

Résultats positifs de phase III pour Dupixent[®] (dupilumab) dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère inadéquatement contrôlée de l'adolescent

- * Une demande d'approbation réglementaire devrait être présentée aux États-Unis au troisième trimestre de 2018 pour les patients âgés de 12 à 17 ans

Paris et Tarrytown (New York) – Le 16 mai 2018 – Un essai pivot de phase III évaluant Dupixent[®] (dupilumab) dans le traitement d'adolescents (de 12 à 17 ans) souffrant de dermatite atopique modérée à sévère a atteint son critère d'évaluation principal et plusieurs critères d'évaluation secondaires importants. Dans le cadre de cet essai, le traitement par Dupixent en monothérapie a significativement atténué la sévérité globale de la maladie et amélioré la cicatrisation de la peau, les démangeaisons et certaines mesures de la qualité de vie associée à la santé. Dupixent est le premier et le seul agent biologique ayant permis d'obtenir des résultats positifs dans cette catégorie de patients.

« La dermatite atopique modérée à sévère peut être particulièrement éprouvante pour les adolescents car elle s'accompagne de lésions cutanées suintantes et de démangeaisons intenses et persistantes au cours d'une période charnière de leur vie », a indiqué le Dr George D. Yancopoulos, Ph.D., Président et Directeur scientifique de Regeneron. « Dupixent bloque la voie IL-4/IL-13 qui est de plus en plus considérée comme un modulateur-clé de l'inflammation allergique de type 2. Nous nous engageons à étudier l'apport potentiel du Dupixent dans le traitement de diverses maladies inflammatoires de type 2 présentant des besoins non satisfaits importants comme la dermatite atopique, l'asthme, l'œsophagite à éosinophiles, la polypose nasale, la bronchopneumopathie chronique obstructive et les allergies alimentaires. »

Amélioration significative de la sévérité de la maladie chez les patients traités par Dupixent après 16 semaines de traitement

Les critères d'évaluation principaux de l'étude étaient la proportion de patients qui, après 16 semaines de traitement, avaient obtenu un score IGA (*Investigator's Global Assessment* / Évaluation globale de l'investigateur) de 0 (disparition complète des lésions) ou de 1 (disparition presque complète des lésions) et un score EASI-75 (*Eczema Area and Severity Index* ou Indice de surface et de sévérité de l'eczéma -- co-

critère d'évaluation principal en dehors des États-Unis). Les résultats de l'étude s'établissent comme suit :

- 24 % des patients traités par Dupixent toutes les deux semaines à une dose calculée en fonction de leur poids (200 mg ou 300 mg) et 18 % des patients traités par une dose fixe de Dupixent toutes les quatre semaines (300 mg) ont atteint le critère d'évaluation principal – cicatrisation complète ou quasi-complète de la peau (IGA ; score de 0 ou de 1) – contre 2 % des patients traités par placebo (respectivement p inférieur à 0,0001 et $p=0,0007$).
- 41,5 % des patients traités par Dupixent toutes les deux semaines et 38 % des patients traités par Dupixent toutes les quatre semaines ont obtenu une amélioration de 75 % de leur score EASI (EASI-75, indice de mesure de la sévérité de l'eczéma), comparativement à 8 % des patients traités par placebo (p inférieur à 0,0001).
- Le score EASI des patients traités par Dupixent toutes les deux semaines et toutes les quatre semaines s'est amélioré en moyenne de respectivement 66 % et 65 % par rapport au score de départ, comparativement à une amélioration de 24 % dans le groupe placebo (p inférieur à 0,0001).
- Le score NRS (échelle d'évaluation numérique du prurit) des patients traités par Dupixent toutes les deux semaines et toutes les quatre semaines s'est amélioré en moyenne de respectivement 48 % et de 45,5 %, comparativement à une amélioration de 19 % dans le groupe placebo (p inférieur à 0,0001).

« Les options thérapeutiques dont disposent actuellement les patients adolescents, comme les corticoïdes topiques et par voie orale et les immunosuppresseurs non stéroïdiens, peuvent avoir des effets secondaires importants », a souligné le Dr Elias Zerhouni, Président Monde de la R&D de Sanofi. « Nous continuons d'étudier le rôle que Dupixent peut jouer dans l'inhibition de l'inflammation de type 2, la cause sous-jacente de la dermatite atopique, afin d'offrir potentiellement un traitement plus que symptomatique aux adolescents aux prises avec cette maladie parfois dès leur plus jeune âge. »

Un profil de sécurité cohérent avec celui observé chez l'adulte

Pendant la période de traitement de 16 semaines, le taux global d'effets indésirables a été comparable entre les groupes Dupixent et placebo (72 % pour Dupixent toutes les deux semaines, 64 % pour Dupixent toutes les quatre semaines et 69 % pour le placebo). Aucun effet ou événement indésirable grave entraînant l'arrêt du traitement n'a été observé dans les groupes Dupixent.

Les événements indésirables observés à des taux plus élevés chez les patients traités par Dupixent ont inclus des réactions au point d'injection (8,5 % pour Dupixent toutes les deux semaines, 6 % pour Dupixent toutes les quatre semaines, contre 3,5 % pour le placebo) et des conjonctivites (10 % pour Dupixent toutes les deux semaines, 11 % pour Dupixent toutes les quatre semaines, contre 5 % pour le placebo). Les infections

cutanées ont été numériquement moins nombreuses dans les groupes traités par Dupixent (11 % pour Dupixent toutes les deux semaines, 13 % pour Dupixent toutes les quatre semaines contre 20 % pour le placebo).

Les résultats détaillés de cet essai seront présentés dans le cadre d'un prochain congrès scientifique. Ces données seront par ailleurs présentées aux autorités réglementaires d'ici à la fin de l'année. En 2016, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a accordé la désignation de « Découverte capitale » (*Breakthrough Therapy*) au Dupixent dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère (12 à 17 ans) et de la dermatite atopique sévère (6 mois à 11 ans).

Aucun organisme de réglementation n'a encore pleinement évalué la tolérance et l'efficacité du Dupixent chez les adolescents atteints de dermatite atopique.

À propos de l'essai du Dupixent chez l'adolescent

L'essai pivot de phase III, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, a évalué la tolérance et l'efficacité du Dupixent en monothérapie chez des patients adolescents atteints de dermatite atopique modérée à sévère. Au total, 251 patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère inadéquatement contrôlée par des médicaments topiques ou chez lesquels ces traitements étaient déconseillés ont été recrutés dans l'essai. Parmi ces patients, 92 % présentaient au moins une autre maladie allergique concomitante, telle qu'une rhinite allergique, de l'asthme ou une allergie alimentaire.

Le critère d'évaluation principal de l'essai était la proportion de patients ayant obtenu un score IGA de 0 ou 1 après 16 semaines de traitement. L'échelle IGA comporte 5 points allant de 0 (disparition des lésions) à 4 (lésions sévères) et mesure la sévérité globale des lésions cutanées. Un co-critère d'évaluation principal hors États-Unis et un critère d'évaluation important aux États-Unis était la proportion de patients ayant obtenu un score EASI-75 (amélioration d'au moins 75 % du score EASI par rapport au départ), après 16 semaines de traitement. L'EASI (*Eczema Area and Severity Index / Indice de surface de sévérité de l'eczéma*) est un outil qui permet de mesurer l'étendue et la sévérité de la maladie.

Les patients ont été randomisés dans l'un des trois groupes de traitement pendant la période contrôlée de 16 semaines : le premier groupe a été traité par Dupixent 200 mg ou 300 mg par injection sous-cutanée toutes les deux semaines, la dose étant fonction du poids (après une dose initiale de respectivement 400 mg ou 600 mg). Le deuxième groupe a été traité par 300 mg de Dupixent toutes les quatre semaines (après une dose initiale de 600 mg) et le troisième groupe, par placebo toutes les deux semaines.

À propos de la dermatite atopique modérée à sévère

La dermatite atopique est une forme d'eczéma. Il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique accompagnée de symptômes qui se manifestent souvent sous la forme d'éruptions cutanées.^{i,ii,iii,iv} La dermatite atopique modérée à sévère se caractérise par

des éruptions cutanées sur presque tout le corps et peut s'accompagner de démangeaisons intenses et persistantes, d'une peau sèche, craquelée, rouge et couverte de croûtes qui finissent par suinter.^v Les démangeaisons sont parmi les symptômes les plus pénibles pour les patients et peuvent être particulièrement invalidantes.^{vi} Outre les lésions cutanées et le prurit intense qu'elle provoque, la dermatite atopique modérée à sévère fait peser un poids important sur les patients.^{vi}

Programme de développement du dupilumab

Sanofi et Regeneron consacrent plusieurs programmes de développement clinique de grande envergure au dupilumab et l'étudient dans le traitement de maladies modulées par une inflammation de type 2, comme l'asthme (phase III), la dermatite atopique de l'enfant (phase III, de six mois à 11 ans), la polypose nasale (phase III) et l'œsophagite à éosinophiles (phase II). Des essais cliniques sont prévus dans la bronchopneumopathie chronique obstructive, l'allergie aux graminées et les allergies alimentaires (dont l'allergie aux arachides). Ces indications potentielles sont expérimentales 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 Sanofi et Regeneron dans le cadre d'un accord de collaboration global.

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

À propos du Dupixent[®] (dupilumab)

Dupixent est actuellement approuvé aux États-Unis dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte insuffisamment contrôlée par des traitements topiques soumis à prescription médicale ou chez lequel ces traitements sont déconseillés. Dupixent est également approuvé dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de certaines catégories de patients dans un certain nombre d'autres pays, dont ceux de l'Union européenne, ainsi qu'au Canada et au Japon. Aucun organisme de réglementation n'a encore pleinement évalué la tolérance et l'efficacité du Dupixent dans le traitement de la dermatite atopique de l'adolescent.

De plus, l'utilisation potentielle du Dupixent dans le traitement de l'asthme modéré à sévère inadéquatement contrôlé de certains adultes et adolescents est actuellement examinée par les organismes de réglementation des États-Unis et de l'Union européenne. Aucun organisme de réglementation n'a encore pleinement évalué la tolérance et l'efficacité du Dupixent dans cette indication.

INDICATION

Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique (eczéma) modérée à sévère de l'adulte non contrôlée par des traitements topiques soumis à prescription médicale ou auquel ces traitements ne conviennent pas. Dupixent peut être utilisé avec

ou sans dermocorticoïdes. Sa sécurité d'emploi et son efficacité chez l'enfant n'ont pas été établies. Dupixent est administré toutes les deux semaines par voie sous-cutanée à différents points d'injection, après une dose de charge initiale. Dupixent doit être utilisé sous la surveillance d'un médecin. Les patients peuvent se l'injecter eux-mêmes après avoir bénéficié d'une formation sur la technique d'injection sous-cutanée au moyen de la seringue pré-remplie.

À propos de Sanofi

La vocation de Sanofi est d'accompagner celles et ceux confrontés à des difficultés de santé. Entreprise biopharmaceutique mondiale spécialisée dans la santé humaine, nous prévenons les maladies avec nos vaccins et proposons des traitements innovants. Nous accompagnons tant ceux qui sont atteints de maladies rares, que les millions de personnes souffrant d'une maladie chronique.

Sanofi et ses plus de 100 000 collaborateurs dans 100 pays transforment l'innovation scientifique en solutions de santé partout dans le monde.

Sanofi, Empowering Life, donner toute sa force à la vie.

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 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 suivre @Regeneron on Twitter.

Relations Presse Sanofi

Ashleigh Koss
Tél.: +1 908-981-8745
mr@sanofi.com

Relations Investisseurs Sanofi

George Grofik
Tél.: +33 (0)1 53 77 45 45
ir@sanofi.com

Relations Presse Regeneron

Sharon Chen
Tél.: +1 914-847-1546
sharon.chen@regeneron.com

Relations Investisseurs Regeneron

Manisha Narasimhan, Ph.D.
Tél: +1 914-847-5126
Manisha.narasimhan@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 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 futur 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 2017 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 2017 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 termes « 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. 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 et aux applications thérapeutiques possibles 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 le dupilumab dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent, de la dermatite atopique de l'enfant, de l'asthme, de la polyposse nasale, de l'œsophagite à éosinophiles, de la bronchopneumopathie chronique obstructive, de l'allergie aux graminées, des allergies alimentaires, ainsi que dans d'autres indications éventuelles ; à la probabilité de réplication des résultats des programmes de recherche et développement menés par Regeneron ou ses collaborateurs dans le cadre d'études ultérieures et à la probabilité qu'ils débouchent sur 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 du dupilumab et aux questions d'une éventuelle responsabilité en la matière ; aux complications ou effets secondaires graves liés à l'utilisation des produits et produits-candidats de Regeneron (comme le dupilumab) 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 des 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'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 2017. 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>).

-
- i Eichenfield et al. Guidelines of Care for Atopic Dermatitis. AAD 2014, pp. 118.
 - ii Guideline to treatment, European Dermatology Forum. <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous?download=36:guideline-treatment-of-atopic-eczema-atopic-dermatitis>. Accessed December 23, 2016.
 - iii Gelmetti and Wolleberg, BJD 2014, Atopic dermatitis- all you can do from the outside. Page 19.
 - iv National Institutes of Health (NIH). Handout on Health: Atopic Dermatitis (A type of eczema) 2013. http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Atopic_Dermatitis/default.asp. Accessed October 31, 2016.
 - v Mount Sinai. Patient Care Atopic Dermatitis. Available at: <http://www.mountsinai.org/patient-care/health-library/diseases-and-conditions/atopic-dermatitis#risk>. Accessed August 2017.
 - vi Zuberbier T et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol vol. 118, pp. 226-232, 2006.