

## **Sanofi-aventis et Regeneron annoncent les résultats d'une étude de phase 2 avec l'aflibercept (VEGF Trap) dans l'ascite maligne symptomatique du cancer de l'ovaire avancé**

**Paris, France et Tarrytown, NY – Le 11 Juin 2009** – Sanofi-aventis (Euronext: SAN et NYSE: SNY) et Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Nasdaq : REGN) annoncent aujourd'hui que les patientes atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire compliqué d'une ascite maligne récidivante symptomatique, traitées par aflibercept (VEGF Trap) dans le cadre d'une étude de phase 2 randomisée contre placebo, ont présenté une amélioration statistiquement significative du critère de jugement principal de l'étude, à savoir le délai moyen jusqu'à la première répétition de la paracentèse (ponction du liquide dans la cavité abdominale) versus le groupe placebo. L'ascite maligne symptomatique se caractérise par une accumulation anormale de liquide dans la cavité abdominale des patientes atteintes d'un cancer très avancé.

Le délai moyen avant la répétition de la paracentèse (consécutif à une première paracentèse de référence) était de 55 jours dans le groupe aflibercept, contre 23 jours dans le groupe placebo ( $p=0,0019$ ). Le délai jusqu'à la répétition de la paracentèse était défini comme le nombre de jours entre la randomisation dans l'étude et la première paracentèse post-randomisation ou, dans les cas où il n'y a pas eu répétition de la paracentèse, au délai compris entre la randomisation et le retrait de l'étude, le décès ou six mois sans récurrence.

L'incidence de décès rapportés a été similaire dans les deux groupes de traitement (pas de différence statistiquement significative, hasard ratio 1.02). Chez ces patientes à un stade très avancé de la maladie (médiane de quatre traitements antérieurs de chimiothérapie), quatre événements fatals ont été rapportés par les investigateurs de l'étude comme étant associés au traitement avec aflibercept, parmi lesquels une perforation intestinale, une dyspnée, une pneumonie, et un décès de cause indéterminée.

La nature et la fréquence des effets indésirables de l'aflibercept rapportés dans le cadre de cette étude sont en général cohérentes avec celles des effets indésirables rapportés dans les études cliniques portant sur d'autres agents anti-VEGF dans le traitement du cancer avancé de l'ovaire.

*« Les résultats de cette étude de phase 2, contrôlée par placebo, démontrent l'activité clinique de l'aflibercept chez les patientes atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire accompagné d'une ascite maligne symptomatique. Cependant, compte tenu du faible nombre de patientes incluses dans cette étude, de la fragilité de leur état de santé du fait de leur cancer de l'ovaire très avancé, leur faible espérance de survie médiane (trois à quatre mois tout au plus), il est difficile d'évaluer de manière concluante le bénéfice clinique global de ce traitement en pratique clinique réelle », a déclaré le Dr George D. Yancopoulos, MD, Ph.D., Président de Regeneron Research Laboratories. « Regeneron et sanofi-aventis ont donc décidé de ne pas soumettre ces données de phase 2 pour une demande d'enregistrement pour le traitement de l'ascite maligne symptomatique. Nous concentrons nos efforts sur notre programme de phase 3 en cours qui associe l'aflibercept à des agents de chimiothérapie standards pour le traitement des formes métastatiques moins avancées du cancer colorectal, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer du pancréas et du cancer de la prostate. Les premiers résultats de ce programme devraient être disponibles dès 2010 ».*

\*\*\*

## **A propos de l'étude de phase 2**

Cette étude multicentrique de phase 2 en double aveugle contrôlée par placebo a inclus 55 patientes présentant une ascite maligne récidivante symptomatique liée à leur cancer avancé de l'ovaire, après échec d'un traitement antérieur à base de platine et prétraitement par doxorubicine liposomale ou topotécan. Toutes les patientes devaient avoir subi entre une et quatre paracentèses antérieures dans le mois précédant leur randomisation dans l'étude, en plus de la paracentèse de référence. Vingt-neuf patientes ont été randomisées dans le groupe aflibercept, administré par voie intraveineuse à raison de 4 milligrammes par kilo de poids corporel (mg/kg) et 26 patientes ont été randomisées dans le groupe placebo. Le traitement a été administré toutes les deux semaines. Pour cette étude, la période de traitement en double aveugle correspondait au traitement jusqu'à la date du décès, au retrait de l'étude, à six mois ou à l'inclusion dans la phase en ouvert du traitement, selon la première de ces éventualités. Toutes les patientes ont eu la possibilité de recevoir de l'aflibercept en ouvert après 60 jours de traitement en double aveugle, sous réserve qu'elles aient subi au moins une paracentèse post-randomisation.

Le délai écoulé jusqu'à la première répétition de la paracentèse a été multiplié par 2,4 pour les patientes du groupe aflibercept, par rapport à celles du groupe placebo, ce qui constitue un résultat statistiquement significatif. Les résultats des critères de jugement secondaires préspecifiés d'efficacité ont été compatibles avec le critère de jugement principal. La fréquence des paracentèses pendant les 60 premiers jours de l'étude a diminué en moyenne de près de 50 % chez les patientes traitées par aflibercept, par rapport à celles traitées par placebo ( $p=0,0035$ ). Les symptômes occasionnés par l'ascite rapportés par les patientes incluaient la gêne abdominale, la douleur et les ballonnements, ainsi que l'appétit des patientes à se déplacer. Ces symptômes ont été documentés chaque jour, de la randomisation jusqu'à la première répétition de la paracentèse. Pour les patientes sur lesquelles on dispose de données de référence et de suivi, les scores cumulatifs relatifs aux symptômes démontrent une amélioration statistiquement significative des symptômes dans le groupe aflibercept par rapport au groupe placebo.

Les événements indésirables sévères (de grade 3 ou 4) observés à une fréquence d'au moins 10 % chez les patientes traitées soit par aflibercept, soit par placebo ont été les suivants (aflibercept vs. placebo) : fatigue ou asthénie (13 % vs. 44 %), dyspnée (20 % vs. 8%), œdème périphérique (7 % vs. 12 %), anorexie (7 % vs. 12 %), déshydratation (10 % vs. 12 %) et hypocalcémie (10 % vs. 0 %). La fréquence des cas d'hypertension et de protéinurie de grade 3/4 s'est établie à 7 % dans le groupe aflibercept. Quatre événements gastro-intestinaux mortels ont été rapportés pendant la période en double aveugle de l'étude. Il s'agissait de trois cas de perforation intestinale dans le groupe aflibercept (10 % de la population traitée par aflibercept prise en compte dans l'analyse des données de sécurité ; un seul cas a été attribué au traitement par les investigateurs) et une fistule intestinale dans le groupe placebo (4 % de la population traitée par placebo prise en compte dans l'analyse des données de sécurité).

Ces résultats sont tirés d'une analyse préliminaire. L'analyse complète des résultats définitifs de l'étude sera présentée dans le cadre d'un prochain congrès.

### **A propos de l'ascite maligne symptomatique**

L'ascite maligne symptomatique se caractérise par une accumulation anormale de liquide dans la cavité abdominale des patients atteints d'un cancer au stade avancé. Chez les patientes atteintes d'un cancer ovarien, les tumeurs peuvent se propager dans toute la cavité péritonéale de l'abdomen. Chez ces patientes, l'accumulation de liquide résulte d'une perméabilité vasculaire accrue et du blocage des voies lymphatiques qui régulent le volume du liquide intrapéritonéal. L'ascite peut occasionner des douleurs, de la gêne, réduire la mobilité, gêner la respiration et provoquer d'autres symptômes qui peuvent altérer les capacités fonctionnelles des patientes. La paracentèse est une intervention chirurgicale courante qui permet de drainer l'excès de liquide dans la cavité abdominale des patientes atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire. Cette intervention permet de soulager immédiatement les symptômes mais son effet est généralement de courte durée. En moyenne, plusieurs litres de liquide doivent être ponctionnés souvent à intervalle d'une à deux semaines seulement. La paracentèse peut occasionner une hypotension, une péritonite, une embolie pulmonaire, des lésions viscérales ou vasculaires et une dénutrition.

### **A propos de l'aflibercept (VEGF Trap)**

L'aflibercept est un inhibiteur de l'angiogenèse doté d'un mécanisme d'action unique. Il s'agit d'une protéine de fusion qui se lie à toutes les formes du facteur de croissance endothélial vasculaire A (VEGF-A), ainsi qu'au VEGF-B et au facteur de croissance placentaire (PIGF), un autre facteur de croissance angiogénique qui semble jouer un rôle dans l'angiogenèse tumorale et l'inflammation. Il est démontré que l'aflibercept se lie au VEGF-A et au PIGF avec une affinité supérieure à celle de leurs récepteurs naturels.

### **A propos du programme de développement de phase 3 de l'aflibercept**

L'aflibercept est actuellement en phase 3 de son développement clinique, en association avec des traitements de chimiothérapie standards, pour les indications suivantes :

- Etude VELOUR : traitement de 2ème ligne du cancer colorectal métastatique en association avec du 5-FU, de la leucovorine et de l'irinotécan (FOLFIRI).
- Etude VITAL : traitement de 2ème ligne du cancer du poumon non à petites cellules, en association avec du docétaxel.
- Etude VANILLA : traitement de 1ère ligne du cancer du pancréas en association avec de la gemcitabine.
- Etude VENICE : traitement de 1ère ligne du cancer de la prostate hormono-résistant, en association avec du docétaxel et de la prednisone.

Plus de 60 % des patients ont déjà été recrutés dans chacune de ces études et les données initiales du programme de phase 3 devraient commencer à être disponibles en 2010.

### **A propos de sanofi-aventis**

Sanofi-aventis est un leader mondial de l'industrie pharmaceutique qui recherche, développe et diffuse des solutions thérapeutiques pour améliorer la vie de chacun. Le Groupe est coté en bourse à Paris (EURONEXT: SAN) et à New York (NYSE : SNY).

### **A propos de Regeneron Pharmaceuticals, Inc.**

Regeneron est une société biopharmaceutique intégrée qui découvre, développe et commercialise des médicaments pour le traitement de maladies graves. En plus d'ARCALYST® (riloncept), solution pour injection sous-cutanée, son premier produit commercialisé, Regeneron teste plusieurs molécules candidates dans le cadre d'essais cliniques pour le traitement potentiel du cancer et des maladies oculaires, de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies inflammatoires, ainsi que de la douleur. Regeneron mène également des études précliniques sur d'autres troubles et pathologies.. Des informations complémentaires sur Regeneron, de même que ses communiqués de presse récents, sont disponibles sur le site Internet [www.regeneron.com](http://www.regeneron.com).

### **Déclarations Prospectives – sanofi-aventis**

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, des intentions 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 2008 de sanofi-aventis ainsi que dans les rubriques « Risk Factors » et « Cautionary Statement Concerning Forward-Looking Statements » du rapport annuel 2008 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 223-1 et suivants du règlement général de l'autorité des marchés financiers.

### **Déclarations Prospectives – Regeneron Pharmaceuticals, Inc.**

Ce communiqué présente des informations historiques et comprend des déclarations prospectives concernant Regeneron ainsi que ses produits, programmes, finances et activités commerciales ; chacune d'entre elles impliquent un certain nombre de risques et d'incertitudes, tels que les risques liés au développement préclinique et clinique de l'aflibercept, les décisions prises par les autorités gouvernementales de réglementation et administratives qui peuvent retarder ou restreindre nos possibilités de poursuivre le développement ou la commercialisation de l'aflibercept, les molécules concurrentes qui sont supérieures à l'aflibercept, les incertitudes quant à l'acceptation commerciale de l'aflibercept, le risque que les accords de collaboration, dont ceux conclus avec le Groupe sanofi-aventis et Bayer HealthCare, soient annulés ou abandonnés faute de succès, les risques associés à la propriété intellectuelle d'un tiers et tout autre risque matériel. Une description plus complète de ces risques et d'autres risques figure dans le dossier de Regeneron déposé auprès de la Securities and Exchange Commission (SEC) des Etats-Unis, ainsi que dans le rapport annuel (Form 10-K) pour l'exercice clos le 31 décembre 2008 et dans le rapport trimestriel (Form 10-Q) pour le trimestre clos le 31 mars 2009. 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. -traduction-

### **Contacts:**

#### **sanofi-aventis:**

Salah Mahyaoui  
Media Relations  
+33 1 53 77 40 31  
[salah.mahyaoui@sanofi-aventis.com](mailto:salah.mahyaoui@sanofi-aventis.com)

Philippe Zeisser  
Investor Relations  
+33 1 53 77 45 45  
[IR@sanofi-aventis.com](mailto:IR@sanofi-aventis.com)

#### **Regeneron:**

Laura Lindsay  
Media Relations  
914.345.7800  
[laura.lindsay@regeneron.com](mailto:laura.lindsay@regeneron.com)

Peter Dworkin  
Investor Relations  
914.345.7640  
[peter.dworkin@regeneron.com](mailto:peter.dworkin@regeneron.com)