



**REGENERON**

## **ZALTRAP® (aflibercept) approuvé dans l'Union européenne dans le traitement du cancer colorectal métastatique déjà traité**

***- Premier et seul agent permettant d'obtenir une amélioration statistiquement significative de la survie en association avec une chimiothérapie FOLFIRI après un traitement par oxaliplatine -***

**Paris, France et Tarrytown, New York - Le 5 février 2013** - Sanofi (EURONEXT : **SAN** et NYSE : SNY) et Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (NASDAQ : **REGN**) annoncent aujourd'hui que la Commission européenne (CE) a délivré une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne à ZALTRAP® (aflibercept), 25mg/ml concentré pour solution pour perfusion, en association avec une chimiothérapie FOLFIRI (irinotécan/5-fluorouracile/acide folinique) dans le traitement des adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique résistant ou qui a progressé après une chimiothérapie à base d'oxaliplatine. Cette décision repose sur les résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III VELOUR.

« ZALTRAP est une nouvelle option importante pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique et comble une grande lacune thérapeutique », a indiqué le docteur Eric Van Cutsem, Ph.D. de l'Hôpital universitaire de Louvain en Belgique et investigateur principal de l'étude VELOUR. « ZALTRAP est le premier et le seul agent ayant permis d'obtenir, dans une étude de phase III, une amélioration statistiquement significative de la survie des patients sous chimiothérapie FOLFIRI pour leur cancer métastatique ayant été traités antérieurement par une chimiothérapie à base d'oxaliplatine. »

En Europe, le cancer colorectal est le cancer le plus fréquent chez les hommes et les femmes et la deuxième cause de mortalité par cancer. En 2008, 436 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués et 212 000 décès ont été recensés.<sup>1</sup>

« Je tiens à remercier les médecins, les patients et leurs familles de l'aide qu'ils nous ont apportée pour obtenir l'approbation de ZALTRAP en Europe », a déclaré le docteur Debasish Roychowdhury, Senior Vice-Président, Sanofi Oncologie. « Nous sommes très heureux de proposer un nouveau traitement de nature à prolonger la survie des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique et nous allons nous attacher à collaborer étroitement avec les autorités de santé européennes pour que les patients puissent avoir accès à ZALTRAP. »

Après l'annonce de l'obtention de l'AMM, le docteur George D. Yancopoulos, Ph.D., Directeur scientifique de Regeneron et Président de Regeneron Research Laboratories a, pour sa part, ajouté : « L'approbation de ZALTRAP en Europe apporte une nouvelle option aux patients et répond à un important besoin médical. Il est toujours nécessaire de développer de nouveaux traitements contre le cancer. Regeneron et Sanofi s'engagent résolument à élaborer des traitements et associations thérapeutiques expérimentaux innovants ».

---

<sup>1</sup> ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncol.* 2012; 23: 2470-2516



ZALTRAP a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis en août 2012 à l'issue d'une évaluation prioritaire. Des demandes d'autorisation de mise sur le marché pour ZALTRAP sont actuellement examinées par plusieurs organismes de réglementation dans le monde.

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

L'approbation de ZALTRAP est fondée sur les résultats de l'étude pivot de phase III VELOUR, 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. L'étude a inclus 1 226 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique 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 bévacicumab. Le critère d'évaluation principal était l'amélioration de la survie globale. Les critères d'évaluation secondaires incluaient 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 globale 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. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a recommandé pour Zaltrap la dénomination commune internationale (nom non commercial) d'aflibercept. Des demandes d'autorisation de mise sur le marché pour ZALTRAP ont été présentées à plusieurs organismes de réglementation dans le monde.

### **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 10 produits commercialisés et plus de 15 molécules 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.**

Basée à Tarrytown (New York), Regeneron est une société biopharmaceutique qui découvre, développe et commercialise des médicaments pour le traitement de plusieurs maladies graves. Regeneron commercialise des médicaments pour le traitement des maladies oculaires, du cancer colorectal et une maladie inflammatoire rare et développe des candidats-médicaments dans des domaines thérapeutiques présentant d'importants besoins non satisfaits, comme l'hypercholestérolémie, la polyarthrite rhumatoïde, l'asthme et la dermatite atopique. Pour plus d'informations sur Regeneron, voir 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'évènements 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)