



REGENERON

Sanofi et Regeneron annoncent les premiers résultats positifs d'une étude de phase 3 consacrée au dupilumab dans le traitement de l'asthme persistant non contrôlé

- L'agent expérimental dupilumab a permis de réduire les crises d'asthme sévères et d'améliorer la fonction respiratoire -

Paris (France) et Tarrytown (New York) – Le 11 septembre 2017 – [Sanofi](#) et [Regeneron Pharmaceuticals, Inc.](#) annoncent aujourd'hui que l'étude pivot de phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST, consacrée au dupilumab et menée auprès d'une vaste population de patients souffrant d'asthme persistant non contrôlé, a atteint ses deux critères d'évaluation principaux. Le dupilumab, en complément des traitements standards, a permis de réduire le nombre de crises d'asthme sévères (exacerbations asthmatiques) et d'améliorer la fonction respiratoire. Après 52 semaines de traitement à une dose de 300 mg, le dupilumab a réduit de 46 % le nombre de crises d'asthme sévères dans la population générale de l'étude, de 60 % chez les patients qui présentaient un taux d'éosinophiles supérieur ou égal à 150/ μ l (μ l = microlitre) et de 67 % chez ceux dont le taux d'éosinophiles était supérieur ou égal à 300/ μ l ($p < 0,001$ pour tous les groupes). Après 12 semaines, dans le groupe traité par une dose de 300 mg de dupilumab, comparativement au groupe placebo, l'amélioration moyenne de la fonction respiratoire évaluée par le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) s'est établie à 130 ml (9 %) dans la population générale de l'étude, à 210 ml (11 %) chez les patients dont le taux d'éosinophiles était supérieur ou égal à 150/ μ l et à 240 ml (18 %) chez ceux dont le taux d'éosinophiles était supérieur ou égal à 300/ μ l ($p < 0,001$ pour tous les groupes). Sanofi et Regeneron ont l'intention de soumettre une demande supplémentaire de licence de produit biologique (sBLA pour *Supplemental Biologics License Application*) à la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis d'ici à la fin de l'année.

« Aux États-Unis, approximativement un million d'adultes et d'adolescents souffrent d'asthme persistant non contrôlé et continuent de présenter des crises d'asthme sévère en dépit de traitements standards intensifs », a indiqué le Dr George D. Yancopoulos, Ph.D., Président et Directeur scientifique de Regeneron. « Dans les études de stade avancé que nous avons menées, nous avons obtenu des résultats positifs avec le dupilumab dans le traitement de deux maladies allergiques graves – l'asthme et la dermatite atopique. Ces résultats continuent de conforter notre hypothèse selon laquelle la voie IL-4/IL-13 joue un rôle essentiel dans la maladie allergique. Nous entendons par conséquent poursuivre l'étude de cette voie dans d'autres pathologies allergiques. »

Les résultats relatifs au nombre d'exacerbations et aux valeurs du VEMS, obtenus dans les groupes traités par des doses de 200 mg et 300 mg de dupilumab, ont été généralement comparables. La réponse des patients au traitement a été corrélée à leur statut allergique et atopique, évalué au moyen de leur taux d'éosinophiles et d'autres marqueurs. Une activité plus faible a été observée chez les patients dont le taux d'éosinophiles était inférieur à 150/ μ l. Les taux globaux d'événements indésirables, de décès, d'infections, de conjonctivite, d'herpès labial (boutons de fièvre) et d'abandon du traitement ont été comparables entre les groupe dupilumab et placebo. Les réactions au point d'injection ont été plus fréquentes chez les patients traités par

dupilumab, à raison de 17 % pour les groupes traités par dupilumab, contre 8 % pour les groupes traités par placebo.

« Nous pensons que les traitements comme le dupilumab, qui se concentrent sur des voies moléculaires spécifiques comme la voie Th2 mise en cause dans plusieurs maladies allergiques chroniques, constituent des cibles importantes méritant de plus amples investigations », a précisé le Dr Elias Zerhouni, Président Monde de la R&D de Sanofi. « Les données positives obtenues dans le cadre de ce deuxième essai pivot de grande envergure dans le traitement de l'asthme persistant non contrôlé font non seulement suite aux résultats positifs obtenus dans le traitement de la dermatite atopique, mais corroborent également ce point de vue. Nous allons collaborer avec diligence avec les autorités de santé pour mettre cette nouvelle indication du dupilumab à la disposition des patients qui en ont le plus besoin. »

L'essai clinique pivot de phase 3 QUEST a inclus 1 902 patients dont 1 795 adultes et 107 adolescents dans 413 sites dans le monde. L'étude comportait quatre groupes de traitement : un groupe traité par 200 mg de dupilumab une semaine sur deux après une dose de charge de 400 mg, un groupe traité par 300 mg de dupilumab une semaine sur deux après une dose de charge de 600 mg, et deux groupes distincts traités par placebo. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2 patients dans les groupes de traitement actif pour 1 patient dans les groupes placebo. Les deux critères d'évaluation principaux étaient le taux annualisé d'exacerbations asthmatiques sévères à la semaine 52 et la variation absolue, par rapport au départ, des valeurs de la fonction respiratoire mesurée par le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) pré-bronchodilatateur, après 12 semaines de traitement (une variation des valeurs de la VEMS de 100 à 200 ml est considérée comme cliniquement pertinente). L'analyse primaire pré-spécifiée a inclus une évaluation hiérarchisée de ces critères dans la population générale de l'étude, chez les patients dont le taux d'éosinophiles était supérieur ou égal à 150/ μ l et chez ceux qui présentaient un taux d'éosinophiles supérieur ou égal à 300/ μ l. Environ 50 % des patients inclus dans l'étude présentaient un taux d'éosinophiles supérieur ou égal à 300/ μ l et environ 70 % un taux d'éosinophiles supérieur ou égal à 150/ μ l. Des taux d'éosinophiles élevés sont généralement associés à un moins bon contrôle de l'asthme et à des taux supérieurs d'exacerbations, conformément à ce qui a été observé chez les patients de l'étude traités par placebo.

Tous les patients ont continué de prendre des corticoïdes inhalés à des doses modérées ou fortes et jusqu'à deux autres médicaments de contrôle pendant toute la durée de l'étude. Les sous-groupes ont été établis sur la base du taux d'éosinophiles à l'inclusion dans l'étude.

Les résultats détaillés de cette étude seront soumis en vue de leur présentation dans le cadre d'un prochain congrès médical. QUEST est le deuxième essai clinique pivot consacré au dupilumab dans le traitement de l'asthme persistant non contrôlé et fait suite à une [étude pivot positive de phase 2b](#) portant sur ce médicament. Les données d'une autre étude de phase 3 baptisée VENTURE, évaluant l'apport du dupilumab dans la réduction des prises de corticoïdes oraux chez les patients atteints d'asthme sévère cortico-dépendant, sont attendues avant la fin de l'année. Le programme de développement clinique LIBERTY ASTHMA comporte également l'étude TRAVERSE, une étude de prolongation visant à évaluer la sécurité à long terme du dupilumab. L'utilisation potentielle du dupilumab dans le traitement de l'asthme fait encore l'objet d'un développement clinique et aucun organisme de réglementation n'a encore évalué complètement ses profils de sécurité et d'efficacité dans cette indication.

En mars 2017, la FDA a approuvé DUPIXENT® (dupilumab) aux États-Unis dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte inadéquatement contrôlée par des traitements topiques soumis à prescription médicale.

À propos de l'asthme persistant non contrôlé

Les personnes souffrant d'asthme persistant non contrôlé présentent souvent des crises sévères (exacerbations asthmatiques) pouvant nécessiter des consultations aux urgences et des hospitalisations, et diminuer leur fonction respiratoire. Malgré les traitements existants, il est nécessaire de développer de nouveaux médicaments offrant un contrôle global de la maladie et

permettant en particulier de préserver la fonction respiratoire et de réduire les exacerbations.^{Error! Bookmark not defined., i, ii} L'asthme persistant non contrôlé est souvent associé à d'autres maladies inflammatoires de type 2 comme la dermatite atopique, la polypose naso-sinusienne, la rhinite allergique, l'œsophagite à éosinophiles et les allergies alimentaires. Ces maladies se caractérisent par le déséquilibre ou l'hyperactivité de certaines cellules immunitaires (dont les éosinophiles) et protéines de signalisation connues sous le nom d'interleukines. Deux d'entre elles sont l'interleukine 4 (IL-4) et l'interleukine 13 (IL-13)^{1-v}, qui jouent un rôle central dans l'inflammation de type 2.

À propos des programmes cliniques consacrés au dupilumab

Le dupilumab est un anticorps monoclonal humain conçu pour inhiber simultanément la signalisation hyperactive de deux cytokines, IL-4 et IL-13, qui sont l'une des causes fondamentales de l'inflammation de type 2. Sanofi et Regeneron consacrent un large éventail de programmes de développement clinique au dupilumab et l'étudient dans le traitement de maladies caractérisées par une inflammation de type 2, comme la dermatite atopique de l'enfant (phase 3) la polypose naso-sinusienne (phase 3) et l'œsophagite à éosinophiles (phase 2). Ces indications potentielles sont encore au stade expérimental et aucun organisme de réglementation n'a encore évalué les profils de sécurité et d'efficacité du dupilumab dans ces indications. Le dupilumab est développé conjointement par Regeneron et Sanofi dans la cadre d'un accord de collaboration global.

Dupixent[®] (dupilumab) est le premier et le seul médicament biologique approuvé par la FDA dans le traitement de la dermatite atopique, modérée à sévère, de l'adulte inadéquatement contrôlée par des traitements topiques soumis à prescription médicale.

Pour plus d'information sur les essais cliniques consacrés au dupilumab, prière de consulter le site www.clinicaltrials.gov.

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).

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.

À propos de Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Regeneron (NASDAQ: REGN) est une grande société de biotechnologie qui invente des médicaments aptes à transformer la vie des personnes atteintes de maladies graves. Fondée et dirigée par des médecins-chercheurs depuis près de 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, de la douleur, du cancer et de maladies infectieuses et rares.

Regeneron accélère et améliore le processus de développement traditionnel des médicaments grâce à VelociSuite[®], une suite unique de technologies dont fait partie VelocImmune[®] pour le développement optimal d'anticorps entièrement humanisés, ainsi qu'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 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 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. Elles concernent, entre autres, un certain nombre de risques et incertitudes au nombre desquels figurent les risques liés à la nature, aux délais, au succès possible et aux applications thérapeutiques des produits et produits-candidats de Regeneron, de ses programmes de développement précliniques et cliniques en cours ou prévus, y compris mais non exclusivement ceux applicables à Dupixent® (dupilumab), solution injectable ; à la probabilité, au délai et à l'étendue d'une éventuelle approbation réglementaire et du lancement commercial des produits candidats à un stade avancé de développement et de nouvelles indications pour les produits déjà commercialisés, comme Dupixent dans le traitement de l'asthme persistant non contrôlé de l'adulte et de l'adolescent et dans d'autres indications potentielles ; aux questions de sécurité imprévues résultant de l'administration de produits et produits candidats chez les patients, y compris mais non exclusivement Dupixent et aux questions d'une éventuelle responsabilité en la matière ; aux complications ou effets secondaires graves liés à l'utilisation des produits candidats (comme Dupixent) dans le cadre d'essais cliniques ; aux décisions en matière de prise en charge et de remboursement par des organismes tiers, y compris Medicare et Medicaid et les organismes de gestion des assurances-médicaments ; aux obligations réglementaires et mesures de contrôle en vigueur pouvant avoir un effet sur les produits commercialisés de Regeneron, ses programmes de recherche et cliniques et ses activités, y compris en ce qui concerne le recrutement des patients, la réalisation des études et l'atteinte des critères d'évaluations pertinents des études post-approbation ; aux décisions des autorités gouvernementales réglementaires et administratives qui peuvent retarder ou restreindre la capacité de Regeneron de continuer à développer ou à commercialiser ses produits et produits candidats, comme Dupixent ; 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 l'impact des études (qu'elles soient menées par Regeneron ou d'autres, sponsorisées ou volontaires) sur le succès commercial des produits et produits-candidats de Regeneron ; à l'aptitude de Regeneron de fabriquer de multiples produits et produits-candidats et de gérer ses chaînes d'approvisionnement ; 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 Sanofi, Bayer et Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (ou leurs filiales respectives, le cas échéant), soient annulés ou résiliés faute de succès commercial et aux risques associés à la propriété intellectuelle d'autres parties, aux litiges et futurs litiges, y compris mais pas exclusivement au litige en 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. 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, sauf si la loi l'exige.

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>).

Contacts Sanofi :

Relations Presse

Ashleigh Koss

Tél: 908-981-8745

ashleigh.koss@sanofi.com

Relations Investisseurs

George Grofik

Tél: +33 (0) 1 53 77 94 69

ir@sanofi.com

Communication (Etats-Unis)

Carrie Brown

Tél: +1 (908) 981-6486

Mobile: +1 (908) 247-6006

Carrie.Brown@sanofi.com

Contacts Regeneron:

Relations Presse

Ilana Tabak

Tél: + 1 (914) 847-3836

Mobile: +1 (914) 450-6677

ilana.tabak@regeneron.com

Relations Investisseurs

Manisha Narasimhan, Ph.D.

Tél: +1 (914) 847-5126

Manisha.narasimhan@regeneron.com

###

ⁱ Bjermer L. Time for a paradigm shift in asthma treatment: From relieving bronchospasm to controlling systemic inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(6):1269-1275.

ⁱⁱ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2015.

ⁱⁱⁱ Fulkerson PC, Rathenberg ME. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. Nat Rev Drug Discov. 2013;12(2):1-23.

^{iv} Caruso M, Crisafulli E, Lizzio R, Polosa R. Biologic therapy for atopic asthma and beyond. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2013;13(6):677-685.

^v Platts-Mills TAE, Adachi M, Busse WW, Holgate ST. Asthma. In: Holgate ST, Church MK, Broide DH, Martinez FD, eds. Allergy. 4th ed. Edinburgh, UK: Elsevier Saunders; 2012:181-202.