

Sanofi et Regeneron font le point sur l'essai clinique adaptatif de phase II/III mené auprès de patients COVID-19 hospitalisés

- Le Comité indépendant chargé du suivi des données a recommandé la poursuite de l'essai de phase III uniquement dans le groupe de patients présentant des formes les plus « critiques » de la maladie, à la dose la plus élevée de Kevzara[®], comparativement à un placebo, et de suspendre l'essai dans le groupe présentant des formes « sévères » moins avancées
- L'essai de phase III sera modifié pour n'inclure que des patients « critiques »
- La phase III sera également modifiée pour arrêter l'administration de Kevzara[®] à faible dose (200 mg) ; tous les nouveaux patients recevront une dose plus élevée de Kevzara[®] (400 mg) ou un placebo
- Aucun nouveau résultat d'innocuité n'a été observé lors de l'utilisation de Kevzara[®] chez des patients atteints de COVID-19

Paris et Tarrytown (New York) – Le 27 avril 2020 – [Sanofi](#) et [Regeneron Pharmaceuticals, Inc.](#) (NASDAQ: REGN) annoncent aujourd'hui les résultats préliminaires de la partie « phase II » de l'essai de phase II/III en cours évaluant Kevzara[®] (sarilumab), un anticorps dirigé contre le récepteur de l'interleukine 6 (IL-6), chez des patients hospitalisés pour une détresse respiratoire « sévère » ou « critique » causée par une infection COVID-19. Suite à l'examen de l'ensemble des données de phase II et de phase III disponibles mené par le Comité indépendant chargé du suivi des données, l'essai va être immédiatement modifié de sorte que seulement les patients dans un état « critique » continuent d'être recrutés pour être traités par Kevzara (400 mg) ou par placebo.

La partie « phase II » randomisée de l'essai a comparé Kevzara forte dose (400 mg), Kevzara faible dose (200 mg) et un placebo, par voie intraveineuse. Elle a évalué 457 patients hospitalisés, classés au départ comme présentant une forme « sévère » de la maladie (28 % des patients), une forme « critique » (49 % des patients) ou une « défaillance multiviscérale » (23 % des patients). Les patients étaient classés comme « sévères » s'ils avaient besoin d'une supplémentation en oxygène sans oxygénation mécanique ou à haut débit ou comme « critiques » s'ils nécessitaient une ventilation mécanique ou une oxygénation à haut débit ou un traitement dans une unité de soins intensifs.

L'analyse préliminaire des données de la phase II de l'essai a montré que Kevzara a fait rapidement baisser les concentrations de protéine C-réactive, un marqueur clé de l'inflammation, et a permis d'atteindre le critère d'évaluation principal (voir tableau ci-dessous).

Les niveaux initiaux d'IL-6 étaient élevés dans tous les groupes de traitement, avec des niveaux particulièrement élevés observés chez les patients « critiques » par rapport aux patients

« sévères ». De plus, aucun nouveau résultat d'innocuité n'a été observé avec l'utilisation de Kevzara chez les patients atteints de COVID-19.

L'analyse des résultats cliniques de l'essai de phase II était exploratoire et devait être centrée sur les résultats des patients présentant des formes « sévères » et « critiques » de la maladie. L'analyse préliminaire des données de phase II a montré que Kevzara n'avait pas eu de bénéfice notable sur les résultats cliniques lorsque les groupes « sévères » et « critiques » ont été combinés. En revanche, des tendances négatives ont été dégagées pour la plupart des résultats cliniques dans le groupe de patients « sévères », tandis que des tendances positives ont été observées pour l'ensemble des résultats cliniques dans le groupe de patients « critiques » (voir tableau ci-dessous). Après l'examen réalisé par le Comité indépendant, Regeneron et Sanofi ont procédé à un examen des données du groupe de patients « sévères » qui a révélé que les tendances négatives observées pendant la phase II (n=126) ne se reproduisaient pas dans la phase III (n=276) et que les résultats cliniques étaient équilibrés pour tous les groupes de traitement. Les résultats du groupe de patients « sévères » étaient meilleurs que prévus, sur la base de rapports antérieurs, indépendamment du traitement reçu : ainsi dans la partie « phase II » environ 80 % des patients ont pu quitter l'hôpital, 10 % sont décédés et 10 % sont restés hospitalisés.

« Même en situation de pandémie, il est à la fois essentiel et possible d'obtenir des données contrôlées au moyen d'essais cliniques de taille adéquate pour réunir les preuves nécessaires à l'optimisation des soins médicaux », a déclaré le docteur George D. Yancopoulos, Ph.D., co-fondateur, Président et Directeur scientifique de Regeneron. « Les données que nous commençons à obtenir sur Kevzara et d'autres médicaments affectés à un nouvel usage dans le cadre de la crise du COVID-19 illustrent combien il est difficile de prendre des décisions sur l'utilisation de médicaments existants sur la base d'études non contrôlées avec des échantillons de petite taille pour lutter contre de nouvelles menaces virales. Nous attendons les résultats de l'essai de phase III en cours pour approfondir nos connaissances sur le COVID-19 et mieux déterminer si certains patients peuvent bénéficier d'un traitement par Kevzara. Il est de plus nécessaire de développer des traitements adaptés qui ciblent spécifiquement ce virus – c'est d'ailleurs dans cet objectif que Regeneron s'emploie, indépendamment, à développer rapidement son cocktail ciblé d'anticorps anti-SARS-CoV-2 et prévoit de lancer des essais cliniques en juin. »

L'essai consacré à Kevzara a été motivé par une petite étude (n=21) à un groupe de traitement, menée en Chine ([Xu et coll.](#)) chez des patients hospitalisés présentant une forme sévère de COVID-19, ainsi que de la fièvre et des concentrations élevées d'IL-6, dont les résultats ont donné à penser que l'inhibition de la voie IL-6 par tocilizumab (un inhibiteur IL-6) avait permis de réduire rapidement la fièvre, d'améliorer l'oxygénation et de mettre fin à l'hospitalisation. Ces résultats non contrôlés nécessitaient confirmation au moyen d'essais contrôlés portant sur des échantillons de taille adéquate. Le mois dernier, Regeneron et Sanofi ont donc décidé d'évaluer Kevzara dans le cadre d'un essai de phase II/III adaptatif, prospectif, randomisé, contrôlé par placebo, mené aux États-Unis en collaboration avec la *Biomedical Advanced Research Development Authority* (BARDA), qui fait partie du Bureau du Secrétaire adjoint à la préparation et la réponse du ministère de la Santé et des Services sociaux du gouvernement fédéral, la Food and Drug Administration (FDA) et plusieurs hôpitaux.

« Sanofi s'engage à contribuer à la lutte contre la pandémie de COVID-19. Nous suivons l'évolution des connaissances scientifiques pour mieux comprendre cette maladie et pour chercher à savoir comment mieux traiter les patients qui en sont atteints ; les résultats préliminaires de cet essai clinique randomisé fournissent aux médecins des indications et informations très utiles sur le potentiel de Kevzara chez les patients atteints de COVID-19 », a indiqué le docteur John Reed, Ph.D., Responsable Monde de la Recherche et Développement de Sanofi. « Bien que l'utilisation de Kevzara dans le traitement du COVID-19 reste expérimentale, Sanofi continue de figurer au premier plan des multiples initiatives lancées pour combattre cette maladie ; nous recherchons en particulier d'autres options thérapeutiques potentielles, développons des candidats-vaccins qu'il sera possible de fabriquer à grande échelle, et avons un projet de collaboration en vue du développement d'une solution d'autotest innovante sur smartphone pour le dépistage du SARS-CoV2. »

Les résultats numériques de la phase II sont présentés dans le tableau ci-dessous, y compris les paramètres cliniques exploratoires pour le groupe «critique», qui est au centre de l'essai de phase III en cours.

Essai clinique Kevzara mené aux États-Unis – Résultats d'efficacité de phase II

	Placebo	Kevzara 200 mg	Kevzara 400 mg
CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL (RÉDUCTION DU TAUX DE PROTÉINE C-RÉACTIVE)			
	(n=77)	(n=136)	(n=145)
% de variation du taux de CRP par rapport au départ <small>(Patients avec un taux élevé d'IL-6 au départ, dans la mesure où ces données étaient disponibles)</small>	-21%	-77%	-79%
RÉSULTATS CLINIQUES EXPLORATOIRES DANS LE GROUPE DE PATIENTS « CRITIQUES »			
	(n=44)	(n=94)	(n=88)
Décès ou « sous ventilation »	24 (55%)	43 (46%)	28 (32%)
<i>Décès</i>	12 (27%)	34 (36%)	20 (23%)
<i>Sous ventilation</i>	12 (27%)	9 (10%)	8 (9%)
Amélioration clinique <small>(Augmentation de ≥2 points sur une échelle de 7 points)¹</small>	18 (41%)	48 (51%)	52 (59%)
Retrait de l'oxygénothérapie	18 (41%)	40 (43%)	51 (58%)
Sortie de l'hôpital	18 (41%)	37 (39%)	47 (53%)

1. Échelle de 7 points : 1) décès ; 2) hospitalisation avec ventilation mécanique invasive ou oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) ; 3) hospitalisation avec ventilation mécanique non-invasive ou oxygénation haut débit ; 4) hospitalisation avec supplémentation en oxygène ; 5) hospitalisation sans supplémentation en oxygène – nécessitant des soins médicaux continus (liés au COVID-19 ou autres) ; 6) hospitalisation sans supplémentation en oxygène – n'ayant plus besoin de soins médicaux continus ; 7) sortie de l'hôpital

La partie « phase III » de l'essai en cours, pour lequel le recrutement des patients se poursuit, compte actuellement plus de 600 patients inclus dans le groupe « critique ». Regeneron et Sanofi ne connaissent pas les données de l'essai de phase III, la levée de l'insu n'ayant pas été effectuée, et prévoient de rapporter ses résultats d'ici au mois de juin.

Sanofi et Regeneron conduisent également un second essai clinique hors États-Unis. Le recrutement d'environ 400 patients COVID-19 hospitalisés dans l'essai de phase III de Kevzara est en cours en Italie, en Espagne, en Allemagne, en France, au Canada, en Russie, en Israël et au Japon. Les premiers résultats de cet essai sont attendus au troisième trimestre. Les résultats de l'étude menée aux États-Unis seront immédiatement portés à la connaissance du Comité indépendant et des modifications comparables au protocole de l'étude menée en dehors des États-Unis seront prises en considération.

L'essai de Kevzara aux États-Unis est partiellement financé par le Bureau du Secrétaire adjoint à la préparation et la réponse du ministère de la Santé et des Services sociaux du gouvernement fédéral, ainsi que par la BARDA (no OT : HHSO100201700020C).

L'utilisation de Kevzara pour traiter les symptômes de COVID-19 est expérimentale et n'a été entièrement évaluée par aucune autorité réglementaire.

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 il y a 30 ans et dirigée par des médecins-chercheurs, la capacité unique de l'entreprise à transformer ses recherches scientifiques en médicament a donné lieu au développement de sept médicaments, qui ont été approuvés par la FDA, et de plusieurs produits-candidats, tous issus de ses activités de recherche interne. Ses médicaments et son portefeuille de développement sont conçus pour aider les patients souffrant de maladies oculaires, de maladies allergiques et inflammatoires, de cancer, de maladies cardiovasculaires et métaboliques, de maladies infectieuses, de douleurs 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*[®], qui fait appel à une souris humanisée unique pour le développement optimal d'anticorps entièrement humains et d'anticorps bispécifiques, 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.regneron.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

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

Relations Médias Regeneron

Relations Investisseurs Regeneron

Sarah Cornhill
Tél: +1 (914) 847-5018
sarah.cornhill@regeneron.com

Vesna Tosic
Tél: +1 (914) 847-5443
Vesna.Tosic@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 ainsi que les hypothèses sur lesquelles celles-ci reposent, des déclarations portant sur des projets, des objectifs, des intentions et des attentes concernant des résultats financiers, des événements, des opérations, des services futurs, le développement de produits et leur potentiel ou les performances futures. 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. Bien que la direction de Sanofi estime que ces déclarations prospectives sont raisonnables, les investisseurs sont alertés sur le fait que ces déclarations prospectives sont soumises à de nombreux risques et incertitudes, difficilement prévisibles et généralement en dehors du contrôle de Sanofi, qui peuvent impliquer que les résultats et événements effectifs réalisés diffèrent significativement de ceux qui sont exprimés, induits ou prévus dans les informations et déclarations prospectives. Ces risques et incertitudes comprennent notamment les incertitudes inhérentes à la recherche et développement, les futures données cliniques et analyses, y compris postérieures à la mise sur le marché, les décisions des autorités réglementaires, telles que la FDA ou l'EMA, d'approbation ou non, et à quelle date, de la demande de dépôt d'un médicament, d'un procédé ou d'un produit biologique pour l'un de ces produits candidats, ainsi que leurs décisions relatives à l'étiquetage et d'autres facteurs qui peuvent affecter la disponibilité ou le potentiel commercial de ces produits candidats, le fait que les produits candidats s'ils sont approuvés pourraient ne pas rencontrer un succès commercial, l'approbation future et le succès commercial d'alternatives thérapeutiques, la capacité de Sanofi à saisir des opportunités de croissance externe et à finaliser les transactions y relatives, l'évolution des cours de change et des taux d'intérêt, l'instabilité des conditions économiques et de marché, des initiatives de maîtrise des coûts et leur évolution, l'impact que le COVID-19 aura sur Sanofi, ses clients, fournisseurs et partenaires et leur situation financière, ainsi que sur ses employés et sur l'économie mondiale. Tout impact significatif sur ces derniers pourrait négativement impacter Sanofi. La situation évolue rapidement et d'autres conséquences que nous ignorons pourraient apparaître et exacerber les risques précédemment identifiés. Ces risques et incertitudes incluent aussi ceux qui sont développés ou identifiés dans les documents publics déposés par Sanofi auprès de l'AMF et de la SEC, y compris ceux énumérés dans les rubriques « Facteurs de risque » et « Déclarations prospectives » du Document d'enregistrement universel 2019 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 2019 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 concernant des risques et des incertitudes liés à des événements futurs et à la performance future de Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (« Regeneron » ou la « Société »). Les événements ou résultats réels peuvent différer considérablement de ces informations prospectives. Des termes tels que « anticiper », « s'attendre à », « avoir l'intention », « planifier », « croire », « rechercher », « estimer », des variantes de ces termes et des expressions similaires ont pour but d'identifier ces déclarations prospectives, bien que toutes les déclarations prospectives ne contiennent pas ces termes explicites. Ces déclarations concernent, et ces risques et incertitudes incluent, entre autres, l'impact que le SARS-CoV-2 (le virus à l'origine de la pandémie de COVID-19) peut avoir sur les activités, les employés, les collaborateurs et les fournisseurs de Regeneron, ainsi que sur les autres tiers sur lesquels compte l'entreprise, sur l'aptitude de Regeneron et de ses collaborateurs à poursuivre la conduite des programmes de recherche et cliniques (y compris ceux dont il est question dans le présent communiqué de presse), sur la capacité de Regeneron à gérer sa chaîne d'approvisionnement, les ventes nettes des produits commercialisés par Regeneron et (ou) ses collaborateurs (ci-après, les « produits de Regeneron »), et sur l'économie mondiale ; la nature, le calendrier, ainsi que le succès et les applications thérapeutiques possibles des produits et produits-candidats de Regeneron et des programmes de recherche et cliniques en cours ou prévus, y compris, sans limitation, ceux consacrés à Kevzara® (sarilumab) dans le traitement de patients hospitalisés présentant une forme sévère ou critique de détresse respiratoire causée par la COVID-19 et le nouveau cocktail d'anticorps de Regeneron pour la prévention et le traitement de la COVID-19 (« traitement multi-anticorps COVID-19 ») ; la probabilité, le moment et l'étendue d'une éventuelle approbation réglementaire et du lancement commercial des produits-candidats et des nouvelles indications pour les produits de Regeneron, tels que Kevzara pour le traitement de patients présentant une COVID-19 et le traitement multi-anticorps COVID-19 ; les problèmes de sécurité imprévus résultant de l'administration des produits et produits candidats de Regeneron (comme Kevzara et le traitement multi-anticorps COVID-19) chez des patients, y compris des complications graves ou des effets indésirables liés à l'utilisation des produits et produits-candidats de Regeneron dans le cadre d'essais cliniques ; les décisions des autorités réglementaires et administratives susceptibles de retarder ou de limiter la capacité de Regeneron à continuer de développer ou de commercialiser ses produits et ses produits-candidats, y compris, sans limitation, Kevzara et le traitement multi-anticorps COVID-19 ; les obligations réglementaires et la surveillance en cours ayant une incidence sur les produits de Regeneron (comme Kevzara), les programmes de recherche et cliniques et les activités commerciales, y compris celles relatives à la vie privée des patients ; l'incertitude de l'acceptation sur le marché et du succès commercial des produits et produits-candidats de Regeneron et l'impact des études (qu'elles soient conduites par Regeneron ou autres et qu'elles soient mandatées ou volontaires) sur le succès commercial de tels produits et produits-candidats ; la disponibilité et l'étendue du remboursement des produits de Regeneron par les tiers payeurs, HMO, organismes de gestion des soins et régimes publics tels que Medicare et Medicaid ; 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 ; la possibilité que des médicaments ou candidats-médicaments concurrents soient supérieurs aux produits et produits-candidats de Regeneron ; la mesure dans laquelle les résultats des programmes de recherche et développement menés par Regeneron ou ses collaborateurs peuvent être reproduits dans le cadre d'autres études et conduire à des applications thérapeutiques ; la capacité de Regeneron à fabriquer et à gérer des chaînes d'approvisionnement pour plusieurs produits et produits-candidats ; la capacité des collaborateurs, fournisseurs ou autres tierces parties de Regeneron (le cas échéant) d'effectuer la fabrication, le remplissage, la finition, l'emballage, l'étiquetage, la distribution et d'autres étapes liées aux produits et produits-candidats de Regeneron ; les dépenses imprévues ; les coûts de développement, de production et de vente de produits ; la capacité de Regeneron à respecter ses prévisions ou ses prévisions financières et à modifier les hypothèses sous-jacentes ; la possibilité que tout accord de licence ou de collaboration, y compris les accords de Regeneron avec Sanofi, Bayer et Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (ou leurs sociétés affiliées

respectives, le cas échéant), soient annulés ou résiliés sans autre succès du produit ; et les risques liés à la propriété intellectuelle d'autres parties et aux litiges en cours ou futurs, y compris, sans limitation, les litiges en matière de brevets et autres procédures connexes relatives à Dupixent® (dupilumab) et Praluent® (alirocumab), tout autre contentieux et toute autre procédure et enquête gouvernementale sur l'entreprise et (ou) ses activités, l'issue de toute procédure de ce type et l'impact que ce qui précède peut avoir sur les activités, les perspectives, les résultats d'exploitation et la situation financière de Regeneron. Une description plus complète de ces risques, ainsi que d'autres risques importants, figure dans les documents déposés par Regeneron auprès de la Securities and Exchange Commission des États-Unis, en particulier dans son Form 10-K pour l'exercice clos le 31 décembre 2019. 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 n'assume aucune obligation de mise à jour publique des déclarations prospectives, y compris, notamment, des projections ou des prévisions financières, que ce soit à la suite de nouvelles informations, d'événements futurs ou autrement.

Regeneron utilise son site Web dédié aux relations avec les investisseurs et aux relations avec les médias 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 avec les médias (<http://newsroom.regeneron.com>) et sur son fil Twitter (<http://twitter.com/regeneron>).