

Sanofi et Regeneron présentent les nouveaux résultats de six études de Phase 3 démontrant qu'alirocumab réduit significativement le cholestérol LDL

- Les six essais ont atteint leur critère d'efficacité principal -

- Les données ont été présentées aux Séances scientifiques 2014 de l'AHA -

Paris et Tarrytown (New York) – Le 19 novembre 2014 – [Sanofi](#) et [Regeneron Pharmaceuticals, Inc.](#) (NASDAQ : [REGN](#)) annoncent aujourd'hui de nouveaux résultats positifs et détaillés tirés de six essais cliniques du programme ODYSSEY de Phase 3 ayant démontré qu'alirocumab réduit significativement le cholestérol à lipoprotéines de faible densité (LDL-C ou « mauvais » cholestérol). Alirocumab est un anticorps monoclonal expérimental entièrement humanisé ciblant la protéine PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine type 9) qui est évalué pour son effet hypolipémiant sur le cholestérol LDL-C.

Les six essais, ODYSSEY LONG TERM, COMBO I, ALTERNATIVE, OPTIONS I, OPTIONS II et HIGH FH, ont atteint leur critère d'évaluation principal, à savoir une réduction plus importante du taux de LDL-C à 24 semaines, comparativement soit à un placebo, soit à un comparateur actif, en association avec un traitement standard. Les résultats détaillés de ces études ont été présentés aujourd'hui dans le cadre d'une séance spéciale consacrée au programme ODYSSEY, ainsi que le 17 novembre lors d'une présentation de dernière minute aux Séances scientifiques de l'American Heart Association (AHA) à Chicago (Illinois). Les deux entreprises avaient annoncé en juillet que les six études avaient atteint leurs critères d'efficacité principaux.

« Dans le cadre de ces essais, les patients traités par alirocumab ont présenté des réductions significatives et importantes de leur taux de LDL-C comparativement au taux de départ », a indiqué Jennifer Robinson, M.D., M.P.H., Directeur du Centre d'intervention et de prévention et professeur au Département d'épidémiologie et de médecine du Collège de santé publique de l'Université de l'Iowa. « Les nouveaux résultats intermédiaires de l'étude ODYSSEY LONG TERM confortent par ailleurs le profil de sécurité de l'alirocumab, y compris chez plus de 500 patients qui ont obtenu un taux de LDL-C inférieur à 25 mg/dl. »

Les essais ont évalué l'alirocumab chez des patients atteints d'hypercholestérolémie à risque cardiovasculaire élevé ou qui présentaient une hypercholestérolémie génétique du nom d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HeFH) ou/et qui avaient des antécédents d'intolérance à deux statines ou plus, y compris à la dose la plus faible. Tous les patients ont été traités par alirocumab en plus d'un traitement hypolipémiant standard, à l'exception de certains patients de l'étude ODYSSEY ALTERNATIVE.

Tableau 1 : Résumé des critères d'efficacité principaux et des effets indésirables les plus fréquents

Étude	Groupe de patients	Critère d'efficacité principal (changement en pourcentage du taux de LDL-C à 24 semaines par rapport au départ)		Effets indésirables les plus fréquents ^a
		Alirocumab	Comparateur	
LONG TERM Alirocumab (n=1 553) vs placebo (n=788) Dose de 150 mg	Tous les patients (risque cardiovasculaire élevé) ^b	Réduction de 61 %	Augmentation de 1 % (placebo) ^c	Rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, réaction au point d'injection, grippe, diarrhée, infection des

Étude	Groupe de patients	Critère d'efficacité principal (changement en pourcentage du taux de LDL-C à 24 semaines par rapport au départ)		Effets indésirables les plus fréquents ^a
		Alirocumab	Comparateur	
	(total n=2 341)			voies urinaires, bronchite, myalgie, maux de tête, dorsalgie, arthralgie
	Sous-groupe HeFH (n= 416)	Réduction de 56 %	Augmentation de 7 % (placebo) ^d	
	Sous-groupe non-HeFH (n= 1 894)	Réduction de 62 %	Réduction de 0,5 % (placebo) ^e	
COMBO I <i>Alirocumab (n=209) vs placebo (n=107) Dose 75 mg/150 mg</i>	Risque cardiovasculaire élevé	Réduction de 48 %	• Réduction de 2 % (placebo) ^c	Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, infection des voies urinaires, vertiges, sinusite, réaction au point d'injection
OPTIONS I <i>[Statine au départ = atorvastatine 20/40 mg] Alirocumab (n=104) vs ézétimibe (n=102) ou double dose d'atorvastatine (n=104) ou passage à rosuvastatine^f (n=45) Dose 75 mg/150 mg</i>	Risque cardiovasculaire élevé	Réduction de 44-54 %	• Réduction de 20,5-23 % (ézétimibe) ^g • Réduction de 5 % (double dose de statine) ^c • Réduction de 21 % (passage à une autre statine) ^c	Rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, hypertension, dorsalgie
OPTIONS II <i>[Statine au départ = rosuvastatine 10/20 mg] Alirocumab (n=103) vs ézétimibe (n=101) ou double dose de rosuvastatine (n=101) Dose 75 mg/150 mg</i>	Risque cardiovasculaire élevé	Réduction de 36-51 %	• Réduction de 11- 14 % (ézétimibe) ^h • Réduction de 16 % (double dose de statine) ^h	Rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, hypertension, dorsalgie
ALTERNATIVE <i>Alirocumab (n=126) vs ézétimibe (n=125) [Groupe validation = atorvastatine 20 mg (n=63)] Dose 75 mg/150 mg</i>	Risque cardiovasculaire élevé et antécédents d'intolérance à deux statines ou plus	Réduction de 45 %	Réduction de 15 % (ézétimibe) ^c	Myalgie, rhinopharyngite, arthralgie, infection des voies respiratoires supérieures, maux de tête, fatigue
HIGH FH <i>Alirocumab (n=72) vs placebo (n=35) Dose de 150 mg</i>	Hypercholesté- lémie familiale hétérozygote	Réduction de 46 %	Réduction de 7 % (placebo) ^c	Rhinopharyngite, réaction au point d'injection, diarrhée, sinusite, bronchite, maux de tête, fatigue

a. Observés chez au moins 5 % des patients traités par alirocumab

b. Rapporté en août 2014

c. P<0,0001

d. Intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les moyennes des moindres carrés vs placebo : réduction de 57,5-69 %

e. Intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les moyennes des moindres carrés vs placebo : réduction de 59-64 %

f. 45 patients traités par atorvastatine 40 mg au départ ont été passés à un traitement par rosuvastatine 40 mg

g. Pour les patients traités par atorvastatine 20 mg au départ, p=0,0004 ; pour les patients traités par atorvastatine 40 mg, p<0,0001

h. Pour les patients traités par rosuvastatine 10 mg au départ, p<0,0001 ; les patients traités par rosuvastatine 20 mg au départ n'ont pas atteint le seuil de significativité statistique

Dans une analyse intermédiaire pré-spécifiée des données de l'étude ODYSSEY LONG TERM de 78 semaines, en cours, visant à établir les profils de tolérance et d'efficacité de l'alirocumab, un taux généralement comparable d'effets indésirables a été observé parmi les 37 % de patients

traités par alirocumab (n=562) ayant atteint deux valeurs LDL-C consécutives inférieures à 25 mg/dl, comparativement à la population globale traitée par alirocumab dans le cadre de cette étude.

ODYSSEY ALTERNATIVE est le premier essai d'un inhibiteur PCSK9 ayant réévalué l'intolérance aux statines, mesurée par les effets indésirables musculosquelettiques, au moyen d'un groupe de validation (atorvastatine 20 mg). En pratique clinique, 10 à 25 % des patients rapportent une intolérance aux statines et nombreux sont ceux dont le taux de LDL-C est mal contrôlé, ce qui fait peser sur eux un risque majoré d'accidents cardiovasculaires^{1,2}. Dans le cadre de cette étude, moins d'effets indésirables musculosquelettiques ont été observés dans le groupe alirocumab comparativement au groupe atorvastatine (32,5 % contre 46 %, hazard ratio = 0,61 ; valeur p nominale = 0,042), tandis que la comparaison avec le groupe traité par ézétimibe n'a pas fait ressortir de différence statistiquement significative (41 %). Par ailleurs, les arrêts de traitement pour cause d'effets indésirables musculosquelettiques ont été numériquement inférieurs dans le groupe alirocumab, encore que le seuil atteint ne soit pas statistiquement significatif (16 % pour l'alirocumab, 20 % pour l'ézétimibe, 22 % pour l'atorvastatine). À titre de comparaison, le taux général d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables musculosquelettiques dans le cadre des études de Phases 2 et 3 de l'alirocumab contrôlées par placebo, où une majorité des patients prenaient également des statines, s'est établi à 0,4 % pour l'alirocumab (n=2 476) et à 0,5 % pour le placebo (n=1 276).

Dans les six essais ODYSSEY de Phase 3 randomisés, en double aveugle, les patients se sont auto-administrés l'alirocumab par injection sous-cutanée de 1 millilitre (ml) toutes les deux semaines. Dans les études ODYSSEY LONG TERM et HIGH FH, les patients traités par alirocumab ont reçu une dose de 150 milligrammes (mg), tandis que ceux inclus dans les études ODYSSEY ALTERNATIVE, OPTIONS I, OPTIONS II et COMBO I ont reçu une dose de 75 mg (portée à 150 mg au besoin pour atteindre le taux pré-spécifié de LDL-C). Dans les essais où cette approche individualisée a été employée (dose de 75 mg ou de 150 mg), la majorité des patients ont atteint leur taux cible de LDL-C à une dose de 75 mg. Les taux moyens de LDL-C de départ des patients des six études étaient compris entre 100 et 120 mg/dl environ, à l'exception de ceux des études ODYSSEY ALTERNATIVE et HIGH FH dont le taux de LDL-C était supérieur à 190 mg/dl.

Les six essais ODYSSEY dont les résultats sont présentés aux Séances scientifiques 2014 de l'AHA, de même que les résultats de quatre autres études de Phase 3, concernent plus de 5 000 patients étudiés dans le cadre d'études en double aveugle d'une durée comprise entre 24 et 104 semaines. Des demandes d'autorisation de mise sur le marché devraient être présentées aux États-Unis et dans l'Union européenne avant la fin de cette année.

Le programme d'essais cliniques ODYSSEY se poursuit. Cliquez [ici](#) pour plus d'informations sur l'alirocumab, le LDL-C et les études ODYSSEY présentées aux Séances scientifiques 2014 de l'AHA. L'alirocumab est actuellement en développement clinique et aucun organisme de réglementation n'a encore 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 (SNY : [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.

Références :

1. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients —the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19:403–414.
2. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding statin use in America and gaps in patient education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol.* 2012 May-Jun;6(3):208-15.

Déclarations prospectives - Sanofi

Ce communiqué contient des déclarations prospectives telles que définies dans le « Private Securities Litigation Reform Act » de 1995. 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 moyens 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 LLC, 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'événements ultérieurs ou pour tout autre motif, sauf si la loi l'exige.

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

Mobile : (onsite at AHA) +1 (908) 340-7811

E-mail : Elizabeth.Baxter@sanofi.com

Contacts Regeneron :

Relations Presse

Arleen Goldenberg

Mobile (onsite at AHA) : +1 (914) 260-8788

arleen.goldenberg@regeneron.com

Relations Investisseurs

Michael Aberman, M.D.

Tél. : +1 (914) 847-7799

michael.aberman@regeneron.com

Hala Mirza

Mobile (onsite at AHA) : + 1 (917) 929-1734

hala.mirza@regeneron.com