



REGENERON

Sanofi et Regeneron annoncent les résultats positifs d'une étude de phase 2 du dupilumab dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles modérée à sévère de l'adulte

- Présentation spéciale de l'abstract de l'étude au Congrès mondial de gastro-entérologie -

Paris (France) et Tarrytown (New York) - Le 16 octobre 2017 - Sanofi et Regeneron Pharmaceuticals, Inc. annoncent aujourd'hui les résultats positifs d'une étude expérimentale de phase 2 consacrée au dupilumab dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles de l'adulte. Dans le cadre de cette étude, les patients traités par dupilumab une fois par semaine ont fait état d'une amélioration significative de leur déglutition, comparativement au placebo. Ces résultats ont été présentés au Congrès mondial de gastro-entérologie (WCOG) qui se tient en même temps que les Réunions scientifiques annuelles de l'American College of Gastroenterology (ACG 2017), à Orlando en Floride.

L'œsophagite à éosinophiles est une maladie inflammatoire chronique qui occasionne des lésions au niveau de l'œsophage et altère sa fonction, entraînant des troubles de la déglutition et des effets alimentaires¹. Les allergies alimentaires sont la principale cause de l'œsophagite à éosinophiles chez un grand nombre de patients. L'incidence de cette maladie augmente rapidement dans la population générale sous l'effet de la multiplication correspondante des maladies allergiques.

Le critère principal d'évaluation de l'étude était la variation entre le score SDI (*Straumann Dysphagia Instrument*) de départ et celui obtenu après 10 semaines de traitement. Le score SDI est une mesure rapportée par les patients de la gêne ou de la sensation de blocage à la déglutition, évaluée sur une échelle de 0 à 9 (9 correspondant aux symptômes les plus sévères). Dans le cadre de cette étude de 12 semaines, 47 patients ont été randomisés dans deux groupes de traitement. Dans chaque groupe, le score SDI moyen de référence était de 6,4. Les patients ont reçu 300 mg de dupilumab une fois par semaine après une dose de charge de 600 mg. À la semaine 10, les patients qui avaient reçu 300 mg de dupilumab par semaine ont fait état d'une amélioration significative de leur aptitude à déglutir, avec une réduction de 3 points de leur score SDI (amélioration de 45%), comparativement à 1,3 point (amélioration de 19%) pour ceux traités par placebo ($p=0,0304$).

Les critères d'évaluation secondaires de l'étude comprenaient des mesures de l'impact du dupilumab sur la sévérité de la maladie, les symptômes et la numération des éosinophiles. Ces résultats s'établissent comme suit :

- La comparaison entre le score EoE-EREFS (score de référence endoscopique de l'œsophagite à éosinophiles) obtenu au départ puis à 12 semaines, a fait ressortir une diminution significative moyenne de 1,9 (soit une amélioration de 48 %) chez les patients traités par dupilumab une fois par semaine, comparativement à 0,3 (soit une amélioration de 7 %) chez ceux traités par placebo ($p=0,0006$). Le score EoE-EREFS est une mesure visuelle de la sévérité de la maladie (inflammation et fibrose de l'œsophage) sur une échelle de 0 à 8 points, le score 8 correspondant au stade le plus sévère de la maladie. Le score de

départ moyen des patients du groupe dupilumab s'établissait à 3,9 et celui des patients du groupe placebo, à 4,3.

- La comparaison de la numération maximale des éosinophiles intra-épithéliaux, mesurée au début de l'étude puis à 12 semaines et exprimée en pourcentage, a fait ressortir une diminution significative moyenne de 93 % chez les patients traités par dupilumab une fois par semaine, comparativement à une augmentation de 14 % chez les patients traités par placebo ($p < 0,0001$).
- À 10 semaines, la comparaison d'une mesure composite des symptômes et de la qualité de vie, obtenue au moyen de l'indice EEsAI (indice d'activité de l'OeE), a fait ressortir une amélioration moyenne (non statistiquement significative) de 35 % chez les patients traités par dupilumab une fois par semaine, contre une amélioration de 11 % chez ceux traités par placebo ($p = 0,085$).

« Chez l'adulte, les manifestations cliniques de l'œsophagite à éosinophiles englobent les troubles de la déglutition et les effets alimentaires, qui sont une conséquence des changements structurels pathologiques que subit l'œsophage. Les études de l'évolution naturelle de cette maladie ont permis de mettre au jour un lien entre la durée de la maladie (non traitée) et le développement de ces modifications structurelles », explique le Dr Ikuo Hirano, Professeur de médecine à la Faculté de médecine Feinberg de la Northwestern University. *« Aucune thérapie n'a encore été approuvée par la FDA pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles. Dans le cadre de cette étude, le dupilumab, un anticorps monoclonal ciblant IL-4 et IL-13, a significativement amélioré la déglutition des patients, en plus de réduire l'inflammation de l'œsophage et les manifestations endoscopiques de la maladie. Ces résultats positifs de phase 2 justifient la poursuite du développement clinique du dupilumab dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles. »*

Il n'y a pas eu de nouveaux problèmes de sécurité significatifs dans cet essai. Des taux plus élevés de réactions au point d'injection ont été observés chez les patients traités par dupilumab que chez ceux traités par placebo.

Des recherches cliniques et précliniques indiquent que la voie IL-4 / IL-13 pourrait jouer un rôle important dans l'inflammation allergique de type 2. Le dupilumab, un anticorps inhibiteur de la signalisation de l'IL-4/13, a été approuvé aux États-Unis et dans l'UE pour la dermatite atopique modérée à sévère et a démontré une activité clinique dans deux autres domaines d'étude expérimentaux (asthme et polypes nasaux).

L'œsophagite à éosinophiles est une maladie chronique caractérisée par une forte concentration d'éosinophiles dans l'œsophage.

Les résultats d'études expérimentales de blocage de l'IL-5 dans l'œsophagite à éosinophiles suggèrent que les éosinophiles peuvent agir comme biomarqueur d'une inflammation plus large ou de type 2 dans l'œsophage, mais que les éosinophiles peuvent ne pas être seuls responsables de l'activité de la maladie. Dans l'étude présentée aujourd'hui, les améliorations symptomatiques et anatomiques observées associées au dupilumab, associées à cette réduction des éosinophiles, suggèrent que le dupilumab pourrait potentiellement inverser plusieurs aspects de l'inflammation de type 2 dans l'œsophagite à éosinophiles.

Les options de traitement actuelles pour les personnes souffrant d'œsophagite à éosinophiles modérée à sévère sont limitées à la modification du régime alimentaire, aux corticostéroïdes ou à la chirurgie. La maladie peut affecter la qualité de vie liée à la santé du patient, y compris les comportements alimentaires altérés et la douleur lors de la déglutition. Les personnes atteintes d'œsophagite à éosinophiles active modérée à sévère vivent avec un risque d'obstruction complète ou de lésion de l'œsophage en raison des effets alimentaires, et des soins d'urgence sont souvent nécessaires pour les obstructions sévères.

Le dupilumab a récemment obtenu le statut de médicament orphelin de la FDA dans le traitement potentiel de l'œsophagite à éosinophiles. Ce statut est conféré aux médicaments expérimentaux développés pour le traitement de maladies ou affections rares touchant moins de 200 000 personnes aux États-Unis.

L'utilisation potentielle du dupilumab dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles est encore au stade du développement clinique. Aucun organisme de réglementation n'a encore pleinement évalué ses profils de sécurité et d'efficacité dans cette indication.

À propos du dupilumab

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. Il est aussi le premier médicament biologique ciblé à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte candidat à un traitement systémique.

Le dupilumab est un anticorps monoclonal humain conçu pour inhiber simultanément la signalisation hyperactive de deux cytokines, IL-4 et IL-13, l'une des principales causes de l'inflammation de type 2. Sanofi et Regeneron consacrent un large éventail de programmes de développement clinique au dupilumab et l'étudient en particulier dans le traitement de la dermatite atopique de l'enfant (phase 3), de l'asthme persistant non contrôlé (phase 3) et de la polyposse naso-sinusienne (phase 3). Ces utilisations potentielles sont encore 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 Regeneron et Sanofi dans le cadre d'un accord de collaboration mondial.

Pour plus d'informations 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 pendant près de 30 ans par des médecins-chercheurs, 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 incluant *VelociGene®* et *VelociImmune®*,

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.

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 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 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 Dupixent dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles, modérée à sévère, ainsi que dans d'autres indications éventuelles ; à la probabilité de réplication des résultats de ses 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 Dupixent 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 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 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 2016 et le formulaire 10-Q pour le trimestre clos le 30 juin 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'évènements 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: +1 908 981 8745

ashleigh.koss@sanofi.com

Relations Investisseurs

George Grofik

Tél. +33 (0)1 53 77 45 45

ir@sanofi.com

Contacts Regeneron :

Relations Presse

Arleen Goldenberg

Tél: +1 (914) 847-3456

Mobile: +1 (914) 260-8788

arleen.goldenberg@regeneron.com

Relations Investisseurs

Manisha Narasimhan, Ph.D.

Tél: 1 (914) 847-5126

Manisha.narasimhan@regeneron.com

1 American Academy of Allergy Asthma & Immunology. Eosinophilic Esophagitis (EOE). <http://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/related-conditions/eosinophilic-esophagitis>. Consulté en septembre 2017.

2. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1640-1648.

3. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(3):335-358.