

Dupixent® (dupilumab) approuvé dans le traitement de l'asthme sévère par la Commission européenne

- * Seul médicament biologique approuvé dans l'UE pour le traitement de l'asthme sévère avec inflammation de type 2 caractérisée par une élévation du taux d'éosinophiles sanguin et (ou) de la quantité de monoxyde d'azote dans l'air exhalé (FENO).
- * Dans les essais cliniques, Dupixent a amélioré la fonction respiratoire et la qualité de vie, et réduit les exacerbations sévères ainsi que la consommation de corticoïdes par voie orale.

PARIS et TARRYTOWN (NEW YORK) – Le 7 mai 2019 – La Commission européenne (CE) a approuvé Dupixent® (dupilumab), chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, pour le traitement adjuvant d'entretien de l'asthme sévère caractérisé par une inflammation de type 2 avec élévation du taux d'éosinophiles et (ou) de la quantité de monoxyde d'azote dans l'air exhalé (FENO), inadéquatement contrôlé par de fortes doses de corticoïdes inhalés en association avec un autre médicament prescrit en traitement d'entretien.

« Les personnes souffrant d'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement standard continuent de présenter des difficultés respiratoires et des exacerbations asthmatiques potentiellement mortelles. Ce fardeau quotidien et le caractère imprévisible de la maladie peuvent sensiblement entamer leur qualité de vie et se répercutent sur leur assiduité scolaire ou professionnelle, ainsi que sur leur vie sociale », a indiqué Tonya Winders, Présidente, Global Allergy and Asthma Patient Platform (GAAPP). *« La GAAPP se félicite de la mise à disposition de nouveaux traitements comme Dupixent conçus pour aider les personnes atteintes d'asthme sévère à contrôler leurs symptômes et à vivre le plus normalement possible. »*

Les patients souffrant d'asthme sévère présentent souvent des symptômes persistants non contrôlés en dépit d'un traitement standard, ce qui les rend candidats à un traitement par agent biologique. Les symptômes de l'asthme sévère incluent la toux, une respiration sifflante et des difficultés respiratoires qui exposent les patients à des crises sévères pouvant nécessiter des consultations aux urgences ou des hospitalisations. En plus d'un traitement d'entretien par corticoïdes inhalés, les patients souffrant d'asthme sévère doivent souvent prendre des corticoïdes par voie orale en cas d'aggravation de leurs symptômes. Bien que la prise de corticoïdes par voie orale puisse permettre de soulager les symptômes sévères, les recommandations thérapeutiques actuelles préconisent

toutefois de limiter leur utilisation au long cours en raison des effets secondaires graves qu'ils peuvent occasionner.

« L'inflammation de type 2 est responsable de plusieurs des principaux symptômes de l'asthme et Dupixent est le premier et le seul médicament approuvé dans l'Union européenne pour le traitement de l'asthme sévère caractérisé par la présence de multiples biomarqueurs immunologiques de type 2 », a souligné le docteur George D. Yancopoulos, Ph.D., Président et Directeur scientifique de Regeneron. « Dupixent est désormais approuvé dans le traitement de l'asthme et de la dermatite atopique et nous continuons d'étudier ce médicament innovant chez les enfants et les adolescents atteints de ces maladies, ainsi que dans le traitement d'autres pathologies caractérisées par une inflammation de type 2, comme la polypose nasosinusienne et les allergies alimentaires et environnementales. »

Dupixent est un anticorps monoclonal humain qui inhibe la signalisation de l'interleukine 4 (IL-4) et de l'interleukine 13 (IL-13), deux protéines jouant un rôle central dans l'inflammation de type 2 caractéristique de certaines formes d'asthme, ainsi que de plusieurs autres maladies allergiques. Cet effet s'accompagne d'une réduction des biomarqueurs de l'inflammation de type 2, comme la quantité de monoxyde d'azote dans l'air exhalé (F_{ENO}), les immunoglobulines E (IgE) et l'éotaxine-3 (CCL26).

« L'approbation d'aujourd'hui est un moment important pour les adultes et adolescents de l'Union européenne qui souffrent d'asthme sévère avec inflammation de type 2 », a déclaré le docteur John Reed, Ph.D., Responsable Monde de la Recherche et Développement de Sanofi. « Dans les essais cliniques qui lui ont été consacrés, Dupixent a non seulement réduit les exacerbations et le recours aux corticoïdes par voie orale, mais il a aussi amélioré la fonction respiratoire et la qualité de vie globale des patients. Dupixent constitue une nouvelle option thérapeutique pour les personnes dont l'asthme n'est pas contrôlé par les médicaments qu'elles prennent ou qui est dépendant des corticoïdes par voie orale – sachant que ceux-ci peuvent avoir des effets secondaires potentiellement graves en cas de prise régulière. »

À propos du programme clinique LIBERTY ASTHMA

L'approbation de la Commission européenne repose sur les données cliniques de 2 888 adultes et adolescents ayant participé à trois essais pivots du programme global LIBERTY ASTHMA, dont les essais de phase III QUEST et VENTURE et un essai de phase IIb. L'essai QUEST a recruté 1 902 patients atteints d'asthme persistant et a cherché à déterminer si l'ajout de Dupixent au traitement standard permettait de réduire les exacerbations sévères et d'améliorer la fonction respiratoire (mesurée par le VEMS). L'essai VENTURE a recruté 210 patients présentant un asthme sévère dépendant des corticoïdes par voie orale et a cherché à évaluer si l'ajout de Dupixent au traitement standard permettait de réduire le recours aux corticoïdes par voie orale prescrits en traitement d'entretien. Enfin, l'essai de phase IIb a recruté 776 patients adultes souffrant d'asthme modéré à sévère et a cherché à déterminer si l'ajout de Dupixent au traitement standard améliorerait la fonction respiratoire.

Dans le cadre de ces essais, Dupixent a permis d'observer les résultats suivants :

- **Réduction des exacerbations sévères** : Dans QUEST, à la semaine 52, les exacerbations avaient diminué de 67 % maximum comparativement au placebo chez les patients dont le taux d'éosinophiles était supérieur ou égal à 300 cellules/microlitre, et de 65 % maximum chez ceux dont la mesure de la Fe_{NO} était supérieure ou égale à 25 parts par milliard du volume. Dans l'essai de phase IIb, les exacerbations avaient diminué à la semaine 24 de 81 % maximum comparativement au placebo, chez les patients dont le taux d'éosinophiles était supérieur ou égal à 300 cellules/microlitre.
- **Amélioration de la fonction respiratoire** : Dans QUEST, à la semaine 12, Dupixent avait permis d'améliorer le VEMS de 33 % maximum (contre 16 % maximum pour le placebo), chez les patients dont le taux d'éosinophiles était supérieur ou égal à 300 cellules/microlitre et de 30 % (contre 14 % maximum pour le placebo) chez ceux dont la mesure de la Fe_{NO} était supérieure ou égale à 25 parts par milliard du volume. Dans l'essai de phase IIb, à la semaine 12, Dupixent avait amélioré le VEMS de 26 % maximum (contre 10 % pour le placebo) chez les patients dont le taux d'éosinophiles était supérieur ou égal à 300 cellules/microlitre.
- **Réduction de la consommation de corticoïdes par voie orale** : Dans VENTURE, à la semaine 24, plus de la moitié des patients traités par Dupixent avaient complètement arrêté de prendre des corticoïdes par voie orale et la consommation globale avait diminué de 70 % (contre 42 % pour le placebo).
- **Sécurité d'emploi** : Dans les essais cliniques consacrés à Dupixent dans le traitement de l'asthme, les réactions indésirables les plus fréquentes ont été la survenue d'un érythème (rougeur) au point d'injection. De très rares réactions anaphylactiques ont été rapportées dans le cadre du programme de développement consacré à l'asthme.

Dans tous ces essais, les patients ont été recrutés indépendamment de leur taux minimum de biomarqueurs immunologiques de type 2 à l'inclusion (taux d'éosinophiles ou mesure de la Fe_{NO}). Selon les recommandations de la Global Initiative for Asthma (GINA), récemment actualisées, une inflammation de type 2 s'entend d'un taux d'éosinophiles ≥ 150 cellules/microlitre ou d'une mesure de la Fe_{NO} ≥ 20 parts par milliard de volume. Dans le cadre de ces essais pivots, les patients dont le taux d'éosinophiles était supérieur ou égal à 150 cellules/microlitre ou la mesure de la Fe_{NO} supérieure ou égale à 20 parts par milliard de volume sont ceux qui ont le plus bénéficié d'un traitement par Dupixent. Dans l'essai de phase IIb et dans l'essai QUEST, les améliorations les plus importantes en termes d'exacerbations et d'amélioration de la fonction respiratoire ont été observées chez les patients dont les taux de biomarqueurs immunologiques de type 2 étaient les plus élevés à l'inclusion. Dans l'essai VENTURE, l'effet de Dupixent sur les prises de corticoïdes par voie orale, les exacerbations et la fonction respiratoire a été similaire, indépendamment des taux de biomarqueurs immunologiques de type 2 à l'inclusion.

À propos de Dupixent

Dupixent est également approuvé dans l'Union européenne pour le traitement de la dermatite atopique modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. En octobre 2018, Dupixent a été approuvé aux États-Unis dans le traitement adjuvant d'entretien de l'asthme modéré à sévère à phénotype éosinophilique ou dépendant des

corticoïdes par voie orale, chez les patients à partir de 12 ans. Il est également approuvé aux États-Unis dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent (de 12 à 17 ans) inadéquatement contrôlé par des traitements topiques soumis à prescription médicale ou auxquels ces traitements sont déconseillés. Dupixent est développé conjointement par Sanofi et Regeneron dans le cadre d'un accord de collaboration global.

Dupixent se présente dans une seringue préremplie de 200 mg, pour les patients atteints d'asthme sévère, ou de 300 mg pour ceux qui souffrent d'asthme sévère, prennent des corticoïdes par voie orale ou présentent une dermatite atopie modérée à sévère comorbide. Il est administré par injection sous-cutanée toutes les deux semaines, en variant les points d'injection, après une dose de charge initiale. Dupixent peut être administré en milieu hospitalier ou à domicile, par le patient lui-même, après une formation adéquate dispensée par un professionnel de santé.

En plus des indications actuellement approuvées, Sanofi et Regeneron consacrent plusieurs programmes de développement clinique de grande envergure au dupilumab et l'étudient dans le traitement de maladies allergiques ou modulées par une inflammation de type 2, comme la polyposse nasosinusienne (phase III, *clôturée*), l'asthme pédiatrique et la dermatite atopique de l'enfant (6 à 11 ans; phase III), la dermatite atopique pédiatrique (6 mois à 5 ans, phase II/III), l'œsophagite à éosinophiles (phase II/III), la bronchopneumopathie chronique obstructive (phase III) et les allergies alimentaires et environnementales (phase II). Le dupilumab est également étudié en association avec l'agent REGN3500, qui cible l'interleukine 33 (IL-33). 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 et REGN3500 ont été développés au moyen de la technologie exclusive VelocImmune® de Regeneron qui permet de produire des anticorps entièrement humains optimisés.

Pour plus d'informations sur les essais cliniques consacrés au dupilumab, se reporter au site www.clinicaltrials.gov.

À propos de Regeneron

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, l'entreprise possède la capacité unique de transformer ses recherches en médicaments, dont sept ont été approuvés par la FDA ainsi que des produits-candidats issus de ses activités de recherche interne. Nos médicaments et notre portefeuille de développement sont conçus pour aider les patients souffrant de maladies oculaires, d'allergies et inflammations, de cancers, de maladies cardiovasculaires et métaboliques, de maladies neuromusculaires, de maladies infectieuses et de maladies 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 sur Twitter.

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.

Relations Médias Sanofi

Ashleigh Koss

Tél. : +1 (908) 981-8745

Ashleigh.Koss@sanofi.com

Relations Investisseurs Sanofi

George Grofik

Tél. : +33 (0)1 53 77 45 45

ir@sanofi.com

Relations Médias Regeneron

Sharon Chen

Tél. : +1 (914) 847-5018

Sharon.chen@regeneron.com

Relations Investisseurs Regeneron

Mark Hudson

Tél. : +1 (914) 847-3482

Mark.Hudson@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 2018 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 2018 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 de presse 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 ; l'impact de l'avis rendu par le Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments dont il est question dans le présent communiqué sur la décision que prendra la Commission européenne au sujet de la demande de mise sur le marché du Dupixent dans le traitement adjuvant d'entretien de l'asthme sévère de l'adulte et de l'adolescent (à partir de 12 ans) caractérisé par une inflammation de type 2 inadéquatement contrôlé par des doses modérées à fortes de corticoïdes inhalés en association avec un autre médicament prescrit en traitement d'entretien, et dans le traitement de l'asthme dépendant aux corticoïdes par voie orale, indépendamment des biomarqueurs de l'inflammation de type 2 ; la probabilité, les délais et 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 l'approbation réglementaire possible du Dupixent dans l'Union européenne dont il est question dans le présent communiqué de presse et de son approbation réglementaire possible dans d'autres pays et dans d'autres indications [comme le traitement de la dermatite atopique de l'enfant et de l'adolescent, de l'asthme pédiatrique, de la polypose nasale, de l'œsophagite à éosinophiles, de l'allergie aux graminées, des allergies alimentaires (en particulier aux arachides), de la bronchopneumopathie chronique obstructive, ainsi que dans d'autres indications éventuelles (de même qu'en association avec REGN3500)] ; les questions de sécurité imprévues résultant de l'administration de produits et produits-candidats (comme Dupixent) chez les patients, y compris les complications ou effets secondaires graves liés à l'utilisation des produits et produits-candidats de Regeneron dans le cadre d'essais cliniques ; les obligations réglementaires et mesures de contrôle en vigueur pouvant avoir un effet sur les produits commercialisés de Regeneron (comme Dupixent), ses programmes de recherche et cliniques et ses activités, y compris en ce qui concerne la vie privée des patients ; les 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, y compris mais pas exclusivement Dupixent ; la possibilité que les produits de Regeneron (comme Dupixent) soit remboursés par les tiers payeurs, HMO, organismes de gestion des soins et régimes publics, comme Medicare et Medicaid et les décisions en matière de prise en charge et de remboursement par ces tiers payeurs et les nouvelles politiques et procédures qu'ils sont susceptibles d'adopter ; les incertitudes entourant l'acceptation des produits et candidats-médicaments de Regeneron (comme Dupixent) 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 de ses produits et produits-candidats ; la possibilité que des médicaments ou candidats-médicaments concurrents soient supérieurs aux produits et produits-candidats de Regeneron ; la probabilité de réplique des résultats des programmes de recherche et développement menés par Regeneron ou ses collaborateurs dans le cadre d'études ultérieures et la probabilité qu'ils débouchent sur d'autres indications potentielles ; l'aptitude de Regeneron à fabriquer de multiples produits et produits-candidats et à gérer ses chaînes d'approvisionnement ; la capacité des collaborateurs, fournisseurs ou autres tiers de Regeneron de s'acquitter des opérations de remplissage, finition, conditionnement, étiquetage et distribution et autres activités liées aux produits et produits-candidats de Regeneron ; les dépenses imprévues, les coûts associés au développement, à la production et à la commercialisation des produits, la capacité de Regeneron d'atteindre ses objectifs de ventes ou autres projections ou perspectives financières et les changements dans les hypothèses sous-tendant ces projections ou orientations ; le risque que certains accords de collaboration et de licence, dont ceux que Regeneron a 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 les risques associés 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 EYLEA® (aflibercept) en solution injectable, Dupixent® et Praluent® (alirocumab) en solution injectable, à l'issue définitive de ces 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 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, comme le Form 10-Q pour le trimestre clos le 30 septembre 2018. 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.

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>).