



REGENERON

Sanofi et Regeneron rapportent les premiers résultats positifs de neuf études de Phase 3 consacrées à l'alirocumab dans le traitement de l'hypercholestérolémie

- Les neuf nouveaux essais consacrés à l'inhibiteur anti-PCSK9 expérimental ont atteint leur critère d'efficacité principal -

Paris et Tarrytown (New York) - Le 30 juillet 2014 - Sanofi (EURONEXT : SAN et NYSE : SNY) et Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (NASDAQ : REGN) annoncent aujourd'hui que neuf nouveaux essais cliniques du programme de Phase 3 ODYSSEY consacré à l'alirocumab dans le traitement de l'hypercholestérolémie ont atteint leur critère d'efficacité principal, à savoir une plus grande réduction en pourcentage du taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (LDL-C) à 24 semaines par rapport au taux de départ, comparativement au placebo ou à un comparateur actif. L'alirocumab est un anticorps monoclonal expérimental ciblant PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine type 9).

Dans les neuf essais cliniques ODYSSEY, la réduction moyenne en pourcentage du taux de LDL-C à 24 semaines par rapport au taux de départ des patients traités par alirocumab a été similaire à celle observée dans le cadre d'essais cliniques antérieurs. Les neuf essais cliniques incluaient ODYSSEY LONG TERM, FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I, COMBO II, OPTIONS I, OPTIONS II et ALTERNATIVE. Tous les patients ont été traités par alirocumab en association avec un traitement hypolipémiant standard, à l'exception de certains patients de l'étude ODYSSEY ALTERNATIVE.

L'essai ODYSSEY LONG TERM en cours, qui a recruté 2 341 patients, a évalué la sécurité et l'efficacité à long terme de l'alirocumab comparativement à un placebo. Les patients des deux groupes de traitements ont reçu des statines, et certains d'entre eux un traitement hypolipémiant supplémentaire. Cet essai a atteint son critère d'évaluation principal à 24 semaines. Une analyse intérimaire pré-spécifiée des données de sécurité a été réalisée après un an de traitement pour tous les patients et pour environ 25 % des patients qui ont franchi le cap des 18 mois de traitement. Une analyse post-hoc a fait ressortir un taux inférieur d'accidents cardiovasculaires majeurs adjudiqués (décès de cause cardiaque, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et angor instable nécessitant une hospitalisation) dans le groupe alirocumab comparativement au groupe placebo (valeur de p inférieure à 0,05). Les bénéfices cardiovasculaires potentiels de l'alirocumab font l'objet d'une évaluation prospective dans le cadre de l'essai ODYSSEY OUTCOMES dans lequel 18 000 patients ont été recrutés.

L'alirocumab a été généralement bien toléré dans les neuf essais du programme ODYSSEY. Les effets secondaires les plus fréquents observés dans le cadre de ces études ont été les rhinopharyngites et infections des voies respiratoires supérieures, dans des proportions généralement équilibrées entre les différents groupes de traitement. Les réactions au point d'injection ont été plus fréquentes dans le groupe traité par alirocumab, comparativement au placebo. Les effets indésirables graves et décès ont été d'une manière générale équitablement répartis entre les groupes de traitement, au même titre que d'autres effets indésirables comme les troubles musculosquelettiques, neurocognitifs et hépatiques.

« Les données cliniques obtenues à ce jour révèlent des résultats positifs et cohérents en ce qui concerne l'effet hypolipémiant, avec des profils de sécurité et de tolérance encourageants pour l'ensemble des essais de Phase 3 achevés consacrés à l'alirocumab et dont les résultats ont été



rapportés à ce jour », a indiqué le docteur George D. Yancopoulos, Ph.D., Directeur Scientifique de Regeneron et Président, Regeneron Laboratories. « Il est important de noter que dans les essais prévoyant l'administration de doses de 75 et 150 mg, la majorité des patients ont atteint leur objectif pour le LDL-C avec une dose de 75 mg. Cette approche posologique avait pour but de donner aux médecins et aux patients suffisamment de souplesse pour adapter le traitement aux besoins des patients. »

L'essai ODYSSEY ALTERNATIVE a évalué des patients ayant des antécédents d'intolérance à deux statines ou plus. Ceux-ci ont été randomisés soit vers un groupe alirocumab, soit vers un groupe ézétimibe, soit vers un groupe atorvastatine 20 mg (groupe calibre). L'essai a atteint son critère d'évaluation principal, à savoir une réduction supérieure du taux de LDL-C à 24 semaines par rapport au taux de départ pour les patients traités par alirocumab comparativement à l'ézétimibe. Dans l'essai ALTERNATIVE, les taux d'arrêt du traitement pour cause d'effets indésirables se sont établis à 25 % pour l'atorvastatine, 25 % pour l'ézétimibe et 18 % pour l'alirocumab. Ces différences entre groupes de traitement n'étaient pas statistiquement significatives.

« Les solides données de ces études, obtenues chez plus de 5 000 patients, forment la base du dossier que nous présenterons d'ici à la fin de l'année aux autorités réglementaires des États-Unis et de l'Union européenne », a indiqué le docteur Elias Zerhouni, Président Monde de la R&D de Sanofi. « Nous sommes impatients de pouvoir proposer une nouvelle option thérapeutique aux patients qui pourraient avoir besoin d'un traitement hypolipémiant plus puissant, en association à un traitement de référence. »

Des données plus détaillées seront présentées dans le cadre de prochains congrès scientifiques.

Les essais ODYSSEY ont évalué l'effet potentiel de l'alirocumab administré par voie sous-cutanée à un ou plusieurs groupes de patients présentant les besoins médicaux non satisfaits suivants :

- **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HeFH), une forme génétique d'hypercholestérolémie** : ODYSSEY FH I, FH II et HIGH FH consacrés exclusivement aux patients de ce groupe. L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote est un trouble génétique du métabolisme des lipides qui prédispose à un taux élevé de LDL-C et à de graves maladies cardiovasculaires prématurées¹.
- **Risque cardiovasculaire élevé ou très élevé** : ODYSSEY COMBO I, COMBO II, OPTIONS I, OPTIONS II et LONG TERM.
- **Patients ayant des antécédents d'intolérance aux statines** : ODYSSEY ALTERNATIVE a inclus des patients ayant des antécédents d'intolérance aux statines et un risque cardiovasculaire modéré à très élevé.

Les neuf essais ODYSSEY présentés aujourd'hui, avec l'essai MONO présenté précédemment, reposent sur 5 000 patients étudiés en double aveugle pendant 24 à 104 semaines. ODYSSEY MONO a rapporté des résultats positifs en octobre 2013. Tous les essais ont inclus des patients dont le taux de LDL-C était non contrôlé, avec ou sans antécédents documentés de maladie cardiovasculaire. ODYSSEY OPTIONS I, OPTIONS II, COMBO II, MONO et ALTERNATIVE ont inclus au moins un comparateur actif (comme par exemple l'ézétimibe). Ces essais ont évalué deux schémas posologiques différents : 150 milligrammes (mg) toutes les deux semaines ou 75 mg toutes les deux semaines portés à 150 mg si nécessaire pour atteindre les taux de LDL-C cibles précisés dans le protocole. Les patients se sont auto-administré les doses de 75 mg et 150 mg par injection unique d'un millilitre (ml).

Le programme d'essais cliniques ODYSSEY se poursuit. Il comporte trois études supplémentaires, CHOICE I, CHOICE II (les deux essais évaluant des doses mensuelles d'alirocumab) et



OUTCOMES, dont les premiers résultats devraient être rapportés à partir de 2015. Cliquez [ici](#) pour plus d'informations sur le programme ODYSSEY, l'alirocumab, PCSK9 et le LDL-C. L'alirocumab fait actuellement l'objet d'un programme de développement clinique et aucun organisme de réglementation n'a encore pleinement évalué ses profils de sécurité et d'efficacité.

A propos de Sanofi

Sanofi, un leader mondial de la santé, 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) et à New York (NYSE : SNY).

A propos de Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Regeneron est une grande société biopharmaceutique basée à Tarrytown (New York) qui découvre, développe et commercialise des médicaments pour le traitement de plusieurs maladies graves. Regeneron commercialise des produits pour le traitement des maladies oculaires, du cancer colorectal et d'une maladie inflammatoire rare et développe des candidats-médicaments dans plusieurs autres domaines thérapeutiques importants comme l'hypercholestérolémie, la polyarthrite rhumatoïde, l'asthme et la dermatite atopique. Pour plus d'informations sur Regeneron, voir le site www.regeneron.com.

Déclarations prospectives - 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, l'évolution des cours de change et des taux d'intérêt, l'impact de la politique de maîtrise des coûts opérationnels 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 2013 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 2013 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.

Déclarations prospectives - Regeneron

Ce communiqué contient des déclarations prospectives qui comportent des risques et incertitudes liés à des événements futurs et à la performance financière future de Regeneron, lesquels peuvent différer matériellement dans la réalité de ces déclarations prospectives. Parmi ces risques et incertitudes figurent les risques liés à la nature, aux délais, au succès possible et aux applications thérapeutiques des produits et produits-candidats de Regeneron, aux programmes de développement précliniques et cliniques en cours ou prévus, y compris sans s'y limiter ceux applicables à l'alirocumab aux problèmes de sécurité résultant de l'administration des produits et produits-candidats aux patients, aux décisions émanant des autorités gouvernementales réglementaires et administratives qui peuvent retarder ou restreindre ses possibilités de poursuivre le développement ou la commercialisation de ces molécules, à la possibilité que des molécules concurrentes soient supérieures à ses produits, aux incertitudes entourant l'acceptation de ses produits et candidats-médicaments sur le marché, à l'aptitude de Regeneron de fabriquer de multiples produits et produits-candidats et de gérer la chaîne d'approvisionnement ; aux décisions en matière de prise en charge et de remboursement par des



organismes tiers, y compris Medicare et Medicaid ; aux dépenses imprévues, aux risques inhérents à la disponibilité de son capital, aux coûts associés au développement, à la production et à la commercialisation de ses produits, à la capacité de Regeneron d'atteindre ses objectifs de ventes ou autres projections ou orientations financières et aux changements dans les hypothèses sous-tendant ces projections ou orientations ; au risque que certains accords de collaboration et de licence, dont ceux conclus avec le Groupe Sanofi et Bayer HealthCare, soient annulés ou résiliés faute de succès commercial et aux risques associés à la propriété intellectuelle d'un tiers. Une information plus complète sur ces risques et d'autres risques matériels figure dans le dossier que Regeneron a déposé auprès de la Securities and Exchange Commission (SEC) des États-Unis, ainsi que dans le formulaire 10-K pour l'exercice clos le 31 décembre 2013 et le formulaire 10-Q pour le trimestre clos le 31 mars 2014. Regeneron n'est nullement tenu d'actualiser publiquement ses déclarations prospectives, que ce soit à la lumière d'une nouvelle information, d'évènements ultérieurs ou pour tout autre motif, sauf si la loi l'exige.

Références :

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al [on behalf of the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)]. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2011;32:1769–1818. Disponible en ligne : <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/guidelinesdocuments/guidelines-dyslipidemias-ft.pdf>.

Contacts Sanofi:

Relations Presse

Jack Cox

Tél: +33 (0) 1 53 77 94 74

Mobile: +33 (0) 6 78 52 05 36

E-mail: Jack.Cox@sanofi.com

Relations Investisseurs

Sébastien Martel

Tél: +33 (0)1 53 77 45 45

E-mail: IR@sanofi.com

Communication Globale, Unité Développement et Lancement

PCSK9

Elizabeth Baxter

Tél: +1 (908) 981-5360

Mobile: +1 (908) 340-7811

E-mail: Elizabeth.Baxter@sanofi.com

Contacts Regeneron:

Relations Presse

Hala Mirza

Tél: +1 (914) 847-3422

hala.mirza@regeneron.com

Relations Investisseurs

Manisha Narasimhan, Ph.D.

Tél: +1 (914) 847-5126

manisha.narasimhan@regeneron.com

US.ALI.14.07.001/ALI-0200