



SANOFI

REGENERON

Sanofi et Regeneron annoncent la publication dans *The Lancet* de résultats positifs de phase 2 pour l'anticorps anti-PCSK9 à effet hypolipémiant

– Annonce du lancement en juin d'un programme international de phase 3 consacré à SAR236553 / REGN727 incluant différentes populations de patients –

Paris, France et Tarrytown, New York, le 26 mai 2012 – Sanofi (EURONEXT : SAN et NYSE : SNY) et Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (NASDAQ : REGN) annoncent aujourd'hui les résultats positifs complémentaires d'un essai de phase 2 de SAR236553 / REGN727 (Étude 1003, NTC01266876) chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. SAR236553 / REGN727 est un anticorps monoclonal expérimental entièrement humanisé, de haute affinité, administré par voie sous-cutanée, dirigé contre la pro-protéine PCSK9 (pro-protéine convertase subtilisine/kexine type 9). Les résultats de cette étude ont été publiés en ligne dans *The Lancet* le 26 mai et présentés dans le cadre d'une séance de dernière heure lors du 80^{ème} Congrès de la Société européenne d'athérosclérose (EAS) à Milan en Italie.¹ Les premiers résultats positifs de cette étude ont été annoncés en novembre 2011.²

Cet essai randomisé a inclus 77 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote dont le taux de cholestérol LDL (LDL-C) n'était pas contrôlé sous statines, en association avec de l'ézétimibe ou non. Quatre schémas posologiques ont été évalués. Le taux moyen de LDL-C des patients traités par SAR236553 / REGN727 pendant 12 semaines a diminué de 28,9 % à 67,9 % par rapport aux valeurs de départ, contre 10,7 % pour les patients traités par placebo ($p < 0,05$). Par ailleurs, 93,8% des patients traités par le schéma posologique le plus intensif ayant permis d'observer la réduction la plus importante du taux de LDL-C (150 milligrammes [mg] toutes les deux semaines) avaient un taux de LDL-C inférieur à 100 mg/dl (2,59 mmol/l), contre 13,3% des patients sous placebo ; 81,3% d'entre eux présentaient un taux de LDL-C inférieur à 70 mg/dl (1,81 mmol/l), contre zéro pour le placebo.

Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté dans les groupes de traitement actif. Un seul événement indésirable grave a été rapporté dans le groupe placebo. Aucun cas d'élévation des valeurs hépatiques supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale et aucun cas d'élévation de la créatinine kinase n'a été observé. Les effets indésirables les plus fréquents associés au traitement ont été les réactions au point d'injection.

« *L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote est une cause fréquente, grave et souvent sous-diagnostiquée de cardiopathie précoce. Les besoins des patients atteints de cette forme d'hypercholestérolémie sont encore largement non satisfaits et un important pourcentage d'entre eux ne parvient pas à atteindre les taux cibles de cholestérol LDL malgré un traitement hypolipémiant intensif* », a indiqué le docteur Evan A. Stein, Ph.D., Directeur du Metabolic and Atherosclerosis Research Center de Cincinnati, dans l'Ohio, et investigateur principal de l'étude. « *Ces données laissent penser que SAR236553 / REGN727 pourrait devenir une nouvelle option thérapeutique, en plus des traitements de fond, pour parvenir à abaisser le taux de cholestérol LDL et atteindre les taux cibles pour ces patients difficiles à traiter.* »



Sur la base des discussions avec les autorités réglementaires américaines et européennes, Sanofi et Regeneron ont également annoncé aujourd'hui leur intention de lancer en juin un programme clinique international de phase 3 sur SAR236553 / REGN727. Ce programme de phase 3 sera le premier consacré à un agent expérimental ciblant PCSK9.

« Ces données, de même que les résultats que nous avons présentés récemment sur l'hypercholestérolémie primaire, confirment ce que nous pensions : l'inhibition de la voie PCSK9 grâce à notre anticorps pourrait bel et bien représenter un nouveau mécanisme permettant de réduire le taux de cholestérol LDL de plusieurs catégories de patients », a indiqué George D. Yancopoulos, M.D., Ph.D., Directeur scientifique de Regeneron et Président de Regeneron Research Laboratories.

Le Dr Elias Zerhouni, Président Monde, Recherche & Développement de Sanofi a pour sa part ajouté que « notre programme international de phase 3 inclura des patients aux besoins médicaux non satisfaits importants, comme des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale ou présentant un risque cardiovasculaire élevé et qui ne parviennent pas à atteindre les taux cibles de LDL-C avec les traitements de référence actuels. Ce programme témoigne de notre enthousiasme et de notre volonté de développer plus avant cette option thérapeutique pour ces patients. »

A propos de PCSK9

PCSK9 est l'un des principaux déterminants des taux de LDL circulant. PCSK9 se lie au récepteur des LDL conduisant à sa dégradation, réduisant ainsi le nombre de récepteurs disponibles à la surface des cellules hépatiques pour retirer le LDL-C en excès dans le sang.² 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.³ 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 de l'étude de phase 2 dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

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'essai 1003 était une étude de recherche de doses, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Son objectif principal était d'évaluer l'efficacité de différentes doses sous-cutanées et de différents schémas posologiques de SAR236553 / REGN727 sur le taux de LDL-C des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Soixante-dix-sept patients ont été randomisés dans un groupe placebo ou dans un des quatre groupes de traitements actif à des doses de 150 mg, 200 mg, 300 mg toutes les quatre semaines ou de 150 mg toutes les deux semaines. Au début de l'étude, tous les patients avaient un taux de LDL-C supérieur ou égal à 100 mg/dl (2,59 mmol/l) et prenaient quotidiennement des doses stables de statines (catégorie et posologie laissées à la discrétion de l'investigateur), en association avec de l'ézétimibe ou non, depuis au moins six semaines avant la sélection. La majorité d'entre eux (77%) prenaient de fortes doses de statines et 71 % prenaient aussi de l'ézétimibe 10 mg à la visite de sélection et pendant toute la durée de l'étude. Malgré ce traitement agressif, la valeur moyenne de référence du LDL-C de tous les participants à l'étude s'établissait à environ 155 mg/dl (4 mmol/l). Le critère d'évaluation principal de l'étude était le changement de la valeur du taux de LDL-C par rapport à la valeur de référence sur une période de 12 semaines correspondant à la durée de l'étude. Les patients ont été suivis pendant 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, favorise l'élévation du taux de cholestérol LDL et accélère l'athérosclérose et sa progression.⁴ L'élévation sévère du taux de LDL-C empêche plusieurs de ces patients d'atteindre les objectifs thérapeutiques avec les traitements existants. Une analyse récente des données de 1 249 patients atteints de heFH a permis de constater que seulement 21 % d'entre eux parvenaient à atteindre un taux cible inférieur à 2,5 mmol/l (<97 mg/dl).⁵ Selon les estimations, 1 personne sur 500 dans le monde est porteuse d'une mutation génétique responsable de cette forme d'hypercholestérolémie.

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) and in New York (NYSE: SNY). 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 Etats-Unis, ARCALYST[®] (rilonacept) pour injection sous-cutanée et EYLEA[®] (aflibercept) injectable. L'entreprise a également déposé des demandes d'approbation d'une deuxième indication pour chacun de ces produits auprès de la Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis. Regeneron a aussi déposé une demande d'approbation auprès de la FDA pour son produit-candidat ZALTRAP[®] (aflibercept), concentré pour perfusion intraveineuse. Des essais cliniques de phase 3 d'EYLEA[®] dans une troisième indication sont en cours, de même que des essais consacrés au candidat-médicament sarilumab. Des programmes cliniques de phase précoce portant sur neuf autres anticorps monoclonaux sont également en cours. Regeneron conduit plusieurs programmes de recherche et de développement dans de nombreux domaines thérapeutiques, dont l'ophtalmologie, les maladies inflammatoires, le cancer et l'hypercholestérolémie. Des informations complémentaires sur Regeneron, de même que ses communiqués de presse récents, sont disponibles sur le site Web 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

Relations Investisseurs

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

Regeneron:

Relations Presse

Peter Dworkin
Tél. : 1 (914) 847-7640
peter.dworkin@regeneron.com

Relations Investisseurs

Manisha Narasimhan, Ph.D.
Tél. : 1 (914) 847-5126
manisha.narasimhan@regeneron.com

Références

- ¹ Stein EA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, in heterozygous familial hypercholesterolemia patients on a stable statin dose with or without ezetimibe therapy. (NCT:01266876). Presented at the 80th EAS Congress, Milan, Italy; May 26, 2012. Abstract #1398.
- ² Steinberg D & Witztum JL. Inhibition of PCSK9: A powerful weapon for achieving ideal LDL cholesterol levels. *PNAS* 2009;106:9546-7.
- ³ Konrad RJ, et al. Effects of currently prescribed LDL-C-lowering drugs on PCSK9 and implications for the next generation of LDL-C-lowering agents. *Lipids Health Dis* 2011;10:38.
- ⁴ Citkowitz E. Familial Hypercholesterolemia. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/121298-overview#showall>. Last accessed 30 April 2012.
- ⁵ Pijlman, AH et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis* 2010;209:189-94.