



REGENERON

Sanofi et Regeneron annoncent les résultats positifs des premières études consacrées à l'évaluation de Praluent® (alirocumab) chez des personnes présentant un diabète et une hypercholestérolémie

- Les données de ces études ont été présentées aux 77^{èmes} sessions scientifiques de l'American Diabetes Association (ADA) -

Paris (France) et Tarrytown (New York) – Le 11 juin 2017 – Sanofi et Regeneron Pharmaceuticals, Inc. annoncent aujourd'hui les résultats positifs de deux essais de phase 3b/4 ODYSSEY-DM menés chez des patients atteints de diabète. Les essais ont montré que Praluent® (alirocumab), en association avec des statines à la dose maximale tolérée, réduit significativement le cholestérol à lipoprotéines de faible densité (LDL-C), le critère d'évaluation principal de l'étude ODYSSEY DM-INSULIN. De même, l'effet sur la réduction du taux de cholestérol à lipoprotéines non de haute densité (non-HDL-C), le critère d'évaluation principal de l'étude ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA, est supérieur au traitement habituel. Les deux études ont également montré qu'une majorité de patients ont atteint leurs objectifs lipidiques avec Praluent 75 mg administré toutes les deux semaines, avec un profil global de tolérance comparable à celui observé dans le cadre du programme ODYSSEY de phase 3.

Ces résultats ont été révélés aujourd'hui sous le titre « Inhibition de PCSK9 chez des patients dyslipidémiques atteints de diabète » (*Inhibition of PCSK9 in Dyslipidemia Patients with Diabetes*) dans le cadre d'un symposium officiel des 77^{èmes} sessions scientifiques de l'American Diabetes Association (ADA) qui se tiennent à San Diego, Californie. Ils faisaient également partie du programme officiel de l'ADA.

« *Les patients atteints de diabète depuis longtemps, notamment les patients traités par insuline ont un risque cardiovasculaire important,* », explique le Dr Lawrence Leiter, président du Comité de pilotage ODYSSEY DM et directeur de la Clinique des dyslipidémies à l'Institut Li Ka Shing de l'Hôpital St. Michael's de l'Université de Toronto, au Canada. « *Les résultats positifs de l'essai ODYSSEY DM-INSULIN fournissent des informations précieuses sur l'efficacité et la tolérance de Praluent dans cette population de patients à haut risque cardiovasculaire.* »

De nombreuses personnes diabétiques souffrent également de maladie cardiovasculaire artérioscléreuse. Malgré les traitements de référence actuels, près de 70 pourcent des personnes diabétiques de plus de 65 ans meurent d'une maladie cardiaque et 16 pourcent d'un accident vasculaire cérébral.¹

« *La dyslipidémie mixte est fréquente chez les personnes atteintes de diabète de type 2 et majore leur risque cardiovasculaire. Elle reste difficile à traiter au moyen des médicaments actuellement disponibles* », déclare le Dr Robert Henry, membre du Comité de pilotage ODYSSEY DM, ancien président de l'ADA, chef de la Section Diabète, Endocrinologie et Métabolisme et Directeur du Centre de recherche métabolique du VA San Diego Healthcare System. « *Les résultats de l'étude ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA montrent qu'en situation réelle, Praluent administré avec des statines à la dose maximale tolérée réduit significativement le taux de cholestérol non-HDL, une des mesures du mauvais cholestérol, et qu'il est supérieur au traitement habituel.* ». Praluent représente une alternative pour les médecins qui ont besoin d'apporter à leurs patients atteints de



diabète et de maladies cardio-vasculaires artérioscléreuses une aide supplémentaire pour réguler leurs profils lipidiques.

Dans ODYSSEY DM-INSULIN, les patients ont reçu soit Praluent 75 mg soit un placebo toutes les deux semaines en addition des statines à la dose maximale tolérée ; cette dose a été ajustée à la semaine 12 à 150 mg toutes les deux semaines si leur LDL-C était supérieur ou égal à 70 mg / dL à la semaine 8. Environ 80 pourcent des patients ont atteint leurs objectifs de LDL-C avec Praluent 75 mg toutes les deux semaines. Dans ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA, les patients ont reçu soit Praluent 75 mg soit leur traitement habituel en addition des statines à la dose maximale tolérée ; cette dose a été ajustée à la semaine 12 à 150 mg toutes les deux semaines si leur non-HDL-C était supérieur ou égal à 100 mg / dL à la semaine 8. Environ 64 pourcent des patients ont atteint leurs objectifs lipidiques avec le dosage Praluent 75 mg.

ODYSSEY DM-INSULIN est un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, sur groupes parallèles, contrôlé par placebo, ayant évalué Praluent® chez 517 personnes atteintes de diabète de type 1 et de type 2 traitées par insuline, présentant un risque cardiovasculaire élevé et une hypercholestérolémie, et qui prenaient des statines à la dose maximale tolérée.² Le critère d'évaluation principal était la variation, en pourcentage, du taux de LDL-C entre le début de l'étude et la semaine 24. Les résultats obtenus parmi la population atteinte de diabète de type 2 (n=441) ont été présentés à l'ADA et ont montré ce qui suit :

- Praluent en association avec des statines à la dose maximale tolérée a permis de réduire le taux de LDL-C de 48,2 pourcent par rapport au départ, comparativement à une augmentation de 0,8 pourcent chez les patients traités par placebo. La différence moyenne entre les deux traitements s'est établie à -49 pourcent ($p < 0,0001$).
- Le traitement par Praluent a également amélioré le profil lipidique global.
- Praluent a été généralement bien toléré. Les événements indésirables liés au traitement ont été comparables entre les deux groupes de traitement et aucune observation nouvelle en matière de sécurité n'a été identifiée dans le cadre de l'étude. Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents ont été les rhinopharyngites, les myalgies, la toux et l'arthralgie. L'utilisation concomitante de Praluent et d'insuline n'a donné lieu à aucun signal de pharmacovigilance.
- Aucun impact sur le contrôle de la glycémie n'a été observé ; la glycémie plasmatique à jeun, le taux d'HbA_{1c} et les traitements anti-glycémiques sont restés stables au fil du temps dans les deux groupes.

ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA est une étude randomisée, en ouvert, sur groupes parallèles, conçue pour évaluer la supériorité de Praluent par rapport au traitement conventionnel chez 413 personnes atteintes de diabète de type 2 et de dyslipidémie mixte à risque cardiovasculaire élevé, non adéquatement contrôlées par des statines à la dose maximale tolérée.³ Le critère d'évaluation principal était la variation, en pourcentage, du taux de cholestérol non-HDL entre le début de l'étude et la semaine 24. Le cholestérol non-HDL correspond au cholestérol total moins le cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL) ; il est un indicateur du cholestérol lié aux lipoprotéines potentiellement athérogènes contenant de l'apolipoprotéine B, (dont les lipoprotéines LDL, VLDL, IDL et la lipoprotéine a).

- Praluent s'est montré supérieur au traitement conventionnel pour la baisse du cholestérol non-HDL (-37,3 pourcent et -4,7 pourcent, pour le groupe de traitement conventionnel). La différence moyenne entre les deux groupes de traitement s'est établie à -32,5 pourcent ($p < 0,0001$).
- Praluent en association avec des statines à la dose maximale tolérée a réduit le LDL-C mesuré de 43,3 pourcent par rapport au départ, comparativement à une augmentation de 0,3 pourcent dans le groupe de traitement conventionnel ($p < 0,0001$).
- Le traitement par Praluent a également amélioré le profil lipidique global.
- Le traitement par Praluent a été généralement bien toléré. Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents, ont inclus des infections des voies urinaires, de la diarrhée et des rhinopharyngites.

- Aucun impact sur le contrôle de la glycémie n'a été observé ; la glycémie plasmatique à jeun, le taux d'HbA_{1c} et les traitements anti-glycémiques sont restés stables au fil du temps dans les deux groupes.

Dans les résultats précédemment publiés de l'étude ODYSSEY LONG TERM dans laquelle les patients ont été traités avec Praluent 150 mg en addition des statines à la dose maximale tolérée, Praluent a réduit le taux de LDL-C de 60 pourcent à la semaine 24 par rapport au départ pour les patient atteint de diabète (n=545). La dose de Praluent initiale recommandée est de 75 mg administrée en sous-cutané toute les deux semaines, ou bien de 300 mg toutes les quatre semaines (mensuel) pour les patient qui préféraient une administration moins régulière. La majorité des patients prenant Praluent atteignent une réduction de LDL-C satisfaisante avec la dose de 75 mg. Si l'impact sur le LDL-C est inadéquat, le dosage peut être ajusté à la dose maximale de 150 mg toutes les deux semaines.⁴

À propos de Praluent

Praluent inhibe la liaison de PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9) aux récepteurs au LDL-C et augmente ce faisant le nombre de récepteurs au LDL-C disponibles à la surface des cellules hépatiques, entraînant ainsi une diminution du cholestérol LDL dans le sang.

Praluent est approuvé dans plus de 50 pays, dont les États-Unis, le Japon, le Canada, la Suisse, le Mexique, le Brésil et les pays de l'Union européenne. Aux États-Unis, Praluent est approuvé comme traitement d'appoint au régime alimentaire et aux statines à la dose maximale tolérée afin d'obtenir une diminution supplémentaire du taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (LDL-C) chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une maladie cardiovasculaire artérioscléreuse clinique. Praluent est approuvé dans l'Union européenne dans le traitement de l'hypercholestérolémie primitive (hypercholestérolémie familiale hétérozygote [HeFH] et non familiale) ou de la dyslipidémie mixte de l'adulte en complément à un régime alimentaire : a) en association avec une statine, ou avec une statine combinée à d'autres hypolipémiants chez les patients qui ne parviennent pas à atteindre leur objectif en matière de cholestérol-LDL avec une statine à la dose maximale tolérée ou b) en monothérapie ou en association avec d'autres hypolipémiants chez les patients intolérants aux statines ou présentant une contre-indication aux statines. Son effet sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été évalué. ODYSSEY OUTCOMES est une étude prospective évaluant l'effet de Praluent sur la survenue d'événements cardiovasculaires chez environ 18 000 patients ayant des antécédents de syndrome coronarien aigu.

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de toutes nouvelles données de sécurité. Les professionnels de santé sont invités à signaler toute suspicion d'effet indésirable.

Informations importantes concernant la sécurité d'emploi de Praluent aux États-Unis

N'utilisez jamais Praluent si vous êtes allergique à l'alirocumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament.

Parlez à votre médecin ou pharmacien de tous vos problèmes de santé, y compris de vos allergies, avant de prendre Praluent. Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Veillez également signaler à votre médecin ou pharmacien tous les autres médicaments soumis à prescription médicale ou disponibles sans ordonnance que vous prenez ou prévoyez de prendre, y compris les médicaments naturels ou à base de plantes médicinales.

Praluent peut causer des effets secondaires graves comme des réactions allergiques qui peuvent être sévères et nécessiter un traitement en milieu hospitalier. Appelez votre médecin ou présentez-vous aux urgences de l'hôpital le plus proche de votre domicile dans les plus brefs délais en cas de



symptômes de réaction allergique, y compris une éruption cutanée sévère, des rougeurs, des démangeaisons sévères, un œdème du visage ainsi que des troubles respiratoires.

Les effets secondaires les plus fréquents de Praluent sont les suivants : rougeurs, prurit, œdème ou douleur/sensibilité au site d'injection, symptômes du rhume commun et de la grippe ou symptômes pseudo-grippaux. Prévenez votre médecin en cas d'effets secondaires gênants ou persistants.

Discutez avec votre médecin de la méthode à suivre pour préparer la solution injectable de Praluent et l'administrer conformément au mode d'emploi figurant dans le conditionnement de ce médicament.

Vous êtes invité à signaler à la FDA tous les effets secondaires des médicaments soumis à prescription médicale.

Prière de consulter le site www.fda.gov/medwatch ou de composer le 1-800-FDA-1088.

Prière de cliquer [ici](#) pour la notice complète du produit.

À 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 Santé Grand Public. Sanofi est coté à Paris (EURONEXT: SAN) et à New York (NYSE: SNY).

À propos de Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Regeneron (NASDAQ: REGN) est une grande société de biotechnologie qui invente des médicaments qui transforment la vie des personnes atteintes de maladies graves. Fondée et dirigée par des médecins-chercheurs depuis 30 ans, l'entreprise possède la capacité unique de transformer ses recherches en médicaments, dont six ont été approuvés par la FDA. Plus de douze produits-candidats issus de ses activités de recherche interne sont en développement dans ses laboratoires. Ses médicaments et son portefeuille de développement sont destinés au traitement de maladies oculaires et cardiovasculaires, de maladies allergiques et inflammatoires, du cancer et de maladies infectieuses et rares.

Regeneron accélère et améliore le processus de développement traditionnel de médicaments grâce à sa suite de technologies VelociSuite® et à des initiatives ambitieuses comme le Regeneron Genetics Center, l'un des plus grands centres de séquençage génétique du monde.

Pour plus d'informations sur Regeneron, voir le site www.regeneron.com ou @Regeneron on Twitter.

Déclarations prospectives

Ce communiqué contient des déclarations prospectives. Ces déclarations ne constituent pas des faits historiques. Ces déclarations comprennent des projections et des estimations concernant la mise sur le marché et autre potentiel de ce produit, ou concernant les recettes futures envisagées pour ce produit. Ces déclarations prospectives peuvent souvent être identifiées par les mots « s'attendre à », « anticiper », « croire », « avoir l'intention de », « estimer », « planifier » ou « espérer », 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 actions et contretemps réglementaires inattendus, ou généralement des réglementations étatiques, qui peuvent affecter la disponibilité ou le potentiel commercial de ce produit, l'absence de garantie que ce produit sera un succès commercial, les incertitudes inhérentes à la recherche et développement, les futures données cliniques et l'analyse des données cliniques existantes relatives à ce produit, y compris postérieures à la mise sur le marché, les problèmes inattendus de sécurité, de qualité ou de production, la concurrence de manière générale, les risques associés à la propriété intellectuelle, à tout litige en la matière et à l'issue de ces litiges, la volatilité des conditions économiques, ainsi que les risques 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 2016 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 2016 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 à la performance financière future de Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (ci-après « Regeneron »), lesquels peuvent différer matériellement dans la réalité de ces déclarations prospectives. 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, encore que cela ne soit pas systématiquement le cas. Parmi ces risques et incertitudes figurent les risques liés à la propriété intellectuelle des autres parties et aux litiges et futurs litiges, y compris mais pas exclusivement au litige pour contrefaçon de brevet concernant Praluent® (alirocumab) solution injectable, à l'injonction permanente accordée par le Tribunal du circuit fédéral du district du Delaware qui, si elle est maintenue en appel, interdirait à Regeneron et à Sanofi de commercialiser, de vendre et de fabriquer Praluent aux États-Unis, à l'issue de toute procédure d'appel relative à cette injonction, à l'issue définitive de ce procès et à l'impact de tout ce qui précède sur les activités de Regeneron, ses orientations, ses résultats d'exploitation et sa situation financière ; les risques liés à la nature, aux délais, au succès possible et aux applications thérapeutiques des produits et produits-candidats de Regeneron, à ses programmes de développement précliniques et cliniques en cours ou prévus, y compris sans s'y limiter ceux applicables à Praluent ; aux problèmes de sécurité imprévus et à la mise en cause possible de sa responsabilité résultant de l'administration de ses produits (y compris Praluent) ou produits-candidats à des patients, y compris aux complications graves ou effets secondaires liés à l'utilisation de ses produits et produits-candidats dans le cadre d'essais cliniques, comme l'essai clinique ODYSSEY OUTCOMES évaluant les bénéfices cardiovasculaires potentiels de Praluent ; aux obligations réglementaires en vigueur pouvant avoir un impact sur les produits commercialisés de Regeneron (comme Praluent), ses programmes et activités de recherche et cliniques, y compris celles en rapport avec le recrutement des patients dans des études post-AMM (tel que l'essai clinique ODYSSEY OUTCOMES), à leur conduite et à l'atteinte des critères d'évaluation ; aux décisions émanant des autorités réglementaires et administratives qui peuvent retarder ou restreindre ses possibilités de poursuivre le développement ou la commercialisation de ses produits ou produits-candidats ; à la possibilité que les produits de Regeneron au stade avancé et les nouvelles indications de produits commercialisés soient approuvés par les organismes de réglementation et commercialisés et aux délais correspondants ; à la possibilité que des médicaments ou candidats-médicaments concurrents soient supérieurs aux produits et produits-candidats de Regeneron ; aux incertitudes entourant l'acceptation de ses produits et candidats-médicaments sur le marché et leur succès commercial et à l'impact des études (qu'elles soient menées par Regeneron ou d'autres, sponsorisées ou volontaires) ; à l'aptitude de Regeneron de fabriquer de multiples produits et produits-candidats et de gérer sa chaîne d'approvisionnement ; aux décisions en matière de prise en charge et de remboursement des tiers payeurs, dont Medicare, Medicaid ; aux dépenses imprévues, aux coûts associés au développement, à la production et à la commercialisation de ses produits, à la capacité de Regeneron d'atteindre ses objectifs de ventes ou autres projections ou orientations financières et aux changements dans les hypothèses sous-tendant ces projections ou orientations ; au risque que certains accords de collaboration et de licence, dont ceux conclus avec le Groupe Sanofi et Bayer HealthCare LLC et Teva Pharmaceuticals (ou leurs sociétés affiliées respectives, le cas échéant) soient annulés ou résiliés faute de succès commercial. 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 2016. Les déclarations prospectives, quelles qu'elles soient, reposent sur les convictions et opinions de la direction de Regeneron. Les investisseurs sont alertés sur le fait que ces déclarations prospectives sont par conséquent soumises à de nombreux risques et incertitudes. 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.

Regeneron utilise son site web dédié aux relations avec les investisseurs et aux relations presse ainsi que ses réseaux sociaux pour publier des informations importantes sur la Société, y compris des informations qui peuvent être considérées comme importantes pour les investisseurs. Les informations financières et autres concernant Regeneron sont régulièrement publiées et accessibles sur son site web dédié aux relations avec les investisseurs et aux relations presse (<http://newsroom.regeneron.com>) et sur Twitter (<http://twitter.com/regeneron>).

Contact Sanofi :

Relations Presse

Mai Tran
Tel: +33 1 5377 46 46
Mobile: +33 6 87 05 17 80
mr@sanofi.com

Ashleigh Koss
Tel: +1 (908) 981-8745
Mobile: +1 (908) 205-2572
Ashleigh.Koss@sanofi.com

Relations Investisseurs

George Grofik
Tel. +33 (0) 1 53 77 45 45



Contact Regeneron :

Relations Presse

Arleen Goldenberg

Tel: + 1 (914) 847-3456

Mobile: +1 (914) 260-8788

Arleen.Goldenberg@regeneron.com

Relations Investisseurs

Manisha Narasimhan, Ph.D.

Tel: 1 (914) 847-5126

manisha.narasimhan@regeneron.com

Références :

1. American Heart Association Cardiovascular Disease and Diabetes. April 2017. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/Diabetes/WhyDiabetesMatters/Cardiovascular-Disease-Diabetes_UCM_313865_Article.jsp/#.WRXYVFXyvIU. Accessed June 2017.
2. Cariou B., Leiter LA, Müller-Wieland D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated patients with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: Rationale and design of the ODYSSEY DM-INSULIN trial. *Diabetes Metab* (2017), [http://www.diabet-metabolism.com/article/S1262-3636\(17\)30008-3/fulltext](http://www.diabet-metabolism.com/article/S1262-3636(17)30008-3/fulltext).
3. Müller-Wieland, Leiter LA, Cariou B, et al. Design and rationale of the ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA trial: lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia at high cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol* (2017);16:70, DOI 10.1186/s12933-017-0552-4.
4. Colhoun HM, Ginsberg HN, Leiter LA, et al. Efficacy and safety of alirocumab in individuals with diabetes: analyses from the ODYSSEY LONG TERM study. *Diabetologia* (2015);58 (Suppl 1):S79-S80.