



## **Amélioration significative des scores d'invalidité chez les patients atteints de Sclérose en Plaques traités par Lemtrada™\* (alemtuzumab) par rapport à Rebif® dans une étude de phase III**

***- Probabilité d'amélioration du handicap plus de deux fois plus élevée chez les patients traités par alemtuzumab par rapport à Rebif® dans l'étude CARE-MS II -***

**Paris, France - Le 24 avril 2012** - Sanofi (EURONEXT : SAN et NYSE : SNY), et sa filiale Genzyme présentent aujourd'hui des données complémentaires de l'étude de phase III CARE-MS II montrant un ralentissement significatif de l'accumulation du handicap chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP) traités par alemtuzumab, par rapport à Rebif® (forte dose d'interféron bêta-1a par voie sous-cutanée), comme mesuré sur l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale), l'instrument de référence pour l'évaluation de la progression du handicap physique. De plus, une amélioration significative des scores d'invalidité a été observée chez certains patients traités par alemtuzumab par rapport aux scores de départ, comparé aux patients traités par Rebif. Cette amélioration suggère une diminution du handicap chez ces patients. Dans cette étude, la probabilité que le handicap préexistant diminue de manière soutenue était plus de deux fois plus élevée pour les patients traités par alemtuzumab que pour ceux traités par Rebif. Genzyme développe alemtuzumab dans le traitement de la SEP en collaboration avec Bayer HealthCare.

L'étude CARE-MS II est une étude clinique randomisée de phase III comparant l'agent expérimental alemtuzumab à Rebif chez des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente-rémittente ayant présenté une rechute lors d'un traitement antérieur. Le Groupe a annoncé en novembre que les résultats des deux critères d'évaluation principaux étaient statistiquement très significatifs.

Les principales données sur le handicap de l'étude CARE-MS II présentées aujourd'hui au 64<sup>e</sup> Congrès annuel de l'American Academy of Neurology sont les suivantes :

- Diminution du score EDSS moyen des patients traités par alemtuzumab pendant la période de deux ans de l'étude, indiquant une réduction de leur handicap physique, alors que le score moyen des patients traités par Rebif a augmenté, témoignant d'une aggravation de leur handicap (-0,17 contre 0,24 ;  $p < 0,0001$ ).
- A deux ans, 29 % des patients traités par alemtuzumab ont montré une réduction durable du handicap à six mois, ce qui signifie que leur handicap a diminué, contre 13 % seulement des patients traités par Rebif ( $p=0,0002$ ).
- Réduction de 42 % du risque d'accumulation durable (ou aggravation) du handicap à six mois (SAD) mesurée par l'échelle EDSS chez les patients traités par alemtuzumab par rapport à Rebif pendant les deux ans de l'étude ( $p=0,0084$ ), conformément aux données rapportées précédemment. Ce résultat est hautement significatif sur le plan statistique.

Les principales données concernant les rechutes qui ont été présentées à l'AAN sont les suivantes :

- 65 % des patients traités par alemtuzumab n'avaient pas présenté de rechute à deux ans, ce qui signifie qu'ils n'ont présenté aucune rechute pendant l'étude, contre 47 % des patients traités par Rebif (réduction du risque de 47 % ;  $p < 0,0001$ ).
- Réduction de 49 % du taux de rechute observé chez les patients traités par alemtuzumab 12 mg par rapport à Rebif sur la période de deux ans de l'étude ( $p < 0,0001$ ). Ce résultat est hautement significatif, comme indiqué précédemment.



*« Jusqu'à présent, l'objectif principal du traitement de la SEP était de différer l'aggravation du handicap »* explique le Dr Jeffrey Cohen, Directeur des Thérapies Expérimentales du Mellen Center for MS Treatment and Research de la Cleveland Clinic et membre du Comité de pilotage chargé d'encadrer l'étude. *« Les patients dont le traitement antérieur n'avait pas permis d'empêcher les rechutes et qui ont été traités par alemtuzumab dans le cadre de l'étude CARE-MS II ont présenté un ralentissement ou une diminution du handicap. »*

Dans l'étude CARE-MS II, les patients ont reçu un total de huit injections intraveineuses d'alemtuzumab 12 mg pendant les deux ans de l'étude. Le premier cycle de traitement par alemtuzumab a été administré pendant cinq jours consécutifs et le deuxième cycle pendant trois jours consécutifs, 12 mois plus tard. Rebif 44 µg a été administré par injections sous-cutanées trois fois par semaine pendant les deux ans de l'étude.

*« Alemtuzumab est le premier traitement de fond à agir de manière significative à la fois sur le risque de rechute et sur le handicap, au-delà de Rebif dans le cadre d'une étude comparative »,* a expliqué le professeur Alastair Compston, président du Comité de pilotage chargé d'encadrer l'étude, investigateur principal des études de Phases II et III sur l'alemtuzumab, et directeur du Département de neurosciences cliniques de l'Université de Cambridge, au Royaume-Uni. *« Les données d'efficacité du programme clinique CARE-MS suggèrent que s'il est approuvé, alemtuzumab sera un nouveau traitement important pour les patients atteints de SEP présentant une rechute et dont la maladie est en phase active. »*

De nouvelles données complémentaires de l'étude CARE-MS II suggèrent qu'alemtuzumab permet également d'obtenir une amélioration significative de plusieurs critères d'imagerie par rapport à Rebif allant dans le même sens que les effets observés sur les critères cliniques. Dans la SEP, l'imagerie permet de suivre le développement des plaques ou lésions consécutives aux épisodes d'inflammation du système nerveux central (SNC). Une amélioration statistiquement significative a été observée dans le groupe traité par alemtuzumab, par rapport à Rebif, comme en témoignent le pourcentage de patients présentant de nouvelles lésions hyperintenses visibles en T2 ou des lésions plus volumineuses (46 contre 68 ;  $p < 0,0001$ ) et des lésions rehaussées par injection de gadolinium (19 contre 34 ;  $p < 0,0001$ ). Le changement observé à l'année deux dans le volume des lésions hyperintenses en T2 par rapport au départ (critère d'évaluation secondaire) n'a pas été statistiquement différent ( $p = 0,14$ ). Dans l'étude, les patients traités par alemtuzumab ont présenté moins de changement au niveau de la fraction du parenchyme cérébral, une mesure de l'atrophie cérébrale, de la perte de neurones et des connexions entre eux, comparativement à Rebif (changement médian par rapport au départ -0,62 contre -0,81 ;  $p = 0,012$ ), ce qui d'un point de vue statistique constitue un résultat significatif.

*« Nous pensons que les résultats décisifs de CARE-MS II, y compris l'inversion de l'accumulation du handicap observée chez certains patients, comparativement au traitement de référence Rebif, constituent un véritable message d'espoir pour les patients atteints de SEP »,* a déclaré le Dr David Meeker, Directeur Général de Genzyme. *« Nous avons pour objectif de présenter une demande d'approbation pour alemtuzumab aux autorités réglementaires américaines et européennes au deuxième trimestre de cette année et sommes enthousiasmés par le potentiel que présente ce traitement important pour les personnes atteintes de SEP dont les besoins thérapeutiques sont largement insatisfaits. »*

Les événements indésirables les plus fréquents associés au traitement par alemtuzumab dans le cadre de l'étude CARE-MS II ont été les réactions à la perfusion, généralement légères à modérées. Les infections ont été fréquentes dans les deux groupes, avec une incidence plus marquée dans le groupe alemtuzumab. Les infections les plus fréquentes étaient les infections des voies respiratoires supérieures et des voies urinaires, de même que les infections fongiques cutanées et l'herpès buccal. Les infections graves ont concerné 3,7 % des patients



du groupe alemtuzumab contre 1,5 % des patients du groupe Rebif. Elles ont été essentiellement légères à modérées et aucune ne s'est révélée fatale.

Dans le cadre de l'étude, 15,9 % des patients traités par alemtuzumab ont développé un dysfonctionnement thyroïdien auto-immun, contre 5,0 % des patients traités par Rebif, et 0,9 % des patients traités par alemtuzumab ont présenté une thrombocytopénie immune pendant les deux ans de l'étude. Les cas d'auto-immunité ont été détectés précocement et pris en charge par des traitements conventionnels. La surveillance de la survenue de thrombocytopénies immunes 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. Toutes les données rapportées ci-dessus concernent des patients inclus dans l'étude qui ont été traités par 12 mg d'alemtuzumab ou 44 µg de Rebif.

Alemtuzumab est un anticorps monoclonal qui cible la glycoprotéine de surface CD52, souvent exprimée sur les lymphocytes B et T. Alemtuzumab neutralise les lymphocytes B et T qui pourraient être responsables des lésions cellulaires caractéristiques de la sclérose en plaques. Alemtuzumab semble avoir peu d'effets sur d'autres cellules du système immunitaire. L'effet anti-inflammatoire aigu d'alemtuzumab est immédiatement suivi d'un mode de reconstitution différent des lymphocytes B et T permettant de rééquilibrer le système immunitaire d'une manière qui réduit l'activité de la SEP.

Le Groupe a pour objectif de présenter des demandes d'approbation pour alemtuzumab dans le traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente aux États-Unis et dans l'Union européenne au deuxième trimestre de 2012. Puisqu'il n'est pas encore approuvé dans le traitement de la SEP, alemtuzumab ne doit pas être prescrit à des patients atteints de SEP en dehors du cadre d'un essai clinique officiel strictement réglementé et doté de mesures de suivi appropriées.

\*Lemtrada™ est le nom exclusif proposé aux autorités de santé pour le médicament expérimental alemtuzumab.

\*\*\*

**Sanofi organisera une conférence téléphonique pour la communauté financière pendant le prochain Congrès Annuel de l'Académie Américaine de Neurologie, incluant les résultats de l'étude CARE – MS II.**

Elle aura lieu le mercredi 25 avril 2012 à  
15:00 Paris CEST / 14:00 Londres BST/ 9.00 New York EDT

La conférence téléphonique comprendra une présentation suivie d'une session de questions-réponses. Elle sera accessible par webcast audio sur [www.sanofi.com](http://www.sanofi.com) et aux numéros de téléphones suivants :

NUMEROS D'APPEL  
France +33 (0) 1 70 77 09 38  
UK +44 (0) 203 367 9457  
USA +1 866 907 5925

REDIFFUSION AUDIO  
Une rediffusion audio sera accessible aux numéros suivants, approximativement 2 heures après la fin de la conférence.  
France +33 (0) 1 72 00 15 00  
UK +44 (0) 203 367 9460  
USA +1 877 642 3018  
Access code 276606#



### **A propos de l'étude CARE-MS**

CARE-MS II (étude comparée de l'efficacité d'alemtuzumab et de Rebif® dans la sclérose en plaques) a été conçue pour déterminer si l'agent expérimental alemtuzumab pour le traitement de la sclérose en plaques permettait d'obtenir de meilleurs résultats en termes d'efficacité et de tolérance que Rebif (interféron bêta-1a 44 µg à fortes doses), son comparateur actif approuvé et le traitement de référence de la SEP de type récurrente-rémittente. Les patients recrutés dans l'étude devaient avoir présenté au moins une rechute dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude, et au moins une rechute ayant eu lieu sous traitement par un traitement de fond approuvé, par voie injectable.

CARE-MS II était une étude internationale, randomisée, de phase III comparant le traitement par alemtuzumab au traitement par Rebif chez 840 patients atteints de sclérose en plaques ayant rechuté sous un traitement précédent. L'étude comportait deux critères principaux combinés d'évaluation : la réduction du taux de rechute et l'accumulation durable du handicap à six mois. Les critères d'évaluation secondaires étaient les suivants : pourcentage de patients n'ayant pas présenté de rechute à l'année deux ; score sur l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) par rapport au score de 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 changement par rapport au départ du score MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite). Les évaluations de handicap ont été réalisées aux visites régulièrement prévues auprès de neurologues indépendants qui n'étaient pas informés des traitements que prenaient les patients. Les rechutes ont été déterminées par un comité « en aveugle ».

En plus de l'étude CARE-MS II, aujourd'hui terminée, une autre étude de phase III, CARE-MS I, a évalué alemtuzumab par rapport à Rebif dans le traitement de patients atteints de SEP récurrente-rémittente naïfs de traitement. Celle-ci a permis d'observer une réduction statistiquement significative du taux de rechute sous alemtuzumab. Dans les deux études, alemtuzumab 12 mg a été administré par intraveineuse huit fois au cours des deux années de l'étude. Le premier cycle de traitement a été administré pendant cinq jours consécutifs et le deuxième pendant trois jours consécutifs, 12 mois plus tard. Rebif 44 µg a été administré par injection sous-cutanée trois fois par semaine pendant les deux ans de l'étude. Dans l'étude CARE-MS II, un troisième groupe de patients a reçu 24 mg d'alemtuzumab (n=170), selon le même schéma d'administration que les patients traités par alemtuzumab 12 mg (n=426).

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 co-développement 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 son approbation par les autorités de réglementation et sa commercialisation.

### **A propos de Genzyme, une entreprise du Groupe Sanofi**

Genzyme a ouvert la voie dans le développement et la distribution de thérapies innovantes pour les patients atteints par des maladies graves et invalidantes depuis plus de 30 ans. Pour atteindre ses objectifs, l'entreprise mène des recherches de calibre mondial et s'appuie sur l'engagement et la compassion de ses collaborateurs. Ses produits et services se concentrent sur les maladies rares et la sclérose en plaques afin d'avoir un impact positif sur la vie des patients et de leurs familles. Cet objectif oriente et inspire chacune des actions de l'entreprise. Le portefeuille de produits innovants de Genzyme est commercialisé dans le monde entier et représente des avancées majeures et salvatrices en médecine. Genzyme fait partie du Groupe Sanofi et bénéficie à ce titre de la taille et des ressources de l'une des plus grandes entreprises pharmaceutiques du monde, avec laquelle elle partage le même engagement au service des patients et la volonté d'améliorer leur qualité de vie. Pour plus d'informations sur Genzyme, voir [www.genzyme.com](http://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, la santé grand public, les marchés émergents, la santé animale et le nouveau Genzyme. Sanofi est coté à Paris (EURONEXT: SAN) and in New York (NYSE: SNY).

## A propos de Bayer HealthCare

Le groupe Bayer AG, basée à Leverkusen, (Allemagne) est une entreprise mondiale avec des compétences majeures dans le domaine de la santé, de la nutrition et des matériaux de haute performance. Filiale de Bayer AG, Bayer HealthCare est, avec un chiffre d'affaires de 17,2 milliards d'euros pour l'année 2011, l'une des toutes premières entreprises innovantes au monde dans le secteur de la santé et des produits médicaux. Comptant 55 700 collaborateurs dans plus de 100 pays, l'entreprise est présente au travers de quatre divisions : santé animale, santé familiale, diabète et 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. En permettant le diagnostic et le traitement des maladies, ses produits sont le gage d'un plus grand bien-être et d'une meilleure qualité de vie. Pour plus d'informations voir : [www.bayerhealthcare.com](http://www.bayerhealthcare.com) ou [bayerhealthcare.fr](http://bayerhealthcare.fr)

### 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 2011 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 2011 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<sup>®</sup> est une marque déposée. Tous droits réservés.

Rebif<sup>®</sup> est une marque déposée d'EMD Serono, Inc. ou de ses filiales.

---

### Contacts:

#### Relations Presse Sanofi

Jean-Marc Podvin

Tel: +33 (0) 1 53 77 46 46

E-mail: [mr@sanofi.com](mailto:mr@sanofi.com)

#### Relations Investisseurs Sanofi

Sébastien Martel

Tel: +33 (0) 1 53 77 45 45

E-mail: [ir@sanofi.com](mailto:ir@sanofi.com)

#### Relations Presse Genzyme

Bo Piel

Tél. : +1 617 768 6579

E-mail: [bo.piel@genzyme.com](mailto:bo.piel@genzyme.com)

#### Relations Investisseurs Sanofi

Kristen Galfetti

Tel: +1 908 981 5560

E-mail: [ir@sanofi.com](mailto:ir@sanofi.com)