



REGENERON

Sanofi et Regeneron présentent les résultats de l'étude de phase 3 MONARCH consacrée au médicament expérimental sarilumab au Congrès annuel de l'American College of Rheumatology

- L'étude MONARCH a permis de démontrer la supériorité du sarilumab sur l'adalimumab, administrés respectivement en monothérapie, chez des adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active –

Paris (France) et Tarrytown (New York) - Le 16 novembre 2016 - [Sanofi](#) et [Regeneron Pharmaceuticals, Inc.](#) présenteront aujourd'hui les résultats de l'étude de phase 3 SARIL-RA-MONARCH qui a démontré la supériorité de l'agent expérimental sarilumab sur l'adalimumab (commercialisé par AbbVie sous le nom de marque HUMIRA®), tous deux administrés en monothérapie, au titre de l'amélioration des signes et symptômes cliniques de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte. Ces résultats feront l'objet d'une communication qui sera présentée aujourd'hui au Congrès annuel de l'American College of Rheumatology (ACR) à Washington, DC.

« *Approximativement 30 % des personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde sont traitées par des agents biologiques en monothérapie, en grande partie à cause de leur intolérance au méthotrexate* », a souligné l'auteur principal de cette communication, le Dr Gerd Burmester de l'Hôpital universitaire de la Charité à Berlin en Allemagne. « *Dans l'étude MONARCH qui a comparé deux monothérapies, le sarilumab a été une option thérapeutique plus efficace que l'adalimumab, l'agent biologique le plus fréquemment utilisé aujourd'hui dans le traitement de cette maladie.* »

Résultats de l'étude SARIL-RA-MONARCH

L'étude SARIL-RA-MONARCH a recruté 369 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active non répondeurs ou intolérants au méthotrexate (MTX) ou pour lesquels ce type de traitement est contre-indiqué. Les patients ont été randomisés afin de recevoir soit une monothérapie par sarilumab par voie sous-cutanée (200 mg toutes les 2 semaines), soit une monothérapie par adalimumab (40 mg toutes les 2 semaines) ; les patients qui ne répondaient pas adéquatement à l'adalimumab pouvaient passer à une dose hebdomadaire. Les résultats préliminaires de cette étude ont été [annoncés](#) en mars 2016.¹

Le critère d'évaluation principal était les variations, par rapport au départ, du score DAS28-ESR après 24 semaines. Ces scores ont affiché une différence statistiquement significative en faveur du sarilumab (-3,28 pour le sarilumab contre -2,20 pour l'adalimumab, $p < 0,0001$).¹ Le score DAS28-ESR est une mesure de l'activité de la maladie, qui inclut l'évaluation de 28 articulations au titre de la sensibilité et de l'œdème (DAS28), soit une évaluation générale de l'état de santé par le patient lui-même, tandis que l'ESR est un indicateur biologique de l'inflammation.²

L'étude a également atteint d'importants critères d'évaluation cliniques secondaires dont une amélioration du score de l'American College of Rheumatology (ACR) et des scores de la fonction physique mesurées par le Questionnaire HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability

Index).¹ Les résultats de l'étude font notamment ressortir ce qui suit :

- Une amélioration supérieure des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients traités par sarilumab, mesurée par la proportion de patients ayant obtenu une amélioration de 20 % des critères ACR (72 % pour le sarilumab contre 58 % pour l'adalimumab, $p < 0,01$). La proportion de patients ayant atteint de 50 % (45 % pour le sarilumab contre 29 % pour l'adalimumab, $p=0,0017$) et de 70 % (23 % pour le sarilumab contre 11 % pour l'adalimumab, $p=0,0036$) des critères ACR a également été supérieure pour le sarilumab.¹
- Les taux de rémission mesurés par le score DAS28-ESR (score $<2,6$) ont été plus élevés pour les patients traités par sarilumab que pour ceux traités par adalimumab (26 % pour le sarilumab contre 7 % pour l'adalimumab, $p < 0,0001$).¹
- Des améliorations du score HAQ-DI ont été observées chez les patients traités par le sarilumab comparativement à l'adalimumab. La variation par rapport au score HAQ-DI de départ à la semaine 24 s'est établie à -0,61 pour le sarilumab contre -0,43 pour l'adalimumab ($p=0,0037$).¹

L'étude a également permis d'observer des variations numériquement supérieures du score CDAI (*Clinical Disease Activity Index* ou indice d'évaluation de l'activité clinique de la maladie). Ainsi, la variation de ce score à la semaine 24, par rapport au score de départ, s'est établie à -28,9 pour le sarilumab, contre -25,2 pour l'adalimumab. Des taux supérieurs de rémission mesurés au moyen de l'indice CDAI ont également été observés chez les patients traités par sarilumab (7 %) comparativement à ceux traités par adalimumab (2 %).¹ Chez les adultes traités par sarilumab, le handicap fonctionnel, la douleur et la fatigue se sont davantage améliorés que chez ceux traités par adalimumab. Ces améliorations englobaient les résultats rapportés par les patients au moyen du Medical Outcomes Short Form 36 Health Survey, le score PCS (évaluation réalisée par le médecin traitant), le score MSC (mesurant l'impact psychologique de la maladie et de son traitement), ainsi que le score FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) mesurant la fatigue.

L'incidence des événements indésirables (64 % pour les deux groupes), des événements indésirables graves (5 % pour le sarilumab contre 7 % pour l'adalimumab), des infections (29 % pour le sarilumab contre 28 % pour l'adalimumab) et des infections graves (1 % pour les deux groupes) a été généralement comparable entre les groupes. Les cas de neutropénie, non associée à des infections, ont été plus fréquents dans le groupe sarilumab (14 % pour sarilumab contre 1 % pour l'adalimumab), conformément à ce qui a déjà été observé dans le cadre d'études antérieures portant sur des inhibiteurs IL-6. Les érythèmes au point d'injection (8 % pour le sarilumab contre 3 % pour l'adalimumab) ont également été plus fréquents dans le groupe sarilumab.¹

Aucun organisme de réglementation n'a encore pleinement évalué les profils de sécurité et d'efficacité du sarilumab. S'il est approuvé, le sarilumab sera commercialisé par Regeneron et Sanofi Genzyme, la division Médecine de spécialités de Sanofi.

A propos de la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune inflammatoire chronique qui fait peser un lourd fardeau sur les patients.^{3,4} Elle se caractérise par un dérèglement du système immunitaire qui l'amène à s'attaquer aux tissus des articulations, provoquant un état inflammatoire, des douleurs, puis des lésions articulaires et des incapacités.^{3,4} Environ 1,3 million d'Américains souffrent de cette maladie, dont près de 75 % sont des femmes.^{3,5} Elle touche le plus souvent les personnes entre l'âge de 30 à 60 ans, mais peut néanmoins apparaître chez l'adulte à tout âge.⁶

A propos du sarilumab

Le sarilumab un anticorps monoclonal humain expérimental dirigé contre le récepteur IL-6 qui inhibe l'activité inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde modulée par la voie de signalisation IL-6. IL-6 est une cytokine présente en quantité importante dans le sérum et le liquide synovial des patients atteints de PR et dont les concentrations sont corrélées à la fois à l'activité de la maladie et

à la destruction des articulations. ^{7,8,9,10,11,12,13,14,15}

A propos de Sanofi

Sanofi, l'un des leaders mondiaux de la santé, s'engage dans la recherche, le développement et la commercialisation de solutions thérapeutiques centrées sur les besoins des patients. Sanofi est organisé en cinq entités globales : Diabète et Cardiovasculaire, Médecine générale et Marchés émergents, Sanofi Genzyme, Sanofi Pasteur et Merial. Sanofi est coté à Paris (EURONEXT: SAN) et à New York (NYSE: SNY).

Sanofi Genzyme se spécialise dans le développement de médicaments de spécialité pour des maladies invalidantes, souvent difficiles à diagnostiquer et à traiter, afin d'apporter de l'espoir aux patients et à leurs familles.

A propos de Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Regeneron (NASDAQ: REGN) est une grande société biopharmaceutique qui découvre, développe et commercialise des médicaments pour le traitement de plusieurs maladies graves. Regeneron commercialise des produits pour le traitement des maladies oculaires, du cancer colorectal et d'une maladie inflammatoire rare et développe des candidats-médicaments dans plusieurs autres domaines thérapeutiques importants comme l'hypercholestérolémie, la polyarthrite rhumatoïde, l'asthme, la dermatite atopique, la douleur et les maladies infectieuses. Pour plus d'informations sur Regeneron, voir le site www.regeneron.com ou suivre @Regeneron sur Twitter.

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 concernant le développement clinique et les potentielles autorisations de mise sur le marché de sarilumab. Ces déclarations prospectives peuvent souvent être identifiées par les mots « s'attendre à », « anticiper », « croire », « avoir l'intention de », « estimer », « planifier » ou « serait » 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 de sarilumab, 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 sarilumab ou d'une demande de licence de produit biologique pour sarilumab, ainsi que leurs décisions relatives à l'étiquetage et d'autres facteurs qui peuvent affecter la disponibilité ou le potentiel commercial de sarilumab, l'absence de garantie que sarilumab s'il est approuvé sera un succès commercial, les risques associés à la propriété intellectuelle, les litiges futurs, l'approbation future et le succès commercial d'alternatives thérapeutiques, et la volatilité des conditions économiques, 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 2015 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 2015 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 et utilisation des médias numériques Regeneron

Ce communiqué contient des déclarations prospectives qui comportent des risques et incertitudes liés à des événements futurs et aux résultats futurs de Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (« Regeneron » ou la « Société »). Les événements ou résultats avérés pourront différer significativement de ceux décrits dans ces déclarations prospectives. Les mots « s'attendre à », « anticiper », « avoir l'intention de », « planifier », « croire », « rechercher à » ou « estimer », des variantes de ces mots ou d'autres expressions similaires, sont utilisés pour identifier de telles déclarations prospectives, même si toutes les déclarations prospectives ne contiennent pas ces termes explicites. Ces déclarations concernent, et ces risques et incertitudes comprennent notamment, l'impact des défaillances en matière de fabrication constatées par la Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis sur l'approbation potentielle du sarilumab par la FDA, la nature, le délai, le succès possible et les applications thérapeutiques des produits et produits candidats de Regeneron et des programmes de développement précliniques et cliniques en cours ou prévus, y compris, sans s'y limiter, ceux applicables au sarilumab ; la probabilité et les délais d'une éventuelle approbation réglementaire et le lancement commercial des produits candidats au stade final de développement de Regeneron, y compris mais pas exclusivement le sarilumab ; les questions de sécurité imprévues résultant de l'administration de produits et de produits candidats aux patients, y compris de graves complications ou des effets secondaires liés à l'utilisation des produits candidats de Regeneron dans les essais cliniques tels que le sarilumab ; les décisions des autorités gouvernementales réglementaires et administratives (comme

la FDA) qui pourraient retarder ou restreindre la capacité de Regeneron à continuer de développer ou de commercialiser les produits et produits candidats de Regeneron, y compris mais pas exclusivement le sarilumab ; les obligations et la surveillance réglementaires actuelles pouvant avoir un impact sur les produits commercialisés de Regeneron, ses programmes précliniques et cliniques et ses activités, y compris en matière de respect de la vie privée des patients ; les médicaments et les produits candidats des concurrents, potentiellement supérieurs aux produits et aux produits candidats de Regeneron comme le sarilumab ; l'incertitude de l'acceptation par le marché et du succès commercial des produits et produits candidats de Regeneron et l'incidence des études (qu'elles soient conduites ou non par Regeneron et qu'elles soient obligatoires ou volontaires) sur le succès commercial des produits et produits candidats de Regeneron ; la capacité de Regeneron à fabriquer et à gérer les chaînes d'approvisionnement pour de multiples produits et produits candidats ; les seuils de couverture et de remboursement par les tiers payeurs, y compris Medicare et Medicaid ; les dépenses imprévues ; les coûts de développement, de production et de vente de produits ; la capacité de Regeneron à concrétiser toute projection de vente ou toute projection financière ou ses orientations ainsi que les modifications des hypothèses de base de ces projections ou orientations ; la possibilité que tout contrat de licence ou de collaboration, y compris des accords de Regeneron avec Sanofi et Bayer HealthCare LLC (ou leurs entreprises affiliées respectives, selon le cas) , soit annulé ou résilié en cas de non-succès du produit ; et les risques liés à la propriété intellectuelle des autres parties et les litiges en cours ou futurs s'y rapportant. Une description plus complète de ces risques et d'autres risques matériels peut être consultée dans les documents déposés par Regeneron auprès de la Securities and Exchange Commission [commission de réglementation et de contrôle des marchés financiers] des États-Unis, y compris son formulaire 10-K pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 et son rapport 10-Q pour la période trimestrielle achevée le 30 juin 2016. Toutes les déclarations prospectives sont fondées sur les convictions et le jugement actuels de la direction et le lecteur est prié de ne pas se fier aux déclarations prospectives formulées par Regeneron. Regeneron ne prend aucun engagement de mettre à jour de façon publique les déclarations prospectives, y compris, sans s'y limiter, toute projection ou tout conseil financier, que ce soit en raison de nouveaux renseignements, d'événements futurs ou autres.

Contacts Sanofi :

Relations Presse

Jack Cox

Tél. : +33 (0)1 53 77 46 46

mr@sanofi

Relations Investisseurs

George Grofik

Tél. : +33 (0)1 53 77 45 45

ir@sanofi.com

Contacts Regeneron :

Relations Presse

Arleen Goldenberg

Tél. : 1 (914) 847-3456

Mobile: +1 (914) 260-8788

arleen.goldenberg@regeneron.com

Relations Investisseurs

Manisha Narasimhan, Ph.D.

Tél. : 1 (914) 847-5126

Manisha.narasimhan@regeneron.com

¹ Burmester G. et al.#3321 Efficacy and Safety of Sarilumab Versus Adalimumab in a Phase 3, Randomized, Double-blind, Monotherapy Study in Patients With Active Rheumatoid Arthritis With Intolerance or Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10).

² Arthritis Foundation. "Measuring Disease Activity in Rheumatoid Arthritis." <http://www.arthritis.org/living-with-arthritis/life-stages/remission/measuring-disease-activity.php>. Dernière consultation : octobre 2016.

³ American College of Rheumatology. "Rheumatoid Arthritis." Available at: <http://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Rheumatoid-Arthritis>. Dernière consultation: août 2016

⁴ Mayo Clinic. "Rheumatoid Arthritis." Available at <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/rheumatoid-arthritis/basics/definition/con-20014868>. Dernière consultation : juillet 2016.

⁵ Centers for Disease Control. "Rheumatoid Arthritis." Available at <http://www.cdc.gov/arthritis/basics/rheumatoid.htm>. Dernière consultation : octobre 2016.

⁶ Arthritis Foundation. "What is Rheumatoid Arthritis?" Available at <http://www.arthritis.org/about-arthritis/types/rheumatoid-arthritis/what-is-rheumatoidarthritis.php>. Dernière consultation : octobre 2016.

⁷ Wong PK, et al. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):158-168.

⁸ de Hooge AS, et al. *Am J Pathol.* 2000;157(6):2081-2091.

-
- ⁹ Nakamura I, et al. *J Rheumatol*. 2009;36(2):459-460.
- ¹⁰ Van Leeuwen MA, et al. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(1):33-38.
- ¹¹ Hashizume M, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(11):1635-1640.
- ¹² Maggio M, et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(6):575-584.
- ¹³ Ducreux J, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(1):15-23.
- ¹⁴ Garnero P, et al. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):33-43.
- ¹⁵ Ishimi Y, et al. *J Immunol*. 1990;145(10):3297-3303.