



Embargo jusqu'au 5 Octobre 2011 - 500 pm ET - 1100 pm CET

**Le médicament expérimental oral Teriflunomide (Aubagio™^(*))
dans la sclérose en plaques réduit significativement
les rechutes, la progression du handicap et l'activité de la maladie**

**- Publication des résultats à deux ans de l'étude pivot de Phase III TEMSO
dans le *New England Journal of Medicine* -**

Paris, France - Le 5 octobre 2011 - Sanofi (EURONEXT : SAN et NYSE : SNY) et sa filiale Genzyme annoncent aujourd'hui la publication, dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM), des résultats de l'étude pivot de Phase III TEMSO évaluant teriflunomide, un nouveau médicament oral expérimental administré une fois par jour dans le traitement de la sclérose en plaques. Les résultats de cette étude montrent que teriflunomide 14mg réduit significativement le taux de rechutes annuelles, la progression du handicap, et améliore l'activité cérébrale de la maladie, évaluée par différents examens réalisés par imagerie par résonance magnétique (IRM), en freinant l'aggravation des lésions existantes ou en empêchant l'apparition de nouvelles lésions cérébrales. Le profil de tolérance de teriflunomide a aussi été bien défini avec un nombre équivalent de patients ayant signalé des effets indésirables dans les groupes teriflunomide et placebo.

« Les données de l'étude TEMSO démontrent les effets de teriflunomide que ce soit dans la réduction des rechutes, de la progression du handicap, ou en ce qui concerne les lésions évaluées par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) », a déclaré le Dr. Paul O'Connor, Directeur de la Clinique de la sclérose en plaques au St Michael's Hospital de Toronto au Canada, et investigateur principal de l'étude TEMSO. « Ces résultats, maintenus pendant deux ans nous apportent des données cliniques significatives sur teriflunomide. »

L'étude TEMSO (**TE**riflunomide **M**ultiple **S**clerosis **O**ral) a duré deux ans et a inclus 1 088 patients atteints de sclérose en plaques récurrente dans 126 centres de 21 pays différents. TEMSO est la première étude d'un vaste programme de développement clinique impliquant plus de 4 000 patients dans 36 pays. Ce programme est l'un des plus importants jamais réalisés dans le cadre du développement d'un traitement oral de la SEP. Cinq essais cliniques de Phase III de ce médicament sont soit terminés, soit en cours.

*« La publication des résultats sur teriflunomide dans le *New England Journal of Medicine* est une étape importante de son développement clinique actuel », a déclaré le Dr. Elias Zerhouni, Président Monde, Recherche et Développement de Sanofi. « Nous maintenons notre engagement dans la recherche et l'innovation, ainsi qu'auprès de toutes les personnes vivant avec la Sclérose en Plaques, et nous sommes impatients de pouvoir leur proposer de nouvelles options thérapeutiques, quel que soit le stade de leur maladie. »*

Le dossier de teriflunomide a été soumis à la FDA en Août 2011 et la soumission du dossier à l'EMA est prévue au premier trimestre 2012. Les résultats de l'étude TEMSO sont et seront inclus dans les dossiers de demande d'enregistrement.



Les résultats de TEMSO montrent que, comparée au placebo, une prise unique quotidienne de teriflunomide :

- Réduit significativement le risque de rechutes annuelles (critère d'évaluation principal de l'étude) de 31 % pour les doses 7 mg et 14 mg ($p < 0,001$ dans les deux cas).
- Prolonge significativement le délai jusqu'à la première rechute et a évité les rechutes à un nombre significativement plus élevé de participants pendant les deux années de l'étude : 53,7 % (7 mg, $p = 0,01$ vs. placebo), 56,5 % (14 mg, $p = 0,003$ vs. placebo) et 45,6 % (placebo).
- Réduit le risque de progression confirmée du handicap sur 12 semaines (critère d'évaluation secondaire) de 30 % ($p = 0,03$), avec la dose de 14 mg et de 24 % ($p = 0,08$), avec la dose de 7 mg.
- Améliore les résultats de nombreux examens réalisés par IRM comparés au placebo, tel que l'aggravation des lésions existantes ou l'apparition de nouvelles lésions cérébrales avec un effet dose dépendant en faveur de teriflunomide 14 mg.
 - Réduction du fardeau de la maladie (de 39,4 % [$p = 0,03$] et de 67,4 % [$p < 0,001$] respectivement pour les doses de 7 mg et 14 mg)
 - Réduction du nombre de lésions cérébrales mises en évidence par l'IRM pondérée en T1 après injection de gadolinium (réduction du risque relatif de 57 % et 80 %, $p < 0,001$ pour les deux doses).
 - Réduction du nombre de lésions actives uniques mises en évidence à l'IRM (réduction du risque relatif de 48 % et 69 % $p < 0,001$ pour les deux doses).

Un nombre comparable d'effets indésirables, y compris les effets indésirables graves et ceux ayant entraîné l'arrêt du traitement, a été observé entre les patients traités par teriflunomide et ceux recevant le placebo. Aucune infection opportuniste ou grave et aucun décès n'a été observé chez les patients traités par teriflunomide. La proportion des patients ayant arrêté le traitement à cause de la progression de la maladie a été significativement inférieure dans le groupe traité par teriflunomide 14 mg comparé au groupe ayant reçu le placebo ($p = 0,02$). Des tumeurs malignes ont été rapportées chez trois patients du groupe placebo et un patient du groupe teriflunomide 14 mg.

Les effets indésirables liés au traitement par teriflunomide étaient généralement d'intensité moyenne à modérée. Ils ont été pris en charge par les thérapies existantes et ont rarement conduit à l'arrêt du traitement. Les effets les plus fréquemment observés étaient des diarrhées, des nausées, une élévation modérée et asymptomatique sans effet dose des enzymes hépatiques, et une légère chute des cheveux ou diminution de la masse capillaire. En général, les diarrhées, nausées et chute des cheveux étaient légères à modérées, transitoires et ont rarement entraîné l'arrêt du traitement.

A propos de teriflunomide

Teriflunomide est nouveau traitement de fond oral de la SEP en cours de développement. Il s'agit d'un immunomodulateur doté de propriétés anti-inflammatoires qui inhibe de façon sélective et réversible une enzyme mitochondriale importante dans la prolifération et le fonctionnement des lymphocytes B et T activés, particulièrement impliqués dans les lésions cérébrales observées lors d'une SEP. Les lymphocytes non activés ne sont pas affectés par l'effet de teriflunomide, permettant ainsi au système immunitaire de jouer pleinement son rôle défensif en cas d'infection. Avec neuf ans d'utilisation dans le cadre de l'extension d'une étude de Phase II, teriflunomide est le médicament qui a fait l'objet du plus long suivi de tous les traitements en cours de développement dans la SEP. En plus de l'étude TEMSO, deux autres études de Phase III, TOWER et TENERE,



sont actuellement en cours dans la SEP récurrente. Une autre étude de Phase III, l'étude TOPIC, est également en cours dans le stade précoce de la SEP appelé aussi syndrome cliniquement isolé (SCI). Enfin, teriflunomide est aussi évalué en complément d'un traitement par interféron 1-bêta (INF- β) dans le cadre de l'étude de Phase III TERACLES.

(*) Aubagio™ est le nom de marque soumis aux autorités de santé pour le médicament expérimental teriflunomide.

A propos de la sclérose en plaques

Aujourd'hui dans le monde, plus de deux millions de personnes sont atteintes de SEP, une maladie inflammatoire auto-immune chronique qui affecte le cerveau, la moelle épinière et les nerfs optiques. Dans la SEP, les cellules immunitaires ou lymphocytes anormalement activés s'attaquent à la myéline, le tissu qui entoure et protège les fibres nerveuses, ce qui entraîne une dégradation des messages entre le cerveau et d'autres régions du corps et provoque des symptômes comme de la fatigue, des faiblesses, des problèmes de locomotion et d'équilibre, des troubles de la vue, des douleurs, des problèmes de spasticité et des troubles cognitifs. La SEP est la maladie neurologique invalidante la plus fréquente chez les jeunes adultes après les accidents et elle est deux à trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. La maladie est caractérisée habituellement par des poussées ou rechutes, suivies de périodes de rémission complète ou partielle. La SEP se manifeste de façon très variable avec des symptômes qui dépendent des zones du système nerveux central qui sont touchées. Il n'existe pas de tableau clinique bien défini de la SEP et chaque malade présente un ensemble fluctuant de symptômes, de gravité et de durée variables, y compris chez une même personne. La grande majorité des patients (soit environ 90 % d'entre eux) sont atteints initialement d'une forme récurrente de SEP.

L'imagerie par résonance magnétique est une technique importante et courante permettant d'aider à établir le diagnostic de la SEP mais aussi de suivre l'évolution de la maladie et l'effet des traitements. Cette technique non invasive et hautement sensible permet de visualiser les zones telles que le cerveau, la moelle épinière et d'autres zones touchées par la maladie. L'IRM a ainsi permis de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie.

A propos de Genzyme, une société Sanofi

Genzyme, une des entreprises de biotechnologies leader au monde, a pour vocation de permettre une vie meilleure aux patients atteints de maladies graves. Depuis sa fondation en 1981, Genzyme a favorisé l'émergence de traitements pionniers, sources de nouveaux espoirs pour les patients. Genzyme, société du Groupe Sanofi, concentre ses efforts sur les maladies génétiques rares, la sclérose en plaques, les maladies cardiovasculaires et l'endocrinologie. Les communiqués de presse et les informations sur la société sont disponibles sur www.genzyme.com.

L'Unité de Genzyme dédiée à la sclérose en plaques est en charge du développement des molécules teriflunomide ainsi que d'alemtuzumab qui est actuellement à l'étude dans le traitement de la sclérose en plaques.

A propos de Sanofi

Sanofi est un leader mondial et diversifié de la santé qui recherche, développe et commercialise des solutions thérapeutiques centrées sur les besoins des patients. Sanofi possède des atouts fondamentaux dans le domaine de la santé avec sept plateformes de croissance : la prise en charge du diabète, les vaccins humains, les produits innovants, les maladies rares, la santé grand public, les marchés émergents et la santé animale. Sanofi est coté à Paris (EURONEXT : 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 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 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 2010 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 2010 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:

Sanofi Media Relations

Jean-Marc Podvin
Tel: +33 (0) 1 53 77 46 46
E-mail: mr@sanofi.com

Sanofi Investor Relations

Sébastien Martel
Tel: +33 (0) 1 53 77 45 45
E-mail: ir@sanofi.com

Genzyme Media Relations

Bo Piela
Tel: +1 617 768 6579
E-mail: bo.piela@genzyme.com