



SANOFI

REGENERON

Sanofi et Regeneron lancent un vaste programme clinique de phase 3 sur l'anticorps anti-PCSK9 à effet hypolipémiant

- Le programme de phase 3 Odyssey évaluera SAR236553/REGN727, potentiellement le premier inhibiteur de PCSK9 de sa classe thérapeutique, comportera plus de 10 essais cliniques et recrutera plus de 22 000 patients -

Paris, France et Tarrytown, New York - Le 20 juillet 2012 – Sanofi (EURONEXT : SAN et NYSE : SNY) et Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (NASDAQ : REGN) annoncent aujourd'hui le début du recrutement de patients dans plusieurs essais cliniques relevant du programme de phase 3 ODYSSEY consacré à SAR236553/REGN727. SAR236553/REGN727 pourrait être le premier anticorps monoclonal entièrement humanisé de sa classe pharmacothérapeutique. Il est administré par voie sous-cutanée et agit sur le taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (LDL ou mauvais cholestérol) en ciblant la protéine PCSK9 (pro-protéine convertase subtilisine/kexine type 9), un enzyme qui se lie aux récepteurs des lipoprotéines de faible densité (LDL), provoquant et accélérant leur dégradation et contribuant à l'élévation du taux de cholestérol LDL (LDL-C).

« Nous sommes très heureux d'ouvrir la voie au développement avancé de cet anticorps anti-PCSK9 et de lancer le programme clinique ODYSSEY avec un objectif global de recrutement de 22 000 patients. Nous tenons à remercier par avance les patients et les médecins qui prendront part à ce premier programme de phase 3 consacré à un traitement par inhibiteur de la voie PCSK9 », a déclaré Jay Edelberg, M.D., Ph.D., Directeur de l'Unité de Développement et Lancement PCSK9 de Sanofi. « Ce vaste programme de phase 3 évaluera la tolérance et l'efficacité de SAR236553/REGN727, administré en une seule injection toutes les deux semaines, dans le cadre de diverses stratégies thérapeutiques et chez différentes catégories de patients, comme des patients avec un risque cardiovasculaire élevé, intolérants aux statines ou atteints d'hypercholestérolémie familiale. »

« La baisse du taux de LDL-C reste le principal objectif de la prise en charge de l'hypercholestérolémie, comme en témoignent de nombreux essais de morbidité et de mortalité. Malgré les traitements hypolipémiants traditionnels et leur grande efficacité, de nombreux patients, comme ceux souffrant d'hypercholestérolémie familiale ou avec un risque cardiovasculaire élevé, ne parviennent pas à atteindre le taux cible de LDL-C », a expliqué le professeur Henry N. Ginsberg, M.D., du Centre médical de l'Université Columbia, à New York et président du comité de pilotage du programme ODYSSEY. « L'inhibition soutenue de PCSK9 constitue une nouvelle option thérapeutique et son association à un traitement de référence pourrait permettre de réduire encore plus le taux de LDL-C et d'aider les patients à atteindre leur taux cible de LDL-C. »

Le programme ODYSSEY recrutera plus de 22 000 patients ; il se compose de plus de dix essais cliniques qui évalueront l'effet de SAR236553/REGN727 sur la réduction du taux de cholestérol LDL, ainsi que d'une étude de morbi-mortalité (effet sur la réduction des crises cardiaques, accidents vasculaires cérébraux, etc.) auprès de 18 000 patients. Le critère d'efficacité principal pour les demandes d'autorisation qui seront présentées aux organismes de réglementation devrait être le taux de LDL-C. Les études seront menées dans des centres de recherche clinique aux États-Unis, au Canada, en Europe occidentale et orientale, en Amérique du Sud, en Australie et en



Asie. Le recrutement de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale, de même que ceux présentant un risque cardiovasculaire élevé et une intolérance aux statines, a déjà débuté.

« Nous pensons que l'expertise de Regeneron dans le domaine de la recherche et du développement d'anticorps, associée à l'expérience de Sanofi en matière de développement clinique et de dispositifs d'auto-injection, constituent un avantage qui nous permettra d'accélérer la mise à disposition de ce nouveau traitement aux patients qui ne parviennent pas à atteindre leur taux cible de LDL-C malgré un traitement hypolipémiant classique », a indiqué George D. Yancopoulos, M.D., Ph.D., Directeur scientifique de Regeneron et Président de Regeneron Laboratories.

Parallèlement, Sanofi a annoncé la création d'une unité dédiée au développement et au lancement de PCSK9, dont la direction a été confiée à Jay Edelberg, M.D., Ph.D. Ce dernier sera rattaché à Elias Zerhouni, Président Monde, R&D et Hanspeter Spek, Président, Opérations Globales. La création d'une unité dédiée à ce nouvel inhibiteur anti-PCSK9 souligne la volonté de Sanofi de développer cet agent qui pourrait être le premier de sa classe pharmacothérapeutique.

A propos de PCSK9

PCSK9 est l'un des principaux déterminants des taux de cholestérol LDL circulant. Il se lie aux récepteurs des LDL conduisant à leur dégradation, réduisant ainsi le nombre de récepteurs disponibles à la surface des cellules hépatiques pour éliminer le LDL-C 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 du programme de phase 2

SAR236553/REGN727 a été développé grâce à la technologie *VelocImmune*® de Regeneron; il s'agit d'un anticorps monoclonal entièrement humanisé dirigé contre PCSK9, administré par injection sous-cutanée. En inhibant PCSK9, un déterminant du 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 étudié dans le cadre de trois études cliniques de phase 2 : deux avec des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et une avec des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (heFH). Dans le cadre des essais consacrés à l'hypercholestérolémie primaire, différents schémas posologiques de SAR236553/REGN727 en association avec une statine ont été évalués et ont permis d'obtenir une réduction significative des taux moyen de LDL-C de 40 % à 72 % par rapport aux valeurs de référence, au cours des 8 ou 12 semaines de traitement. Une troisième étude de phase 2 a porté sur des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (heFH) dont les taux de LDL-C n'étaient pas contrôlés sous statines, en association avec de l'ézétimibe ou non. Les quatre schémas posologiques de SAR236553/REGN727 évalués pendant une durée maximale de 12 semaines ont permis d'obtenir une réduction moyenne du taux de LDL-C comprise entre 28 % et 68 %, par rapport au taux de référence. Dans ce programme de phase 2, les événements indésirables les plus fréquents liés à SAR236553/REGN727 étaient des réactions au point d'injection. De rares cas d'hypersensibilité ont également été rapportés. Par ailleurs, cinq effets indésirables graves ont été recensés dans les groupes de traitement actif (1,8 %, 5/275), contre deux (2,6 %, 2/77) dans les groupes placebo.

A propos du programme de phase 3 SAR236553 / REGN727

Le programme de phase 3 ODYSSEY comportera plus de dix essais cliniques conçus pour évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de SAR236553/REGN727, en monothérapie et en association avec d'autres agents hypolipémiants. ODYSSEY recrutera plusieurs catégories de patients dont des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote inadéquatement



contrôlés par leur traitement hypolipémiant et des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire avec un risque cardiovasculaire élevé. Le critère d'efficacité principal sera le taux de LDL-C. Toutefois, plusieurs paramètres lipidiques seront évalués. Le programme international de phase 3 se déroulera dans plus de 2 000 centres de recherche clinique aux États-Unis, au Canada, en Europe occidentale et orientale, en Amérique du Sud, en Australie et en Asie.

Le programme de phase 3 ODYSSEY comportera les études suivantes :

- **ODYSSEY FH I et FH II et HIGH FH** : L'objectif principal de ces trois études est de démontrer l'efficacité et la tolérance de SAR236553/REGN727, en traitement d'association, chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (heFH), inadéquatement contrôlés par leur traitement hypolipémiant.
- **ODYSSEY COMBO I et COMBO II** : L'objectif principal de ces deux études est de démontrer la tolérance et l'efficacité de SAR236553/REGN727, en traitement d'association chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire avec un risque cardiovasculaire élevé, inadéquatement contrôlés par leur traitement hypolipémiant.
- **ODYSSEY MONO** : L'objectif principal de cette étude est de démontrer la tolérance et l'efficacité de SAR236553/REGN727 en monothérapie, par rapport à l'ézétimibe, chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire.
- **ODYSSEY ALTERNATIVE** : L'objectif principal de cette étude est de démontrer la tolérance et l'efficacité de SAR236553/REGN727, par rapport à l'ézétimibe, chez des patients présentant une hypercholestérolémie primaire et une intolérance aux statines.
- **ODYSSEY OPTIONS I et OPTIONS II** : L'objectif principal de ces études est d'évaluer la tolérance et l'efficacité de SAR236553/REGN727, en traitement d'association, chez des patients présentant une hypercholestérolémie primaire avec un risque cardiovasculaire élevé ou une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (heFH), inadéquatement contrôlés par statines, comparativement à plusieurs stratégies hypolipémiantes de deuxième ligne.
- **ODYSSEY LONG TERM** : L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la tolérance et la sécurité d'emploi à long terme de SAR236553/REGN727, chez des patients présentant un risque cardiovasculaire élevé ou une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, inadéquatement contrôlés par leur traitement hypolipémiant.

Par ailleurs, le programme ODYSSEY inclura l'étude **ODYSSEY OUTCOMES**, un essai clinique de phase 3 sur les résultats cardiovasculaires qui recrutera environ 18 000 patients et évaluera l'effet de SAR236553/REGN727 sur la survenue d'accidents cardiovasculaires.

Pour plus d'informations sur les études de phase 3 du programme ODYSSEY qui ont déjà débuté, veuillez consulter le site www.clinicaltrials.gov.

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, EYLEA[®] (aflibercept) injectable et ARCALYST[®] (riloncept) pour injection sous-cutanée. Regeneron a également déposé des demandes



Contacts:

Sanofi :

Relations Presse

Marisol Péron

Tél. : +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 (0)1 53 77 45 45

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