



SANOFI

REGENERON

Sanofi et Regeneron annoncent la publication des résultats de phase 2 sur l'anticorps anti-PCSK9 à effet hypocholestérolémiant dans le *New England Journal of Medicine*

- Des données supplémentaires tirées des études de phase 2 seront présentées aux séances scientifiques 2012 de l'American Heart Association -

Paris, France et Tarrytown, New York, le 31 octobre 2012 - Sanofi (EURONEXT : SAN et NYSE : SNY) et Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (NASDAQ : REGN) annoncent aujourd'hui que les résultats d'un essai de phase 2 de SAR236553/REGN727, chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire, ont été publiés dans le numéro du 31 octobre 2012 du *New England Journal of Medicine*.

L'étude a recruté des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire avec un taux élevé de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (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 baisse du taux de LDL-C, d'une forte dose d'atorvastatine seulement (80 mg) et d'une forte dose d'atorvastatine en association avec SAR236553/REGN727, administré par injection de 1 ml toutes les deux semaines.

Chez les patients qui ont été traités par SAR236553/REGN727, administré par injection de 1 ml toutes les deux semaines en association avec de l'atorvastatine 80 mg, le taux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-C) a diminué en moyenne de 73 %, comparativement à une réduction moyenne de 17 % chez les patients passés à un traitement par atorvastatine 80 mg seulement ($p < 0,001$) après huit semaines. Quarante-vingt-dix pour cent (90 %) des patients ont atteint l'objectif pré-spécifié de 70 mg/dl, contre 17,2 % des patients passés à l'atorvastatine 80 mg seulement ($p < 0,001$).

L'étude comprenait aussi un troisième groupe dans lequel SAR236553/REGN727 150 mg (administré par injection de 1 ml toutes les deux semaines) a été ajouté à une dose stable de 10 mg d'atorvastatine ; 96,6 % de ces patients ont atteint la cible de 70 mg/dl.

Dans le cadre de cet essai, les événements indésirables les plus fréquents associés au traitement par SAR236553/REGN727 en association avec de l'atorvastatine, ont été les maux de tête, les vertiges et la diarrhée. Un événement indésirable sévère (déshydratation) a été rapporté dans le groupe SAR236553/REGN727 plus atorvastatine 80 mg, mais n'a pas été considéré comme lié au traitement.

Cette étude faisait partie du programme de phase 2 consacré à SAR236553/REGN727, un anticorps expérimental entièrement humanisé administré par voie sous-cutanée ciblant PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9), qui est actuellement étudié dans le cadre du programme d'essais cliniques de phase 3 ODYSSEY pour la réduction du taux de LDL-C. Les études précliniques ont montré que l'inhibition de PCSK9 augmente le nombre de récepteurs des LDL qui



se lie au LDL-C et l'éliminent de la circulation sanguine. Cette publication peut être consultée sur le site <http://www.nejm.org>.

Par ailleurs, de nouvelles données des études de phase 2 consacrées à SAR236553/REGN727 seront présentées dans le cadre de communications orales aux séances scientifiques 2012 de l'American Heart Association (AHA). Les résultats de ces présentations sont sous embargo jusqu'aux heures indiquées ci-dessous. Ces communications sont les suivantes :

Sous embargo jusqu'au 6 novembre 2012, 9h30 PST :

- Effet de l'anticorps monoclonal SAR236553/REGN727 entièrement humanisé (anti-protéine convertase subtilisine/kexine type 9) sur les concentrations plasmatiques de lipoprotéine (a) : analyse groupée des données de trois études de phase 2 [Effect of SAR236553/REGN727 Fully Human Monoclonal Anti-Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibody on Plasma Lipoprotein(a) Concentrations: Pooled Analysis from Three Phase 2 Studies]. Mardi 6 novembre 2012, 9h30-9h45 PST. Présentateur : Daniel Gaudet M.D., Professeur de médecine, Université de Montréal, Canada. Abstract n° 14725.

Sous embargo jusqu'au 6 novembre 2012, 16h45 PST :

- Effet de l'anticorps monoclonal SAR236553/REGN727 entièrement humanisé (anti-protéine convertase subtilisine/kexine type 9) chez des patients présentant des taux élevés de triglycérides/cholestérol à lipoprotéines de basse densité : Données tirées de trois études de phase 2 [Effect of REGN727/SAR236553 Anti-Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Fully Human Monoclonal Antibody in Patients with Elevated Triglycerides/Low High-Density Lipoprotein Cholesterol: Data from Three Phase 2 Studies]. Mardi 6 novembre 2012, 16h45-17h00 PST. Présentateur : Robert Dufour, M.D., M.Sc., Directeur adjoint de l'Institut de recherches cliniques de Montréal. Abstract n° 16127.

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 hypocholestérolémiant 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 études de détermination de dose ont été menées chez des patients atteints d'hypercholestérolémie : la première auprès de 183 patients, la seconde auprès de 92 patients ; une étude a été également menée auprès de 77 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (heFH). Dans le cadre des deux essais menés auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie primaire faisant intervenir différents schémas posologiques de SAR236553/REGN727 en association avec une



statine, les taux de LDL-C des patients ont significativement diminué, dans des proportions allant 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 dont les taux de LDL-C étaient restés élevés malgré un traitement par statine en association à de l'ézétimibe ou non. Dans cette étude, quatre doses différentes de SAR236553/REGN727 ont été évaluées pendant une durée maximale de 12 semaines ; dans tous les cas le taux de LDL-C des patients a diminué dans des proportions allant de 28 % à 68 % par rapport aux valeurs 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 de Regeneron Pharmaceuticals

Regeneron est une société biopharmaceutique entièrement intégrée qui découvre, développe et commercialise des médicaments pour le traitement de plusieurs maladies graves. Regeneron commercialise trois produits aux Etats-Unis, EYLEA® (afibercept) injectable, ZALTRAP® (ziv-afibercept), pour perfusion intraveineuse et ARCALYST® (rilonacept) pour injection sous-cutanée. ZALTRAP est co-commercialisé avec Sanofi. Des essais cliniques de phase 3 d'EYLEA® dans deux indications supplémentaires sont en cours, de même que des essais consacrés aux candidats-médicaments sarilumab et REGN727. 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.

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).

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 produits et produits-candidats de Regeneron, aux programmes de développement précliniques et cliniques en cours ou prévus, y compris sans s'y limiter ceux applicables à SAR236553/REGN72, aux problèmes de sécurité résultant de l'administration des produits et produits candidats aux patients, 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 2011 et le formulaire 10-Q pour le trimestre clos le 30 septembre 2012. 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 Médias

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 Médias

Peter Dworkin
Tél. : 1 (914) 847-7640
Mobile : 1 9914) 330-7783
peter.dworkin@regeneron.com

Relations Investisseurs

Manisha Narasimhan, Ph.D.
mobile : 1 (914) 886-2285
Tél. : 1 (914) 847-5126
manisha.narasimhan@regeneron.com