



Maintien des effets thérapeutiques de Lemtrada® (alemtuzumab) de Genzyme pendant six ans pour la majorité des patients atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques traités au cours d'essais cliniques

- *Après six ans, respectivement 64 % et 55 % des patients traités par Lemtrada au cours de la prolongation de deux études pivots de phase III n'ont pas reçu de traitement additionnel par Lemtrada au cours des cinq années précédentes –*
- *Cohérence des effets observés sur la rechute, le handicap, l'atrophie cérébrale et l'activité des lésions à l'IRM –*

Paris, France – Le 16 septembre 2016 - [Sanofi](#) et son Entité mondiale Médecine de spécialités [Sanofi Genzyme](#) annoncent aujourd'hui de nouvelles données expérimentales positives à six ans de l'étude de prolongation de Lemtrada® (alemtuzumab) menée chez des patients atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR). Ces résultats seront présentés cette semaine au 32^{ème} Congrès du Comité européen pour le traitement et la recherche sur la sclérose en plaques (ECTRIMS) à Londres.

Chez les patients atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques traités par Lemtrada dans le cadre des études pivots CARE-MS de Phase III, les effets décrits ci-dessous observés au cours des essais de deux ans se sont maintenus pendant les quatre années supplémentaires de l'étude de prolongation. Plus de 90 % des patients ont été inscrits dans l'étude de prolongation. Ces patients étaient éligibles à un traitement supplémentaire par Lemtrada au cours de l'étude de prolongation s'ils avaient présenté au moins une rechute ou au moins deux nouvelles lésions cérébrales ou spinales ou une augmentation du volume de ces dernières.

Après les deux cycles initiaux de traitement administrés dans le cadre des études CARE-MS (au mois zéro et au mois 12), 64 % des patients traités par Lemtrada dans l'étude CARE-MS I et 55 % de ceux traités dans l'étude CARE-MS II n'ont pas reçu de traitement supplémentaire par Lemtrada pendant les cinq années suivantes, jusqu'au mois 72.

- Le faible taux annualisé de rechute observé chez les patients traités par Lemtrada dans le cadre des études de Phase III CARE-MS I (0,18) et CARE-MS II (0,27) s'est maintenu pendant toute la durée de l'étude de prolongation (respectivement 0,12 et 0,15 à l'année six.)
- Jusqu'à la sixième année, respectivement 77 % et 72 % des patients traités par Lemtrada dans CARE-MS I et CARE-MS II n'ont pas présenté d'aggravation de la progression du handicap confirmée sur six mois, selon le score EDSS (*Expanded Disability Status Scale*).
- Jusqu'à l'année six, respectivement 34 % et 43 % des patients qui présentaient un handicap avant le traitement par Lemtrada dans le cadre de CARE-MS I et CARE-MS II ont présenté une amélioration confirmée de leur score EDSS pendant au moins six mois, comparativement au score prétraitement.

- Jusqu'à l'année six, les patients traités par Lemtrada dans le cadre de CARE-MS I et CARE-MS II ont présenté un ralentissement de la perte de volume cérébral mesurée par la fraction du parenchyme cérébral par imagerie par résonance magnétique (IRM). Pendant les années trois, quatre, cinq et six, la perte médiane annuelle du volume cérébral s'est établie à -0,20 % ou moins, inférieure à ce qui avait été observé chez les patients traités par Lemtrada pendant les études pivots de deux ans (CARE-MS I : -0,59 % la première année ; -0,25 % la deuxième année ; CARE-MS II : -0,48 % la première année ; -0,22 % la deuxième année).
- Au cours de chacune des années trois, quatre, cinq et six, la plupart des patients n'ont pas présenté d'activité de la maladie visible à l'IRM, définie par l'absence de nouvelles lésions en T1 rehaussées par le gadolinium et de nouvelles lésions en T2 ou de lésions ayant augmenté de volume (66 – 72 %, CARE-MS I ; 68 – 70 %, CARE-MS II).

Jusqu'à l'année six, l'incidence annuelle de la plupart des effets secondaires pendant l'étude de prolongation a été comparable ou réduite comparativement aux études pivots. La fréquence des effets thyroïdiens a été plus élevée au cours de l'année trois puis a diminué par la suite.

« Les données de l'étude de prolongation en cours consacrée à Lemtrada présentées à l'ECTRIMS montrent que plus de la moitié des patients ont bénéficié des effets soutenus du traitement sur l'activité de la maladie même s'ils avaient reçu leur dernier cycle de traitement cinq ans auparavant », a déclaré le Dr Alasdair Coles, Professeur au Département de neurosciences cliniques de l'Université de Cambridge. « La cohérence au fil du temps de ces effets sur la rechute, le handicap et l'activité de la maladie mesurée à l'IRM est très prometteuse. »

Les essais de phase III de Lemtrada étaient des études pivots randomisées de deux ans, en double aveugle, comparant un traitement par Lemtrada à une forte dose d'interféron bêta-1a par voie sous-cutanée chez des patients atteints de formes récurrentes de sclérose en plaques dont la maladie était active et qui étaient soit naïfs de tout traitement (CARE-MS I), soit avaient présenté une réponse inadéquate à un autre traitement (CARE-MS II). La maladie était réputée active si les patients avaient présenté au moins deux rechutes au cours des deux années précédentes et au moins une rechute au cours de l'année précédente. Le protocole prévoyait l'administration de Lemtrada par perfusion intraveineuse pendant deux cycles de traitement annuels, le premier pendant cinq jours consécutifs et le second pendant trois jours consécutifs, 12 mois plus tard.

Dans le cadre des essais cliniques, les effets indésirables graves associés à Lemtrada ont été les réactions liées à la perfusion, les troubles auto-immuns (troubles thyroïdiens, cytopénies auto-immunes et néphropathies), les infections et les pneumopathies. Lemtrada peut augmenter le risque de survenue de tumeurs malignes. Des programmes de gestion des risques incorporant des actions d'éducation et de surveillance permettent la détection et la prise en charge précoces des risques identifiés et potentiels les plus importants. La plupart des effets indésirables de Lemtrada sont les éruptions cutanées, les céphalées, la pyrexie, les rhinopharyngites, les nausées, les infections des voies urinaires, la fatigue, l'insomnie, les infections des voies respiratoires supérieures, les infections par le virus de l'herpès, l'urticaire, le prurit, les troubles thyroïdiens, les infections fongiques, l'arthralgie, les douleurs dans les extrémités, la dorsalgie, la diarrhée, la sinusite, les douleurs oropharyngées, la paresthésie, les vertiges, les douleurs abdominales, les bouffées vasomotrices et les vomissements. (Voir les informations importantes sur la sécurité d'emploi ci-dessous).

A propos de Lemtrada® (alemtuzumab)

Lemtrada est approuvé dans plus de 50 pays et plusieurs autres demandes d'autorisation de mise sur le marché sont actuellement en cours d'examen. Lemtrada bénéficie d'un programme de développement clinique exhaustif et étendu qui a recruté près de 1 500 patients dans le monde et permis d'obtenir des données de suivi équivalent à 5 400 patients-années. Plus de 9 200 patients dans le monde ont été traités par Lemtrada en dehors du cadre d'essais cliniques.



Le mécanisme d'action exact de l'alemtuzumab et ses effets thérapeutiques sur la SEP ne sont pas connus. L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal qui cible la protéine CD52, une protéine présente en grande quantité sur les lymphocytes T et B. Le traitement par alemtuzumab entraîne, après chaque cycle de traitement, l'épuisement des lymphocytes T et B circulants que l'on pense responsables du processus inflammatoire caractéristique de la sclérose en plaques. Il se produit ensuite une forme distincte de repopulation des lymphocytes T et B qui se poursuit dans le temps.

Sanofi Genzyme détient les droits internationaux d'alemtuzumab et est le principal responsable du développement et de la commercialisation dans la SEP. Bayer HealthCare reçoit des paiements conditionnels sur la base du chiffre d'affaires de ce produit.

Lemtrada® (alemtuzumab) – Indication aux États-Unis

LEMTRADA est un médicament soumis à prescription médicale indiqué dans le traitement des formes récurrentes de sclérose en plaques (SEP). En raison de son profil de sécurité, Lemtrada doit être réservé, d'une manière générale, aux patients ayant présenté une réponse inadéquate à deux médicaments ou plus indiqués dans le traitement de la SEP. La sécurité d'emploi et l'efficacité de LEMTRADA chez l'enfant de moins de 17 ans n'ont pas encore été établies.

LEMTRADA est contre-indiqué aux patients porteurs d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

INFORMATIONS IMPORTANTES SUR LA SECURITE D'EMPLOI DE LEMTRADA

LEMTRADA peut causer de graves effets indésirables :

Troubles auto-immuns graves : Certaines personnes traitées par LEMTRADA peuvent présenter des troubles auto-immuns. Il s'agit de troubles amenant votre système immunitaire à réagir de façon anormale contre votre organisme qui peuvent être graves et même provoquer le décès. Parmi ces troubles auto-immuns graves figure ce qui suit :

- Purpura thrombopénique immunologique, qui survient lorsque la diminution du nombre de plaquettes dans le sang provoque des saignements graves qui, en l'absence de traitement, peuvent causer des problèmes engageant le pronostic vital. Avertissez immédiatement votre médecin en cas d'apparition des symptômes suivants : tendance aux ecchymoses, saignements prolongés lors de coupure, règles plus abondantes que d'habitude, saignements du nez ou des gencives inhabituels et/ou prolongés, apparition de petites taches de couleur rouge, rose ou violette, disséminées sur la peau.
- Troubles rénaux, notamment la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire qui, en l'absence de traitement, peuvent provoquer de graves lésions rénales, une insuffisance rénale nécessitant une dialyse ou une transplantation, ou le décès. Avertissez immédiatement votre médecin en cas d'apparition des signes ou symptômes suivants : présence de sang dans les urines (l'urine peut être rouge ou couleur thé), gonflement des jambes ou des pieds, crachats de sang.

Il est important que des analyses de sang et d'urine soient réalisées avant et pendant le traitement par LEMTRADA, puis tous les mois pendant les 4 ans ou plus suivant la dernière perfusion.

Réactions graves liées à la perfusion : LEMTRADA peut provoquer de graves réactions à la perfusion pouvant causer le décès. Les réactions graves à la perfusion peuvent survenir pendant l'administration de LEMTRADA ou dans les 24 heures ou plus qui suivent.

- La perfusion sera administrée dans un établissement de santé possédant les équipements et le personnel spécialisé nécessaires à la prise en charge des réactions à la perfusion, y compris les réactions allergiques graves et les problèmes cardiaques ou respiratoires



urgents. Vous serez également surveillé(e) pendant la perfusion et pendant les 2 heures suivantes. En cas de réactions graves pendant la perfusion, celle-ci pourra être interrompue.

Avertissez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants de réaction grave à la perfusion pendant la perfusion et après avoir quitté l'établissement de santé :

- gonflement de la bouche ou de la gorge
- difficulté à respirer
- faiblesse
- battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers
- gêne thoracique
- éruptions cutanées

Pour tenter de réduire les réactions à la perfusion, votre médecin vous prescrira des médicaments (corticoïdes) avant chacune des 3 premières perfusions de chaque cycle de LEMTRADA. D'autres traitements visant à limiter ces réactions peuvent également être administrés avant la perfusion ou lors de l'apparition de symptômes.

Certains cancers : L'administration de LEMTRADA peut augmenter le risque d'apparition de certains cancers comme des cancers de la thyroïde, de la peau (mélanome) et du sang (troubles lymphoprolifératifs et lymphome). Avertissez votre médecin si vous présentez les symptômes suivants pouvant être évocateurs d'un cancer thyroïdien :

- nouvelle grosseur
- œdème du cou
- gorge douloureuse
- voix rauque ou autre changement persistant de la voix
- difficulté à avaler ou à respirer
- toux non provoquée par un rhume

Votre peau sera examinée avant le début du traitement par LEMTRADA et chaque année pendant le traitement pour la surveillance des symptômes du cancer de la peau.

En raison du risque d'auto-immunité, de réactions liées à la perfusion et de malignité, LEMTRADA est mis à disposition dans le cadre d'un Programme de distribution restreint ou REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy).

Troubles thyroïdiens : Certains patients traités par LEMTRADA peuvent présenter une thyroïde hyperactive (hyperthyroïdie) ou activité insuffisante de la glande thyroïde (hypothyroïdie). Avertissez votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- transpiration excessive
- perte de poids inexplicable
- gonflement des yeux
- nervosité
- accélération de la fréquence cardiaque
- prise de poids inexplicable
- sensation de froid
- aggravation de la fatigue
- constipation

Baisse des numérations sanguines (cytopénies) : LEMTRADA peut provoquer une diminution de certains types de cellules sanguines. La baisse du nombre de certaines cellules sanguines peut augmenter le risque d'infection. Avertissez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes de cytopénie tels que :

- faiblesse
- douleur thoracique
- jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse)
- urine foncée
- fréquence cardiaque rapide

Infections graves : LEMTRADA peut être à l'origine d'infections graves pendant et après le cycle de traitement. Ces infections graves peuvent être les suivantes :

- **Infections par le virus de l'herpès.** Certaines personnes traitées par LEMTRADA présentent un risque majoré de contracter des infections par le virus de l'herpès. Veuillez prendre tout médicament prescrit par votre médecin pour réduire le risque d'apparition de ce type d'infections.
- **Tuberculose.** Votre médecin pourra rechercher la présence d'une éventuelle tuberculose active ou non avant le traitement par LEMTRADA.
- **Hépatite.** Les personnes exposées à un risque élevé d'hépatite B (HBV) ou d'hépatite C (HCV) ou porteuses de ces hépatites peuvent être exposées à un risque de lésion hépatique irréversible.

Il ne s'agit pas là de toutes les infections possibles pouvant survenir pendant le traitement par LEMTRADA. Avertissez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes d'infection grave tels qu'une fièvre ou un gonflement des ganglions lymphatiques. Discutez avec votre médecin avant de vous faire vacciner après le traitement par LEMTRADA. Certains vaccins peuvent augmenter le risque d'infections.

Œdème des tissus pulmonaires (pneumopathie) : Certaines personnes peuvent présenter un gonflement des tissus pulmonaires pendant le traitement par LEMTRADA. Avertissez immédiatement votre médecin si vous présentez les symptômes suivants :

- essoufflement
- toux
- respiration sifflante
- douleur ou gêne thoracique
- expectorations de sang

Avant le traitement par LEMTRADA, avertissez votre médecin si vous :

- prenez un médicament du nom de Campath® (alemtuzumab)
- présentez des troubles hémorragiques, thyroïdiens ou rénaux
- êtes porteur d'une infection par le VIH
- avez des antécédents récents d'infection
- avez reçu un vaccin vivant au cours des 6 semaines précédant l'administration de LEMTRADA ou prévoyez recevoir un ou plusieurs vaccins vivants. Interrogez votre médecin si vous ne savez pas si le vaccin que vous allez recevoir est un vaccin vivant
- êtes enceinte ou envisagez une grossesse. LEMTRADA peut être nocif pour le fœtus. Vous devez utiliser un moyen de contraception pendant le traitement par LEMTRADA et pendant les 4 mois qui suivent
- allaitez ou prévoyez d'allaiter. Vous et votre médecin devez décider s'il est préférable pour vous de recevoir le traitement par LEMTRADA ou d'allaiter. Les deux ne sont pas compatibles.

Indiquez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris des médicaments soumis à prescription médicale et en vente libre, les vitamines et suppléments à base de plantes. LEMTRADA et les autres médicaments peuvent interagir entre eux et provoquer des effets secondaires. Prévenez tout particulièrement votre médecin si vous prenez des médicaments qui augmentent le risque d'infections, notamment ceux utilisés dans le traitement du cancer ou ayant un effet sur le système immunitaire.

Les effets indésirables les plus fréquents de LEMTRADA peuvent être les suivants :

- éruptions cutanées
- maux de tête
- troubles thyroïdiens
- fièvre
- gonflement du nez et de la gorge
- nausées
- infection des voies urinaires
- fatigue
- difficulté à dormir
- infection des voies respiratoires supérieures
- infection par le virus de l'herpès
- urticaire
- démangeaisons
- infection fongique
- douleurs articulaires
- douleurs dans les bras ou les jambes
- douleurs dorsales
- diarrhée
- sinusite
- bouche ou gorge douloureuse



- sensation de picotements
- vertiges
- douleurs d'estomac
- rougeur cutanée (visage, cou ou poitrine)
- vomissements

Avertissez votre médecin si vous présentez le moindre effet indésirable gênant ou persistant. La liste ci-dessus ne recense pas tous les effets indésirables possibles de LEMTRADA.

Vous êtes invité(e) à signaler à la FDA les effets indésirables des médicaments soumis à prescription médicale. Consultez le site <http://www.fda.gov/medwatch> ou appelez le 1-800-FDA-1088.

Prière de se reporter à la [notice complète du médicament](#), y compris à ses MISES EN GARDE et au [Guide Patient](#).

A propos de Sanofi

Sanofi, l'un des leaders mondiaux de la santé, s'engage dans la recherche, le développement et la commercialisation de solutions thérapeutiques centrées sur les besoins des patients. Sanofi est organisé en cinq entités globales : Diabète et Cardiovasculaire, Médecine générale et Marchés émergents, Sanofi Genzyme, Sanofi Pasteur et Merial. Sanofi est coté à Paris (EURONEXT : SAN) et à New York (NYSE : SNY).

Sanofi Genzyme se consacre au développement de traitements spécialisés pour les maladies invalidantes souvent difficiles à diagnostiquer et à traiter afin de redonner espoir aux patients et à leurs familles. Plus d'informations sur www.sanofigenzyme.com

Sanofi® est une marque déposée de Sanofi. Genzyme® et Lemtrada® sont des marques déposées de Genzyme Corporation. Tous droits réservés.

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, l'évolution des cours de change et des taux d'intérêt, l'impact des initiatives de maîtrise des coûts et leur évolution, le nombre moyen d'actions en circulation 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 2015 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 2015 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 :

Relations Presse Sanofi Genzyme

Erin Pascal

Tél: + 1 857 248 0874



E-mail: erin.pascal@genzyme.com

Relations Presse Sanofi

Jack Cox

Tél: +33 (0) 1 53 77 46 46

E-mail: mr@sanofi.com

Relations Investisseurs Sanofi

George Grofik

Tél: +33 (0) 1 53 77 45 45

E-mail: ir@sanofi.com