



**REGENERON**

## **ZALTRAP® (aflibercept) obtient un avis favorable du CHMP dans l'Union Européenne pour le cancer colorectal métastatique déjà traité**

**Paris, France et Tarrytown, New York - Le 16 novembre 2012** - Sanofi (EURONEXT : SAN et NYSE : SNY) et Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (NASDAQ : REGN) annoncent aujourd'hui que le Comité d'évaluation des médicaments à usage humain (*Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP*) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a rendu un avis favorable et a recommandé l'autorisation de mise sur le marché de ZALTRAP® (aflibercept) 25mg/ml, concentré pour solution pour perfusion, en association avec une chimiothérapie par irinotécan/5-fluorouracile/acide folinique (FOLFIRI) chez les patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (mCRC) résistant ou qui a progressé après une chimiothérapie à base d'oxaliplatine.

La Commission européenne doit à présent ratifier l'avis favorable du CHMP pour délivrer une autorisation de mise sur le marché à ZALTRAP dans les 27 États membres de l'Union Européenne. Une décision de la Commission européenne est attendue au premier trimestre de 2013. L'avis du CHMP est fondé sur les données de l'étude pivot VELOUR.

*« Nous sommes très heureux que le CHMP se soit déclaré favorable à notre demande d'Autorisation de Mise sur le Marché de ZALTRAP. Nous devrions très prochainement pouvoir mettre à la disposition des patients atteints d'un cancer colorectal en Europe, ce nouveau traitement aux bénéfices prouvés en matière de survie »,* a déclaré le Dr Debasish Roychowdhury, Senior Vice-Président de Sanofi Oncologie.

*« Il est très gratifiant de voir que les années d'efforts que nous avons consacrées à concevoir et développer ZALTRAP, inhibiteur de l'angiogenèse, se traduisent par un bénéfice clinique pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique qui a progressé lors d'un traitement antérieur »,* a indiqué le Dr George D. Yancopoulos, Ph.D., Directeur Scientifique de Regeneron et Président de Regeneron Laboratories. *« ZALTRAP est le seul agent ayant démontré une amélioration statistiquement significative de la survie globale, en association avec une chimiothérapie FOLFIRI, comparativement à une chimiothérapie FOLFIRI seule, chez les patients dont le cancer a progressé sous traitement antérieur à base d'oxaliplatine. »*

ZALTRAP a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis en août 2012, et des demandes d'autorisation de mise sur le marché de ZALTRAP sont actuellement étudiées par d'autres agences réglementaires dans le monde.

### **A propos de l'étude de phase III VELOUR**

L'étude VELOUR est une étude de phase III multinationale, randomisée, en double aveugle comparant FOLFIRI en association soit avec ZALTRAP soit avec un placebo dans le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (mCRC). L'étude a inclus 1 226 patients atteints d'un mCRC traités antérieurement par une chimiothérapie à base d'oxaliplatine. Vingt-huit pour cent des patients de l'étude VELOUR avaient reçu antérieurement un traitement par bévacizumab. Le critère d'évaluation principal était l'amélioration de la survie globale. Les critères



d'évaluation secondaires incluait la survie sans progression, le taux de réponse globale et la tolérance.

L'étude VELOUR a montré que chez des patients déjà traités par oxaliplatine, l'ajout de ZALTRAP à une chimiothérapie FOLFIRI améliore significativement la survie médiane, la faisant passer de 12,06 mois à 13,50 mois (HR=0,817, IC à 95 %, 0,714 à 0,935; p=0,0032), soit une réduction du risque relatif de 18 %. Une amélioration significative de la survie sans progression, qui est passée de 4,67 mois à 6,90 mois (HR=0,758, IC à 95%, 0,661 à 0,869 ; p=0,00007), soit une réduction du risque relatif de 24 %, a également été observée. Le taux de réponse global dans le groupe ZALTRAP plus FOLFIRI s'est établi à 19,8 % contre 11,1 % dans le groupe FOLFIRI (p=0,0001).

Les événements indésirables les plus fréquents (tous grades confondus, moyennant une incidence supérieure ou égale à 20 %) rapportés avec une incidence supérieure (différence intergroupes supérieure ou égale à 2 %) dans le groupe ZALTRAP-FOLFIRI ont été les suivants (par ordre décroissant) : leucopénie, diarrhée, neutropénie, protéinurie, élévation du taux d'ASAT, stomatite, fatigue, thrombocytopenie, élévation des taux d'ALAT, hypertension artérielle, perte de poids, perte d'appétit, épistaxis, douleurs abdominales, dysphonie, élévation de la créatinémie et céphalées. Les événements indésirables de grade 3-4 (dans une proportion supérieure ou égale à 5 %) rapportés avec une incidence supérieure (différence intergroupes supérieure ou égale à 2 %) dans le groupe ZALTRAP-FOLFIRI, étaient les suivants (par ordre décroissant) : neutropénie, diarrhée, hypertension artérielle, leucopénie, stomatite, fatigue, protéinurie et asthénie.

#### **A propos de ZALTRAP® (aflibercept)**

ZALTRAP est une protéine de fusion recombinante qui se lie au facteur de croissance endothélial vasculaire A (VEGF-A), au VEGF-B ainsi qu'au facteur de croissance placentaire (PlGF). Le VEGF-A est l'un des médiateurs de l'angiogenèse. Le VEGF-B et PlGF qui sont des facteurs de croissance apparentés de la famille VEGF, pourraient également contribuer à l'angiogenèse tumorale. Aux États-Unis, ZALTRAP est une marque déposée de Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Aux États-Unis, ZALTRAP est approuvé sous la dénomination ziv-aflibercept et est indiqué en association avec une chimiothérapie à base de 5-fluorouracile, leucovorine et irinotécan (FOLFIRI) chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique résistant (mCRC) ou ayant progressé après une chimiothérapie à base d'oxaliplatine. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a recommandé pour Zaltrap la dénomination commune internationale (nom non commercial) d'aflibercept.

#### **A propos du cancer colorectal**

Au niveau mondial, le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme et le deuxième chez la femme avec plus de 1,2 million de nouveaux cas diagnostiqués en 2008. Le cancer colorectal, l'un des plus meurtriers, a causé plus de 600 000 décès dans le monde pour la seule année 2008. Selon les estimations de l'American Cancer Society, environ 60% des cas de cancer colorectal sont diagnostiqués au stade localement avancé ou métastatique. Bien que la survie au stade précoce de la maladie soit relativement élevée, lorsque le cancer se métastase, la survie à cinq ans est estimée à 12%.

#### **A propos de Sanofi Oncologie**

Basée à Cambridge (Massachusetts) aux États-Unis et à Vitry, en France, la division Sanofi Oncologie a pour mission de transformer les avancées scientifiques en solutions thérapeutiques efficaces pour répondre aux besoins médicaux non satisfaits des patients cancéreux et transplantés. Grâce à une connaissance approfondie de la maladie et du patient, Sanofi Oncologie utilise des approches innovantes pour proposer des médicaments adaptés au profil des patients, afin de les aider à vivre en meilleure santé et plus longtemps. Nous croyons aux partenariats avec des experts de tout premier plan et à l'union de ces expertises avec notre héritage et nos capacités scientifiques



propres. Notre portefeuille comprend 11 produits commercialisés et plus de 15 composés en développement clinique, notamment des petites molécules et des agents biologiques.

### **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 trois produits aux Etats-Unis, EYLEA® (aflibercept) injectable, ZALTRAP® (ziv-aflibercept), 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](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 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 Presse**

Marisol Péron

Tél. : + (33) 1 53 77 45 02

[marisol.peron@sanofi.com](mailto:marisol.peron@sanofi.com)

#### **Relations Investisseurs**

Sébastien Martel

Tél. : + (33) 1 53 77 45 45

[ir@sanofi.com](mailto:ir@sanofi.com)

Lauren Musto

Communication Division Oncologie

Tél. : 1 (617) 768-1993; Mobile 1(781) 572-1147

[lauren.musto@sanofi.com](mailto:lauren.musto@sanofi.com)

### **Regeneron**

#### **Relations Presse**

Peter Dworkin

Tél. : 1 (914) 345-7640

[peter.dworkin@regeneron.com](mailto:peter.dworkin@regeneron.com)

#### **Relations Investisseurs**

Manisha Narasimhan, Ph.D.

Tél. : 1 (914) 847-5126

[manisha.narasimhan@regeneron.com](mailto:manisha.narasimhan@regeneron.com)