



**REGENERON**

## **Sanofi et Regeneron annoncent des résultats positifs de phase II pour un anticorps anti-PCSK9 à effet hypolipémiant**

***– Les nouvelles données présentées au Congrès de l’American College of Cardiology montrent des réductions du taux de cholestérol LDL des patients traités par statines de 40 à 72 % –***

**Paris, France et Tarrytown, New York - le 26 mars 2012** – Sanofi (EURONEXT : SAN et NYSE : SNY) et Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (NASDAQ : REGN) annoncent aujourd’hui la présentation des données de deux études cliniques de phase II portant sur SAR236553/REGN727, nouvel anticorps monoclonal entièrement humanisé de haute affinité, administré par voie sous-cutanée, dirigé contre la pro-protéine PCSK9 (pro-protéine convertase subtilisine/kexine type 9), au 61<sup>e</sup> Congrès scientifique annuel de l’American College of Cardiology (ACC) à Chicago.

Ces données montrent que le traitement par SAR236553/REGN727 a permis de réduire significativement le taux moyen de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (LDL-C ou mauvais cholestérol) dans des proportions allant de 40 % à 72 %, chez des patients présentant un taux élevé de LDL-C traités par des doses stables de statines au cours d’une période de traitement actif de 8 à 12 semaines.<sup>1,2</sup>

« *Malgré les statines et un régime alimentaire, de nombreux patients continuent de présenter un taux élevé de LDL-C. Les recommandations cliniques évoluent et il est de plus en plus nécessaire de développer de nouveaux médicaments hypolipémiants* », a indiqué le Dr James McKenney, Président et Directeur Général de National Clinical Research, Inc. et professeur émérite à la Faculté de pharmacie de la Virginia Commonwealth University aux États-Unis et investigateur principal de l’étude. « *Ces résultats cliniques suggèrent que SAR236553/REGN727 pourrait permettre aux patients pour lesquels les statines sont insuffisantes de réduire davantage leur taux de LDL-C.* »

Présentée aujourd’hui à l’occasion d’une séance de dernière heure consacrée aux études cliniques du congrès de l’ACC, l’« Étude DFI11565 », une étude clinique de phase II de recherche de dose, a recruté 183 patients présentant un taux élevé de LDL-C (supérieur ou égal à 100 mg/dl) malgré un traitement par des doses stables d’atorvastatine. L’objectif de l’étude était d’évaluer l’effet de l’ajout de SAR236553/REGN727 à un traitement de fond par statines. Cinq schémas posologiques différents ont été évalués. Le taux moyen de LDL-C des patients traités par SAR236553/REGN727 pendant 12 semaines a diminué de 40 % à 72 % par rapport aux valeurs de départ et s’est maintenu à ce niveau, contre 5 % pour les patients traités par placebo ( $p < 0,0001$ ). Les patients de l’étude ont été suivis pendant une durée totale de 20 semaines au titre de la tolérance.

Les effets indésirables les plus fréquents associés au traitement par SAR236553/REGN727 ont été les réactions au site d’injection. Des effets indésirables graves ont été observés chez un patient



traité par placebo et trois patients faisant partie des groupes de traitement actif, dont un cas d'éruption cutanée diagnostiquée comme une vascularite leukocytoclasique. Six patients, tous sous traitement actif, ont arrêté prématurément le traitement à cause des effets indésirables. Les troubles musculaires sont restés rares et identiques dans tous les groupes de traitement. Aucune élévation significative des enzymes hépatiques ou des autres paramètres biologiques n'a été observée chez les patients sous traitement actif.

*« Jusqu'à présent, SAR236553/REGN727 a démontré une efficacité notable sur la réduction du taux de LDL-C et un profil de tolérance généralement favorable »,* a indiqué George D. Yancopoulos, M.D., Ph.D., Directeur Scientifique de Regeneron et Président de Regeneron Research Laboratories. *« L'inhibition de la pro-protéine PCSK9 ouvre de nouvelles perspectives en matière de réduction du taux de LDL-C chez les patients pour lesquels les traitements standards ne suffisent pas. »*

Le mécanisme PCSK9 est l'un des meilleurs exemples du rôle que peut jouer la génétique dans l'identification de nouvelles cibles et dans le développement de nouveaux traitements.<sup>3,4</sup> Le rôle de PCSK9 dans le métabolisme des lipides a été découvert il y a quelques années dans le cadre d'études en population générale.<sup>5</sup>

*« Les données génétiques montrent que les patients présentant naturellement des mutations conduisant à une perte de fonction de PCSK9 ont des taux de LDL-C significativement inférieurs et un risque beaucoup plus faible de maladie coronarienne »,* a indiqué le Dr Elias Zerhouni, Président Monde, Recherche et Développement de Sanofi. *« Sur la base de ces résultats et des résultats de nos études de phase II, Sanofi et Regeneron sont impatients d'entamer le programme de phase III sur SAR236553/REGN727. »*

Les données d'une étude distincte « Étude DFI11566 » ont été présentées hier dans le cadre d'une séance de communications orales au congrès de l'ACC. L'étude a recruté des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire présentant un taux élevé de LDL-C (supérieur ou égal à 100 mg/dl) traités par une faible dose stable d'atorvastatine (10 mg). L'objectif principal de l'étude était de comparer l'effet sur la réduction du taux de LDL-C, lors du passage à une forte dose d'atorvastatine (80 mg) seulement ou à une forte dose d'atorvastatine associée à SAR236553/REGN727. Après huit semaines, le taux de LDL-C des patients traités par SAR236553/REGN727 plus atorvastatine 80 mg a diminué en moyenne de 73 %, contre une réduction moyenne de 17 % pour les patients passés à une dose d'atorvastatine 80 mg seulement ( $p < 0,001$ ). L'étude comportait également un troisième groupe traité par SAR236553/REGN727, associé à une faible dose stable d'atorvastatine. Les patients de l'étude ont été suivis pendant une durée totale de 16 semaines au titre de la tolérance.

Dans le cadre de cette étude, les événements indésirables les plus fréquents associés à SAR236553/REGN727 ont été des infections. Un effet secondaire indésirable grave a été observé dans le groupe SAR236553/REGN727 plus atorvastatine 80 mg (déshydratation) mais son lien avec le traitement n'a pas été établi.

Une étude de tolérance et d'innocuité à long terme de SAR236553/REGN727 (NCT01507831) est en cours chez des patients présentant une hypercholestérolémie non contrôlés par un traitement de fond hypolipémiant.<sup>6</sup> Sanofi et Regeneron lanceront plusieurs études cliniques de phase III sur SAR236553/REGN727 au 2<sup>e</sup> trimestre de 2012.

Dans le cadre de leurs accords de collaboration de recherche et développement, Sanofi et Regeneron co-développent SAR236553/REGN727.



## A propos de PCSK9

PCSK9 est l'un des principaux déterminants des taux de LDL circulant ; elle se lie au récepteur des LDL conduisant à sa dégradation et par conséquent un nombre plus faible de récepteurs sont disponibles à la surface des cellules hépatiques pour retirer le LDL-C en excès dans le sang. De plus, les traitements hypolipémiants traditionnels comme les statines stimulent la production de PCSK9, ce qui limite leur effet sur le taux de LDL-C. L'inhibition de la pro-protéine PCSK9 est par conséquent un nouveau mécanisme d'action pour agir sur le taux de LDL-C.

## A propos de SAR236553/REGN727 et des essais cliniques de phase II dans l'hypercholestérolémie primitive

SAR236553/REGN727 est un anticorps monoclonal entièrement humanisé dirigé contre PCSK9, administré par injection sous-cutanée. En inhibant PCSK9, un déterminant majeur des taux de LDL-C circulant, SAR236553/REGN727 augmente le nombre de récepteurs LDL libres pouvant se lier au LDL circulant et l'éliminer de la circulation sanguine. SAR236553/REGN727 a été développé grâce à la technologie VelocImmune® de Regeneron.

L'étude **11565** était une étude randomisée, en double aveugle, à doses multiples, contrôlée par placebo, chez 183 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 supérieur ou égal à 100 mg/dl ou un taux de LDL-C supérieur ou égal à 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 SAR236553/REGN727 plus atorvastatine (soit 50, 100 ou 150 mg toutes les 2 semaines, ou 200 ou 300 mg toutes les 4 semaines en alternance avec un placebo après 2 semaines) ou vers un traitement par placebo plus atorvastatine. Le critère d'évaluation principal était les changements des valeurs du LDL-C après les 12 semaines de l'étude par rapport aux valeurs de départ. Les patients ont été suivis pendant une durée totale de 20 semaines au titre de la tolérance.

L'étude **11566** était une étude randomisée, en double aveugle, à doses multiples, contrôlée par placebo, incluant 92 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire. Dans le cadre de cette étude, 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 supérieur ou égal à 100 mg/dl, ou un taux de LDL-C supérieur ou égal à 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 augmentés à 80 mg plus SAR236553/REGN727 150 mg toutes les 2 semaines, (b) dans un groupe atorvastatine 10 mg augmentés à 80 mg plus placebo, ou (c) dans un groupe atorvastatine 10 mg plus SAR236553/REGN727 150 mg toutes les 2 semaines. Le critère d'évaluation principal de l'étude était les changements des valeurs du LDL-C après les 8 semaines de l'étude par rapport aux valeurs de départ.. Les patients ont été suivis pendant une durée totale de 16 semaines au titre de la tolérance.

## A propos de l'hypercholestérolémie primitive

L'hypercholestérolémie, et notamment l'élévation des taux de LDL-C, est un facteur de risque majeur de maladie cardiovasculaire. Le LDL-C est la principale cible des médicaments hypolipémiants comme les statines. Les statines ont significativement contribué à la prise en charge du risque de maladie cardiovasculaire.<sup>7</sup> Toutefois, malgré ces médicaments, de nombreux patients hypercholestérolémiques ne parviennent pas à atteindre la cible LDL-C recommandée et ont besoin de traitements supplémentaires.

## 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, 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 société biopharmaceutique entièrement intégrée qui découvre, développe et commercialise des médicaments pour le traitement de plusieurs maladies graves. Regeneron commercialise deux produits aux États-Unis, l'un pour le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et l'autre pour le traitement d'une maladie inflammatoire rare. Par ailleurs, Regeneron a déposé trois demandes d'approbation à la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et compte 10 molécules candidates en développement clinique. Pour plus d'informations et les communiqués de presse récents, se reporter au site Web de Regeneron à [www.regeneron.com](http://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 2011 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 2011 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 et le formulaire 10-Q pour le trimestre clos le 30 septembre 2011. 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 Péron  
Tél. : +33 (0) 1 53 77 45 02  
Mobile : +33 (0) 6 08 18 94 78  
E-mail : [marisol.peron@sanofi.com](mailto:marisol.peron@sanofi.com)

#### Relations Investisseurs

Sébastien Martel  
Tél. : +33 (0)1 53 77 45 45  
E-mail : [IR@sanofi.com](mailto:IR@sanofi.com)

### Regeneron :

#### Media Relations

Peter Dworkin  
Tel: 1 (914) 847-7640  
[peter.dworkin@regeneron.com](mailto:peter.dworkin@regeneron.com)

#### Investor Relations

Michael Aberman, M.D.  
Tel: 1 (914) 847-7799  
[michael.aberman@regeneron.com](mailto:michael.aberman@regeneron.com)

## Références

---

- <sup>1</sup> McKenney JM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, REGN727/SAR236553, in patients with primary hypercholesterolemia. Presented at the 61<sup>st</sup> ACC Annual Meeting, Chicago, IL, USA; March 26, 2012. Abstract No. #306-10.
- <sup>2</sup> Roth E, et al. The effects of co-administering a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin 9, REGN727/SAR236553, with 10 and 80 mg atorvastatin compared to 80 mg alone in patients with primary hypercholesterolemia. Presented at the 61<sup>st</sup> ACC Annual Meeting, Chicago, IL, USA; March 26, 2012. Abstract No. #911-5.
- <sup>3</sup> Seidah NG, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): Liver regeneration and neuronal differentiation. *PNAS* 2003;100 :928-33.
- <sup>4</sup> Park SW, et al. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin Type 9a in mouse liver. *J Biol Chem* 2004;279:50630-8.
- <sup>5</sup> Cohen JC et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264-72.
- <sup>6</sup> Long-Term Safety and Tolerability of SAR236553 (REGN727) in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01507831>. Last accessed 9 Feb 2012.
- <sup>7</sup> Farnier M. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in hyperlipidemia: focus on therapeutic implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:145-52.