron bêta, sont donc encourageants. »*

Pendant l'étude, l'acuité visuelle des patients a été évaluée au moyen d'échelles constituées de lettres faiblement contrastées permettant de déterminer la taille minimale des lettres perçues par les sujets à un niveau de contraste donné (lettres grises sur fond blanc). La sensibilité aux faibles contrastes a été évaluée pour chaque œil au début de l'étude puis chaque trimestre par la suite par des évaluateurs qui ignoraient le traitement appliqué.

L'analyse a révélé que les patients traités par alemtuzumab avaient deux fois plus de chances de présenter une amélioration continue de leurs facultés visuelles, comparativement aux patients traités par Rebif (p=0,012). Par ailleurs, le risque de dégradation de la fonction visuelle a diminué de 46 % chez les patients du groupe alemtuzumab, par rapport aux patients du groupe Rebif (p=0,0028).

Ces données s'ajoutent à celles ayant permis de constater une amélioration du handicap, mesuré au moyen de l'échelle EDSS de cotation du handicap (Expanded Disability Status Scale). Le score global se mesure sur une échelle de 20 niveaux, de 0 à 10 par demi-points, chaque demi-point indiquant une détérioration notable des paramètres neurologiques. Dans l'étude de Phase II, selon les résultats déjà rapportés à 36 et 60 mois, le score de handicap EDSS des patients traités par alemtuzumab s'est amélioré, alors qu'il s'est détérioré chez les sujets du groupe comparateur.

A propos d'alemtuzumab

Alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé étudié dans le traitement de la sclérose en plaques récurrente. Alemtuzumab cible la glycoprotéine de surface CD52, souvent exprimée sur les lymphocytes B et T. Les résultats de recherches préliminaires donnent à penser qu'alemtuzumab neutralise les lymphocytes B et T qui pourraient être responsables des lésions cellulaires caractéristiques de la sclérose en plaques, tout en épargnant les autres cellules du système immunitaire. Les recherches précoces sur alemtuzumab semblent également indiquer un mode de reconstitution différent des lymphocytes chez les patients après le traitement.

A propos de l'étude de Phase II CAMMS223

Dans cette étude de Phase II, 334 patients atteints de SEP précoce et active, de type récurrente-rémittente, ont été randomisés vers un traitement par alemtuzumab à une des deux doses prévues ou vers le traitement de référence par Rebif® (forte dose d'interféron bêta-1a). Alemtuzumab a été administré à raison de 2 ou 3 cycles annuels d'un maximum de 5 jours chacun, alors que Rebif a été administré trois fois par semaine pendant trois

ans. La majorité des patients traités par alemtuzumab ont reçu la dernière dose du médicament expérimental au mois 12.

Cette étude a atteint ses deux critères d'évaluation principaux, à savoir une réduction du taux de poussées et une réduction du risque cumulé d'incapacité.

Les patients ont été vivement encouragés à prendre part au suivi de deux ans après les trois années initialement prévues. 68% des patients traités par alemtuzumab ont participé au suivi et 60 % d'entre eux ont été évalués au 60^e mois. 42% des patients traités par Rebif ont participé au suivi et 35 % d'entre eux ont été évalués au 60^e mois. Les scores d'incapacité ont été évalués chaque trimestre par des évaluateurs qui ignoraient le traitement appliqué et les poussées ont été évaluées en fonction des besoins. L'analyse de sensibilité a été ajustée sur les patients recevant un autre traitement de fond pendant la période de suivi, ainsi que sur l'éventualité d'un retraitement par alemtuzumab.

Informations sur la sécurité d'emploi

Conformément aux informations déjà rapportées, les événements indésirables fréquents associés à alemtuzumab dans le cadre de l'étude de Phase II CAMMS223 ont été les suivants : réactions légères à modérées à la perfusion, auto-immunité secondaire (essentiellement dysfonctionnements thyroïdiens et thrombocytopenie immunitaire) et infections, notamment des voies respiratoires supérieures. Les infections étaient généralement légères à modérées et aucune n'a engagé le pronostic vital ou ne s'est révélée fatale. Environ 30 % des patients traités par alemtuzumab ont présenté un dysfonctionnement thyroïdien auto-immun. Les dysfonctionnements thyroïdiens ont été pris en charge par des traitements conventionnels. La surveillance de la survenue de dysfonctionnements thyroïdiens, de purpura thrombopénique idiopathique et de glomérulonéphrite auto-immune fait partie intégrante de tous les essais d'alemtuzumab dans le traitement expérimental de la sclérose en plaques que sponsorise Genzyme.

Dans la mesure où alemtuzumab n'est pas encore approuvé dans le traitement de la sclérose en plaques, ce médicament ne peut être administré aux patients atteints de cette maladie en dehors du cadre d'un essai clinique officiel et réglementé prévoyant des mesures de surveillance appropriées.

Genzyme[®], Campath[®] et MabCampath[®] sont des marques déposées. CARE-MS est la marque d'un service de Genzyme Corporation. Tous droits réservés. Rebif[®] est une marque déposée d'EMD Serono, Inc. et de ses sociétés affiliées.

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.

Les communiqués de presse de Genzyme et d'autres informations sur l'entreprise sont disponibles sur www.genzyme.com.

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

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.

Contacts Media :

Marisol Péron
Direction des Relations Presse
Tel: +33 (0)1 53 77 45 02 Mobile: +33 (0)6 08 18 94 78
E-mail: marisol.peron@sanofi-aventis.com

John Lacey
Relations Presse Genzyme
Tel: 617-768-6690 – Mobile: 857-222-8589
E-mail: john.lacey@genzyme.com