



Alemtuzumab (Lemtrada™) réduit significativement les rechutes dans la sclérose en plaques comparé à l'interféron Bêta-1a dans une étude de Phase III

- Présentation de nouvelles données de CARE-MS I au 5^{ème} Congrès de l'ECTRIMS/ACTRIMS -

- Ces données montrent que 78% des patients traités par alemtuzumab n'ont pas présenté de rechutes pendant deux ans par rapport à IFNβ-1a à forte dose -

Paris, France – Le 22 Octobre 2011 – Sanofi (EURONEXT : SAN et NYSE : SNY) et sa filiale Genzyme annoncent aujourd'hui de nouvelles données tirées de CARE-MS I, la première de deux études cliniques randomisées de Phase III comparant le médicament expérimental alemtuzumab (Lemtrada™) à Rebif® (forte dose d'interféron bêta-1a par voie sous-cutanée) chez des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente-rémittente (SEP). Ces nouvelles données montrent que 78 % des patients traités par alemtuzumab n'ont pas présenté de rechutes pendant deux ans, ce qui constitue une amélioration statistiquement significative par rapport à l'interféron bêta-1a (78 % contre 59 % à deux ans, $p < 0,0001$), satisfaisant ainsi à un critère secondaire d'évaluation de l'étude. Les résultats de CARE-MS I ont été présentés aujourd'hui au 5^{ème} Congrès triennal de l'ECTRIMS/ACTRIMS sur la sclérose en plaques (*European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*). Genzyme développe alemtuzumab pour le traitement de la sclérose en plaques récurrente en collaboration avec Bayer HealthCare.

Comme annoncé précédemment, le traitement par deux cycles annuels d'alemtuzumab a entraîné une réduction de 55 % du taux de rechutes par rapport à l'interféron bêta-1a au cours des deux ans de l'étude ($p < 0,0001$), satisfaisant ainsi au premier critère d'évaluation principal et donc aux critères prédéterminés du protocole pour déclarer que l'étude est un succès. Après deux ans, très peu de patients (8 %) traités par alemtuzumab ont présenté une augmentation (ou détérioration) durable du handicap, mesurée au moyen de l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale), comparativement à 11 % des patients du groupe interféron bêta-1a. Toutefois, la différence entre les groupes au titre de ce deuxième critère d'évaluation principal n'était pas statistiquement significative ($p = 0,22$) et aucune différence n'a été relevée dans le score EDSS moyen entre les deux groupes.

L'étude CARE-MS I a comparé un traitement par alemtuzumab (12 mg/jour par injection intraveineuse pendant 5 jours suivi d'une seconde injection intraveineuse puis pendant 3 jours un an plus tard) à trois injections sous-cutanées d'interféron bêta-1a (44 µg) trois fois par semaine, chez 581 patients atteints de SEP de type récurrente-rémittente n'ayant jamais reçu de traitement de fond pour leur SEP auparavant, à l'exception de corticoïdes.

« CARE-MS I confirme que dans le cadre d'une comparaison directe avec Rebif®, l'activité de la maladie est significativement réduite chez les patients présentant une SEP récurrente précoce traités par alemtuzumab, sur une période d'observation de deux ans », a déclaré le professeur Alastair Compston, Président du Comité de pilotage de l'étude et Directeur du Département de neurosciences cliniques à l'Université de Cambridge au Royaume-Uni. « Ces données confirment le solide profil d'efficacité et le potentiel d'alemtuzumab pour les patients atteints de sclérose en plaques récurrente nécessitant un traitement plus efficace que les options thérapeutiques disponibles actuellement. »



« Les effets remarquables de Lemtrada sur les rechutes et divers critères cliniques et d'imagerie, par rapport à ceux de Rebif[®], confirment le potentiel de ce médicament et son efficacité pour les patients atteints de sclérose en plaques », a déclaré le Dr. David Meeker, Chief Operating Officer, Genzyme. « Nous attendons avec impatience les résultats de CARE-MS II, notre deuxième étude de Phase III, plus tard cette année, pour confirmer les effets positifs de Lemtrada chez des patients dont la maladie a continué de progresser sous traitement. »

Parmi les données complémentaires de l'étude CARE-MS I présentées aujourd'hui figurent les résultats applicables à d'autres critères d'évaluation secondaires soulignant le rôle positif d'alemtuzumab. Ainsi, comparés aux patients traités par interféron bêta-1a, les patients traités par alemtuzumab ont obtenu de meilleurs scores MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite ; changement moyen par rapport au score de référence de 0,12 contre 0,05 à l'année deux, $p=0,012$). Le score MSFC est une mesure composite des fonctions physiques et cognitives.

Le changement médian en pourcentage du volume des lésions hyperintenses visibles en T2 par imagerie par résonance magnétique (IRM) à l'année deux s'est établi à -9,3 pour l'alemtuzumab, contre -6,5 pour l'interféron bêta-1a ($p=0,31$). Les autres résultats IRM donnent à penser que l'alemtuzumab a permis d'enregistrer des améliorations pour plusieurs critères d'imagerie qui vont, d'une manière générale, dans le même sens que les améliorations cliniques observées. Une amélioration statistiquement significative a ainsi été observée pour l'alemtuzumab par rapport à l'interféron bêta-1a dans le pourcentage de patients présentant de nouvelles lésions hyperintenses visibles en T2 ou des lésions plus volumineuses (49 contre 58, $p=0,035$), de nouvelles lésions rehaussées par injection de gadolinium (15 contre 27, $p=0,0006$) et de nouvelles lésions hypo-intenses visibles en T1 (24 contre 31, $p=0,05$). De plus, les patients traités par alemtuzumab ont présenté moins de changement au niveau de la fraction du parenchyme cérébral, une mesure de l'atrophie cérébrale, comparativement à l'interféron bêta-1a (changement médian par rapport au départ -0,87 contre -1,49, $p<0,0001$), ce qui d'un point de vue statistique constitue un résultat hautement significatif.

Données de tolérance de CARE-MS I

Les événements indésirables fréquents associés à alemtuzumab dans l'étude CARE-MS I ont inclus des réactions liées à la perfusion, généralement légères à modérées. L'incidence des infections a augmenté, les plus fréquentes comprenant des infections des voies respiratoires supérieures et des voies urinaires et un herpès buccal. Les infections étaient essentiellement légères à modérées et aucune n'a engagé le pronostic vital ou ne s'est révélée fatale.

L'incidence des événements indésirables graves a été similaire dans les deux groupes de traitement (18,4 % pour l'alemtuzumab contre 14,4 % pour l'interféron bêta-1a). En ce qui concerne les troubles auto-immuns, 18,1 % des patients traités par alemtuzumab ont développé un dysfonctionnement thyroïdien auto-immun et 0,8 % une thrombocytopenie immunitaire pendant les 2 ans de l'étude. Il n'y a eu aucun cas de glomérulonéphrite auto-immune. Les cas d'auto-immunité ont été détectés et pris en charge par des traitements conventionnels. La surveillance de la survenue de cytopénies immunitaires et de dysfonctionnements thyroïdiens ou rénaux fait partie intégrante de tous les essais d'alemtuzumab dans le traitement expérimental de la sclérose en plaques que sponsorise Genzyme.

Informations complémentaires

Un autre essai clinique de Phase III, CARE-MS II, est actuellement en cours pour évaluer et comparer alemtuzumab à l'interféron bêta 1a dans le traitement de patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente, ayant présenté une rechute sous traitement. Les premiers résultats de cette étude sont attendus au quatrième trimestre de 2011.

Le Groupe entend déposer des demandes d'homologation aux États-Unis et dans l'Union européenne pour alemtuzumab dans la sclérose en plaques au cours du premier trimestre de 2012 et a obtenu de la FDA une évaluation accélérée dans le cadre de la procédure dite de « fast track ». 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.

*Lemtrada™ est le nom de marque soumis aux autorités de santé pour alemtuzumab.

A propos de l'étude CARE-MS I

CARE-MS I (comparaison de l'efficacité d'alemtuzumab et de Rebif® dans la sclérose en plaques) avait pour but de déterminer si le médicament expérimental alemtuzumab permettait d'obtenir des améliorations notables en termes d'efficacité et de tolérance par rapport à un comparateur actif traditionnellement prescrit dans le traitement de la sclérose en plaques récurrente (interféron bêta 1a).

CARE-MS I était un essai clinique international de Phase III, randomisé, comparant deux cycles annuels d'alemtuzumab par voie intraveineuse, 12 mg/jour pendant 5 jours au départ puis pendant 3 jours un an plus tard, à trois injections sous-cutanées par semaine d'interféron bêta-1a (44 µg) chez des patients naïfs de traitement atteints de SEP de type récurrente-rémittente. L'étude a inclus 581 patients qui n'avaient jamais reçu de traitement de fond pour leur sclérose en plaques, à l'exception de corticoïdes. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2 pour 1, soit dans le groupe alemtuzumab, soit dans le groupe interféron bêta-1a. L'évaluation des critères d'efficacité principaux de l'étude a été réalisée à intervalles réguliers par des neurologues indépendants qui ignoraient le traitement attribué aux patients.

L'étude comportait deux critères d'évaluation principaux : réduction du taux de poussées et délai écoulé jusqu'à une accumulation durable du handicap pendant six mois (SAD)[†]. Sur la base des critères énoncés dans le protocole de l'étude, l'atteinte des deux critères d'évaluation principaux ($p \leq 0,05$) ou d'un des deux critères moyennant une mesure plus stricte de la significativité statistique ($p \leq 0,025$) permettait de déclarer l'étude CARE-MS I un succès. Les critères d'évaluation secondaires étaient les suivants : proportion de patients n'ayant pas présenté de poussées à l'année deux ; changement du score sur l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) par rapport au départ ; pourcentage de changement par rapport au départ du volume des lésions hyperintenses visibles en T2 par imagerie par résonance magnétique à l'année deux, et acquisition d'un handicap mesurée par les changements dans le score Multiple Sclerosis Functional Composite par rapport au départ.

[†] Accumulation durable du handicap (SAD) – Représentation clinique de l'aggravation du handicap du patient ; CARE-MS I a suivi ce critère pendant une durée de six mois.

A propos d'alemtuzumab

Alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé étudié dans le traitement de la sclérose en plaques récurrente. Lemtrada cible la glycoprotéine de surface CD52, souvent exprimée sur les lymphocytes B et T. Les résultats de recherches préliminaires donnent à penser que Lemtrada neutralise les lymphocytes B et T qui pourraient être responsables des lésions cellulaires caractéristiques de la sclérose en plaques. Cette neutralisation est suivie d'un mode de reconstitution différent des lymphocytes. Lemtrada semble avoir peu ou pas d'effet sur les autres cellules du système immunitaire. En plus des données de l'étude CARE-MS I, une autre étude de Phase III, CARE-MS II, évaluera Lemtrada par rapport à l'interféron bêta-1a chez des patients atteints de SEP récurrente-rémittente ayant rechuté sous traitement.



Genzyme possède les droits internationaux sur alemtuzumab et est le principal responsable de son développement et de sa commercialisation dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP). Bayer HealthCare assure le codéveloppement d'alemtuzumab dans la SEP avec Genzyme. Bayer HealthCare conserve une option de co-promotion d'alemtuzumab dans le traitement de la SEP et recevra des paiements en fonction du chiffre d'affaires de ce produit après l'approbation de ce médicament par les autorités de santé et sa commercialisation.

A propos de Genzyme

Genzyme, entreprise pionnière en biotechnologies, a vocation à avoir un impact positif important sur la vie des patients atteints de maladies graves. Depuis sa création en 1981, l'entreprise a développé des traitements innovants dans plusieurs domaines thérapeutiques, redonnant espoir aux patients. Ses produits et services se concentrent sur les maladies génétiques rares, les maladies rénales, l'orthopédie, le cancer, la transplantation d'organes et les maladies immunes. Genzyme fait partie du Groupe Sanofi. Les communiqués de presse de Genzyme et d'autres informations sur l'entreprise sont disponibles sur www.genzyme.com.

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).

A propos de Bayer HealthCare

Le Groupe Bayer est une entreprise internationale spécialisée dans les soins de santé, la nutrition et les matériaux hautes performances. Pilier santé du groupe Bayer AG, Bayer HealthCare est, avec un chiffre d'affaires de 16,913 milliards d'euros pour l'année 2010, l'une des toutes premières entreprises innovantes dans le secteur de la santé et des produits médicaux. Basée à Leverkusen, en Allemagne, l'entreprise compte 55 700 collaborateurs dans plus de 100 pays et elle est présente au niveau international au travers de quatre divisions opérant dans les secteurs de la santé animale, de la santé grand public, des soins médicaux et de la pharmacie. Elle a pour objectif de mettre au point et de fabriquer des produits destinés à améliorer la santé humaine et la santé animale dans le monde. Pour plus d'informations, consultez www.bayerhealthcare.com.

Déclarations prospectives pour Sanofi

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.



Genzyme® est une marque déposée et CARE-MS est la marque d'un service de Genzyme Corporation. Tous droits réservés.
Rebif® est une marque déposée d'EMD Serono, Inc. ou de ses filiales.

Contacts :

Genzyme Relations Presse

Bo Piela

Tél. : +1 617 768 6579

Mobile : +1 508 308 9783

bo.piela@genzyme.com

Sanofi Relations Investisseurs

Sébastien Martel

Tél. : +33 (0) 1 53 77 45 45

ir@sanofi.com

Sanofi Relations Presse

Marisol Péron

Tél. : +33 (0) 1 53 77 45 02

Mobile : +33 (0) 6 08 18 94 78

marisol.peron@sanofi.com