

LE CANDIDAT VACCIN DE SANOFI PASTEUR CONTRE LE VIRUS H5N1, DANS SA FORMULATION AVEC ADJUVANT, ENTRAINE UNE REPOSE IMMUNITAIRE SIGNIFICATIVE

Lyon, France – 11 mai 2006 – Une étude publiée en ligne par le *Lancet* le 11 mai montre que les formulations à différents dosages du vaccin candidat contre la grippe H5N1 développé par sanofi pasteur, sont bien tolérées et induisent une réponse immunitaire, avec ou sans adjuvant. La meilleure réponse a été obtenue avec le vaccin dosé à 30 microgrammes (μg) et comportant un adjuvant, de l'hydroxyde d'alumine (alum) (taux de séroconversion de 66,7% après la deuxième dose, avec le test IH d'inhibition de l'hémagglutination.) L'essai clinique a également montré que cette formulation était bien tolérée.

C'est le premier essai comparant deux formulations d'un candidat vaccin contre la grippe pré-pandémique H5N1, avec et sans adjuvant. Un autre essai, portant sur un vaccin candidat H5N1 similaire produit aux Etats-Unis par sanofi pasteur, a été publié en mars dernier dans le *New England Journal of Medicine*. Le vaccin ne comportait pas d'adjuvant, et il avait fallu deux doses de 90 μg pour obtenir une réponse immunitaire significative chez environ 50% des sujets participant à l'étude. Les études française et américaine ayant été réalisées indépendamment, il n'est pas possible d'en comparer directement les résultats. La réponse immunitaire obtenue avec le vaccin à 30 μg avec adjuvant correspond aux exigences de l'Agence européenne du médicament (EMA) pour l'homologation du vaccin annuel contre la grippe. L'étude française, sponsorisée par sanofi pasteur, a été réalisée avec un vaccin produit en France par la société.

Ces données vont être intégrées au dossier "prototype" de la société et soumises à l'EMA. Le dossier prototype est préparé dans le strict respect des directives de l'EMA. Cette procédure devrait permettre de réduire le délai nécessaire pour obtenir l'autorisation d'un vaccin pandémique en Europe, une fois la souche identifiée et la pandémie déclarée.

Les stratégies visant à économiser les doses de vaccin suscitent de nombreuses questions, qui font l'objet de discussions entre experts de la santé publique. Sanofi pasteur va initier de nouveaux essais et tester différents dosages, ce qui devrait aider à répondre à certaines de ces questions. Si l'on peut réduire la concentration en antigène du vaccin, on pourra produire plus de doses et vacciner ainsi un plus grand nombre de personnes en cas de pandémie.

Le vaccin utilisé pour l'étude a été produit en France, sur le site de sanofi pasteur à Marcy l'Etoile. Les essais suivants, qui sont en cours de planification, seront réalisés avec un vaccin produit sur le site de Val de Reuil, en France, où il sera produit à l'échelle industrielle, dans les mêmes conditions qu'en cas de pandémie déclarée.

Le *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID - un des instituts du NIH) mène actuellement une étude similaire avec un vaccin candidat H5N1 adjuvé produit aux Etats-Unis par sanofi pasteur.

Sanofi pasteur reste plus que jamais impliqué dans la préparation mondiale contre la pandémie et mène, dans le cadre du programme qui lui est consacré, des recherches sur de nouveaux adjuvants, pour augmenter le nombre de doses mises à disposition.

Schéma de l'étude

L'étude publiée dans le *Lancet* est une étude multicentrique, randomisée, ouverte et sans groupe témoin. Elle a porté sur 300 volontaires en bonne santé, de 18 à 40 ans. Chacun d'eux a reçu l'une des six formulations du vaccin grippal inactivé fragmenté (ou "splité ") A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Les sujets inclus dans l'étude ont été affectés au hasard à l'un des six groupes qui ont reçu 7,5, 15 ou 30 µg d'hémagglutinine (HA) virale, avec ou sans adjuvant. Chaque sujet a reçu deux injections intramusculaires du vaccin dans le deltoïde (chaque fois la même formulation). Les vaccins ont été administrés à 21 jours d'intervalle. Les listes de randomisation ont été stratifiées par centre et ont été établies par la méthode des blocs, par blocs décroissants de 18, 12 et 6, de façon que tous les groupes aient, à tout moment, des effectifs comparables.

L'étude avait pour objectif de décrire le profil de sécurité ainsi que la réponse immunitaire 21 jours après chaque vaccination. Les sujets ont subi trois visites (aux jours J0, J21 et J42) pour l'administration des vaccins (J0 et J21 uniquement), les prélèvements de sang et la collecte de données concernant la sécurité. Les sujets ont été gardés sous surveillance pendant les 30 minutes suivant la vaccination ; ils ont reçu un livret de vigilance sanitaire, un thermomètre digital et des instructions concernant l'évaluation et la notification des effets indésirables. Pour la période de J0 à J7, le livret comportait une liste d'effets indésirables au niveau local (site d'injection) et systémique, notamment ceux dont le CHMP (Comité des produits médicaux à usage humain de l'EMA) recommande l'évaluation pour les vaccins interpandémiques.

Toutes les formulations testées ont induit une réponse immunitaire, décelable dès la première dose chez certains sujets. C'est le vaccin adjuvé dosé à 30 µg qui a induit la meilleure réponse. L'adjuvant n'a pas eu d'effet sur la réponse immunitaire pour les doses plus faibles de vaccin. Deux injections de vaccin à 7,5 µg non adjuvé, à 15 µg avec ou sans adjuvant ont induit une séroconversion chez >40% des sujets (test IH uniquement). Les résultats en HI et en neutralisation ont suivi les mêmes courbes.

Sanofi pasteur et la préparation à la lutte contre la pandémie

Sanofi pasteur, la division vaccins du Groupe sanofi-aventis, est engagé dans la préparation à la lutte contre la pandémie mondiale. Leader mondial dans la recherche, le développement et la production de vaccins contre la grippe, sanofi pasteur est activement impliqué dans différents projets aux Etats-Unis et en Europe, dans l'objectif de développer un vaccin capable de protéger contre le virus de la grippe pandémique.

Sanofi pasteur réalise de lourds investissements dans l'expansion de sa capacité de production de vaccin grippal aux Etats-Unis ainsi que dans l'accroissement de sa capacité de production de vaccin en France (site de Val de Reuil).

Aux Etats-Unis, sanofi pasteur a signé avec le gouvernement américain plusieurs contrats concernant la constitution de stocks de vaccin pandémique, la production de doses expérimentales et le développement de la technique de production sur culture de cellules :

- En mai 2004, un contrat a été passé avec le NIAID pour la production de doses expérimentales, qui ont été livrées en mars 2005. L'essai effectué avec ce vaccin a été achevé en 2006, et les résultats publiés dans le *New England Journal of Medicine* du 30 mars 2006.
- En septembre 2004, la société a signé un contrat avec le Département de la santé pour la production de deux millions de doses de vaccin en vrac à partir de la souche H5N1. Les doses en vrac ont été produites et sont actuellement stockées ; elles peuvent être conditionnées à la demande du gouvernement.

- En novembre 2004, le Département de la santé a passé un contrat avec sanofi pasteur pour augmenter et garantir l'approvisionnement en œufs nécessaire pour la production de vaccin grippal. Ce contrat stipule également la préparation, chaque année, de doses expérimentales d'un vaccin contre un virus grippal à potentiel pandémique.
- En avril 2005, le Département de la santé a passé un contrat avec sanofi pasteur pour accélérer le développement de la production aux Etats-Unis de nouveaux vaccins sur culture de cellules et pour concevoir une unité de production de vaccins sur culture cellulaire aux Etats-Unis.
- En septembre 2005, le Département de la santé a conclu un accord avec sanofi pasteur pour la production de vaccin contre la souche H5N1 du virus grippal. Selon les termes de ce contrat de 150 millions de dollars, le vaccin sera produit sous forme concentrée en vrac, à Swiftwater, siège de sanofi pasteur aux Etats-Unis. L'accord prévoit des versements supplémentaires pour le stockage du vaccin, pour sa formulation et son conditionnement à la demande du gouvernement.
- En février 2006, sanofi pasteur a fourni au NIAID 15 000 doses expérimentales de vaccin H5N1 formulées avec ou sans adjuvant (alum), destinées aux essais cliniques menés par le NIAID.

En Europe, sanofi pasteur a initié et mène de nombreux projets :

- En France, sanofi pasteur a sponsorisé les premiers essais cliniques d'un candidat vaccin contre le virus grippal H5N1, comparant les vaccins avec ou sans adjuvant (l'étude publiée en ligne par le *Lancet*).
- En France, le Ministère de la santé a conclu un accord avec sanofi pasteur pour la production de 1,4 million de doses du vaccin candidat H5N1 qui a fait l'objet de l'étude mentionnée ci-dessus. Par cet accord, la société serait également susceptible de fournir suffisamment de vaccin pour protéger 28 millions de personnes en France en cas de pandémie déclarée, une fois la souche virale responsable de la pandémie identifiée.
- Sanofi pasteur est le seul producteur de vaccins à participer au projet FLUPAN, financé par l'Union européenne, et mené en collaboration avec le *National Institute for Biological Standards and Control* (NIBSC) et l'Université de Reading en Grande-Bretagne, l'Institut Supérieur de la Santé italien, l'Agence de Protection de la Santé (HPA) britannique et l'Université de Bergen (Norvège). FLUPAN a pour objectif d'améliorer le niveau de préparation de l'Union européenne contre une éventuelle pandémie. Sanofi pasteur produit également un vaccin contre une autre souche grippale à potentiel pandémique (H7N1), vaccin qui sera utilisé pour un essai clinique dans le cadre de FLUPAN.
- En février 2006, sanofi pasteur a livré du vaccin H5N1 candidat au Ministère de la santé italien et s'est engagé à fournir un vaccin contre la souche pandémique, en cas de pandémie déclarée.

En Australie

- Un contrat a également été signé avec le gouvernement australien pour la livraison de vaccin en cas de pandémie de grippe.

A propos de la grippe

La grippe est due à un virus extrêmement contagieux, qui se transmet facilement de personne à personne, principalement lors de la toux ou de l'éternuement des sujets infectés. Une pandémie de grippe est une épidémie à l'échelle mondiale due à un virus particulièrement virulent, susceptible

d'entraîner une morbidité et une mortalité élevées. D'après l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), la prochaine pandémie pourrait entraîner 1 à 2,3 millions d'hospitalisations et 280 000 à 650 000 décès, uniquement dans les pays industrialisés. Son effet serait très probablement encore plus dévastateur dans les pays en développement. C'est pourquoi de nombreux pays ont élaboré des plans nationaux de lutte contre la pandémie de grippe.

A propos de sanofi-aventis

Sanofi-aventis est le troisième groupe pharmaceutique mondial, et le numéro 1 en Europe. Sanofi-aventis s'appuie sur une R&D internationale pour développer des positions de premier plan dans sept domaines thérapeutiques majeurs : cardiovasculaire, thrombose, oncologie, maladies métaboliques, système nerveux central, médecine interne et vaccins. Sanofi-aventis est coté à Paris (EURONEXT : SAN) et à New-York (NYSE : SNY).

Sanofi pasteur, la division vaccins du groupe sanofi-aventis, a vendu plus d'un milliard de doses vaccinales en 2005, protégeant ainsi plus de 500 millions de personnes dans le monde. La société dispose de la gamme de vaccins la plus large, proposant une protection contre 20 maladies bactériennes et virales. Pour plus d'informations, consultez le site www.sanofipasteur.com.

Déclarations prospectives

Ce communiqué contient des déclarations prospectives (au sens du U.S. Private Securities Litigation Reform Act of 1995). Ces déclarations ne constituent pas des faits historiques. Ces déclarations comprennent des projections financières et des estimations ainsi que les hypothèses sur lesquelles celles-ci reposent, des déclarations portant sur des projets, des objectifs et des attentes concernant des événements, des opérations, des produits et des services futurs 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 comprennent 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 2005 de sanofi-aventis ainsi que dans les rubriques « Risk Factors » et « Cautionary Statement Concerning Forward-Looking Statements » du rapport annuel 2005 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 222-1 et suivants du règlement général de l'autorité des marchés financiers.