



Sanofi et Regeneron annoncent des résultats préliminaires positifs de Phase II dans l'hypercholestérolémie pour un anticorps anti-PCSK9

Paris, France et Tarrytown, New York - le 10 novembre 2011 - Sanofi (EURONEXT : SAN et NYSE : SNY) et Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (NASDAQ : REGN) annoncent aujourd'hui des résultats préliminaires positifs du programme de phase II, dans lequel des patients présentant un taux élevé de cholestérol LDL-C - cholestérol à lipoprotéines de basse densité - ont été traités par REGN727/SAR236553.

REGN727/SAR236553 est un nouvel anticorps entièrement humanisé de haute affinité, administré par voie sous-cutanée, dirigé contre la pro-protéine PCSK9 (pro-protéine convertase subtilisine/kexine type 9). L'inhibition de la voie PCSK9 est un nouveau mécanisme pour la réduction du taux de LDL-C, qui constitue le principal risque connu de maladie coronarienne.

Une étude de phase II a étudié des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (heFH) et un taux élevé de cholestérol (LDL-C \geq 100 mg/dl) malgré un traitement hypocholestérolémiant (par statines, avec ou sans ézétimibe). L'objectif de l'étude était de comparer l'effet de l'ajout de REGN727/SAR236553 au traitement hypocholestérolémiant de fond des patients heFH. Les résultats de l'analyse d'efficacité primaire de l'étude, après 12 semaines de traitement, montrent que le taux moyen de LDL-C des patients traités par REGN727/SAR236553, selon différents schémas posologiques, a présenté une diminution moyenne comprise entre 30 % et plus de 65 % par rapport aux valeurs de départ, contre une réduction moyenne de 10 % chez les patients traités par placebo ($p < 0,05$, pour tous les schémas posologiques). Les patients de l'étude ont été suivis pendant 20 semaines au titre de la tolérance.

Dans cette étude, REGN727/SAR236553 a été généralement bien toléré pendant les 12 semaines de l'étude. Aucune élévation des valeurs hépatiques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et aucun cas d'élévation du taux de créatine-phosphokinase n'ont été signalés. Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté dans les groupes de traitement actif. Les données complètes issues de la période de contrôle de 8 semaines suivant le traitement seront présentées prochainement dans le cadre d'un congrès scientifique, une fois l'analyse finale réalisée.

Une autre étude de phase II a porté sur des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire présentant un taux élevé de cholestérol (LDL-C \geq 100 mg/dl) traités par une dose stable d'atorvastatine (10 mg). L'objectif primaire de l'étude était de comparer l'effet du passage d'une forte dose d'atorvastatine (80 mg) par rapport au passage à une forte dose d'atorvastatine en association avec REGN727/SAR236553. Après 8 semaines de traitement, le taux moyen de LDL-C (critère d'évaluation principal) des patients traités par REGN727/SAR236553 plus atorvastatine 80 mg a présenté une réduction supérieure à 65 %, contre une réduction moyenne de 17 % dans le groupe atorvastatine 80 mg seulement ($p < 0,001$). Cette étude comportait également un troisième groupe de patients traités par REGN727/SAR236553 en plus d'une faible dose stable d'atorvastatine. Le taux de LDL-C de ces patients a également présenté une réduction de plus de 65 %. Les patients de l'étude ont été suivis pendant 16 semaines au titre de la tolérance.



Dans cette étude, REGN727/SAR236553 a été généralement bien toléré pendant plus de 16 semaines. Dans le groupe REGN727/SAR236553 + atorvastatine 80mg, un événement indésirable grave de déshydratation, qui n'a toutefois pas été relié au traitement, a été rapporté. Un patient du groupe REGN727/SAR236553 + atorvastatine 80mg dont le taux d'AST était légèrement élevé avant la randomisation (supérieur à la LSN mais inférieur ou égal à 3 fois la LSN) a présenté une élévation du taux d'AST 3 fois supérieure à la LSN mais inférieure ou égale à 5 fois la LSN. Un patient a arrêté le traitement suite à une réaction d'hypersensibilité (éruption).

Une troisième étude de ce programme de Phase II est toujours en cours.

« Les résultats préliminaires de phase II de notre anticorps anti-PCSK9 sont très encourageants », a indiqué Elias Zerhouni, Président Monde, Recherche et Développement de Sanofi. « Nous sommes impatients d'analyser et de présenter les données complètes de ces études et nous entendons poursuivre le programme de développement de ce médicament pour le faire passer en phase III dans les meilleurs délais. »

« Malgré les statines, l'hypercholestérolémie et les maladies coronariennes continuent de figurer parmi les principales causes de morbidité et de mortalité aux États-Unis et dans le reste du monde », a indiqué George D. Yancopoulos, M.D., Ph.D., Directeur scientifique de Regeneron et Président de Regeneron Research Laboratories. « Nous pensons que l'inhibition de la voie PCSK9 par notre anticorps anti-PCSK9 présente le potentiel d'offrir un nouveau mécanisme de réduction du taux de LDL-C chez un vaste éventail de patients. Notre programme clinique de phase III devrait nous permettre de continuer à étudier la tolérance et l'efficacité de REGN727/SAR23655. »

Des données plus détaillées de ces études de phase II, ainsi que celles d'une troisième étude de phase II actuellement en cours, seront présentées prochainement dans le cadre d'un congrès scientifique.

A propos de REGN727/SAR236553

REGN727/SAR236553 est le premier anticorps monoclonal entièrement humanisé dirigé contre la pro-protéine convertase subtilisine/kexine type 9 (PCSK9). REGN727/SAR236553 est un inhibiteur de haute affinité, spécifique de PCSK9, administré par voie sous-cutanée. Il empêche la liaison de PCSK9 au récepteur des lipoprotéines de basse densité (LDL) et interrompt l'internalisation et la dégradation du récepteur LDL qui s'ensuivent. D'après les résultats d'une analyse épidémiologique rétrospective de 15 ans des données de l'étude ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study), les patients porteurs de mutations non-sens de PCSK9 ont présenté une réduction de 28 % de leur taux moyen de cholestérol LDL et d'une réduction de 88 % de leur risque de maladie coronarienne¹. REGN727/SAR236553 a été développé grâce à la technologie VelocImmune® de Regeneron.

A propos du programme de phase II REGN727/SAR236553

Le programme de phase II REGN727/SAR236553 se compose de trois études cliniques de phase II :

1. Une étude randomisée en double aveugle à doses multiples, contrôlée par placebo, incluant 75 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (heFH). Dans le cadre de cette étude, les patients doivent réunir les critères de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) applicables à l'heFH, être traités par une dose stable journalière de statine depuis au moins 6 semaines avant leur inclusion dans l'étude et avoir un taux de LDL-C plasmatique ≥ 100 mg/dl. Les patients ont été autorisés à prendre de l'ézétimibe en plus de leur statine quotidienne. Ils ont été randomisés vers l'un des quatre schémas posologiques différents de REGN727/SAR236553 prévus dans le cadre de l'étude ou vers un placebo. Le critère d'évaluation principal de l'étude était les changements dans les valeurs du LDL-C par



rapport aux valeurs de départ au cours de la période de 12 semaines de l'étude. Les patients ont été suivis pendant une durée totale de 20 semaines au titre de la tolérance.

2. Une étude randomisée en double aveugle, à dose unique, contrôlée par placebo, incluant 90 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire traités par atorvastatine. Dans le cadre de cet essai, les patients devaient être traités par une dose stable de 10 mg d'atorvastatine depuis au moins 6 semaines et avoir un taux de LDL-C ≥ 100 mg/dl ou un taux de LDL-C ≥ 100 mg/dl après une phase de pré-inclusion par atorvastatine 10 mg. Les patients ont été randomisés (a) dans un groupe atorvastatine 10 mg augmenté à 80 mg plus REGN727/SAR236553, (b) dans un groupe atorvastatine 10 mg augmenté à 80 mg plus placebo ou (c) dans un groupe atorvastatine 10 mg plus REGN727/SAR236553. Le critère d'évaluation principal de l'étude était les changements dans les valeurs du LDL-C par rapport aux valeurs de départ au cours de la période de 8 semaines de l'étude. Les patients ont été suivis pendant une durée totale de 16 semaines au titre de la tolérance.
3. Une étude randomisée en double aveugle, à doses multiples, contrôlée par placebo, chez 180 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire traités par des doses stables d'atorvastatine. Dans le cadre de cette étude, les patients devaient être traités par une dose stable d'atorvastatine 10 mg, 20 mg ou 40 mg depuis au moins 6 semaines et avoir un taux de LDL-C ≥ 100 mg/dl ou un taux de LDL-C ≥ 100 mg/dl après une phase de pré-inclusion par atorvastatine 10 mg, 20 mg ou 40 mg ; ils ont été randomisés vers l'un des cinq schémas posologiques différents de REGN727/SAR236553 plus atorvastatine (à la dose qu'ils prenaient avant la randomisation) ou vers un traitement par placebo plus atorvastatine (à la dose qu'ils prenaient avant la randomisation). Le critère d'évaluation principal de l'étude était les changements dans les valeurs du LDL-C par rapport aux valeurs de départ au cours des 12 semaines de l'étude. Les patients ont été suivis pendant une durée totale de 20 semaines au titre de la tolérance.

A propos de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (heFH) est une maladie héréditaire caractérisée par des taux élevés de LDL-C et un risque familial accru de maladie coronarienne prématurée et de décès par maladie cardiaque. La majorité de ces patients sont porteurs d'anomalies héréditaires du gène du récepteur LDL. Cela compromet leur aptitude à éliminer le LDL-C dans le sang et favorise en conséquence l'élévation du taux de LDL-C. L'élévation sévère du taux de LDL-C empêche plusieurs de ces patients d'atteindre les objectifs thérapeutiques avec les traitements existants. Selon les estimations, une personne sur 500 est porteuse d'une mutation génétique responsable de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote².

A propos de l'hypercholestérolémie primaire

L'hypercholestérolémie, et notamment l'élévation des taux de LDL-C, est un facteur de risque majeur d'athérosclérose et de maladie cardiovasculaire. Selon les estimations, près de 63 millions de personnes aux États-Unis présentent un taux élevé de LDL-C. Le LDL-C est la principale cible des médicaments hypocholestérolémiants comme les statines. Les statines ont significativement contribué à la prise en charge du risque de maladie cardiovasculaire. Toutefois, depuis que les recommandations thérapeutiques ont établi des objectifs beaucoup plus stricts pour les patients dont le profil cardiovasculaire les expose à un très haut risque, plus de 60 % des patients de ce groupe n'atteignent pas les objectifs cibles et ont besoin de nouvelles options thérapeutiques^{3,4,5}.

A propos de Sanofi

Sanofi est un leader mondial et diversifié de la santé qui 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, les maladies rares, la santé grand



public, les marchés émergents, et la santé animale. Sanofi est coté à Paris (EURONEXT : SAN) et à New York (NYSE : SNY).

A propos de Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Regeneron est une société biopharmaceutique entièrement intégrée qui découvre, développe et commercialise des médicaments pour le traitement de plusieurs maladies graves. En complément d'ARCALYST® (riloncept) pour injection sous cutanée, approuvé dans le traitement d'une maladie inflammatoire rare, Regeneron a terminé des essais cliniques de phase 3 de riloncept dans une nouvelle indication, ainsi que des essais de différentes molécules-candidates comme EYLEA™ (aflibercept pour injection ; VEGF Trap Eye) dans les maladies oculaires et ZALTRAP® (aflibercept) (VEGF Trap) dans le traitement du cancer. EYLEA est actuellement évalué par les autorités sanitaires américaines et européennes. Plusieurs autres candidats thérapeutiques mis au point à l'aide des technologies exclusives de Regeneron, et notamment des anticorps monoclonaux entièrement humanisés, sont au stade précoce de leur développement pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la douleur, de l'hypercholestérolémie, des allergies et maladies auto-immunes et du cancer. Des informations complémentaires sur Regeneron, de même que ses communiqués de presse récents, sont disponibles sur le site Internet 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 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 2010 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 2010 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 molécules candidates de Regeneron, aux programmes de développement précliniques et cliniques en cours ou prévus, 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, 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, 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 2010. 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**

Marisol Peron

Tel: +33 (0) 1 53 77 45 02

Mobile: +33 (0) 6 08 18 94 78

marisol.peron@sanofi.com**Relations Investisseurs**

Sébastien Martel

Tél. : + (33) 1 53 77 45 45

ir@sanofi.com**Regeneron****Relations Presse**

Peter Dworkin

Tel: 1 (914) 345-7640

peter.dworkin@regeneron.com**Relations Investisseurs**

Michael Aberman, M.D.

Tel: 1 (914) 345-7799

michael.aberman@regeneron.com

1. Cohen JC et al. N Engl J Med 2006;354(12):1264-72
2. NCEP ATP III guidelines Circulation 2002, 106:3143
3. NCETP ATP III guidelines update Circulation 2004;110:227-239
4. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemia European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818
5. Virani S. et al Am Heart J 2011;161:1140-6