

## Dupixent® (dupilumab): de nouvelles données pivotales montrant une amélioration significative des symptômes de l'œsophagite à éosinophiles ont été présentées pour la première fois lors de congrès scientifiques

- \* Premier essai de phase III consacré au traitement de l'œsophagite à éosinophiles ayant montré qu'un médicament biologique améliore significativement les indicateurs structurels et histologiques, tout en améliorant rapidement la capacité à avaler des patients âgés de 12 ans et plus.
- \* Ces nouvelles données attestent des améliorations supplémentaires de la sévérité et de l'étendue de la maladie à l'échelle microscopique, de même qu'une normalisation de l'expression des gènes associés à une inflammation de type 2.
- \* Elles confirment également le profil de sécurité bien établi de Dupixent.
- \* Ces résultats ont été présentés pour la première fois dans le cadre des éditions virtuelles 2020 du Congrès de l'ACG et de la UEG Week.
- \* Dupixent a obtenu la désignation de *Breakthrough Therapy* (traitement innovant) de la FDA pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles des patients âgés de 12 ans et plus.

**PARIS et TARRYTOWN (New York) – Le 26 octobre 2020** – Des résultats positifs supplémentaires ont été présentés dans le cadre de la partie A d'un essai pivot de phase III évaluant l'utilisation expérimentale de Dupixent® (dupilumab) pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles chez des patients âgés de 12 ans et plus. Conformément à ce qui a déjà été [annoncé](#), l'essai a atteint son principal critère composite d'évaluation, de même que l'ensemble de ses critères d'évaluation secondaires. De nouvelles données récentes montrant des améliorations supplémentaires de la sévérité et de l'étendue de la maladie à l'échelle microscopique, de même qu'une normalisation de l'expression des gènes associés à une inflammation de type 2, ont été présentées aux éditions virtuelles 2020 du Congrès de l'*American College of Gastroenterology* (ACG) et de la semaine de l'*United European Gastroenterology* (UEG).

Il n'existe à l'heure actuelle aucun médicament approuvé par la FDA pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles, une maladie chronique et progressive de l'œsophage qui altère son fonctionnement. Au fil du temps, une hyper-inflammation de type 2 peut provoquer une fibrose et un rétrécissement de l'œsophage et causer des troubles de la déglutition. En l'absence de traitement, cette maladie peut affecter la capacité à s'alimenter

et provoquer des impactions alimentaires (blocage des aliments dans l'œsophage) nécessitant une prise en charge médicale urgente.

Les résultats annoncés précédemment ont montré que Dupixent améliore les indicateurs symptomatiques, structurels et histologiques de l'œsophagite à éosinophiles. L'utilisation de Dupixent pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles est expérimentale et aucun organisme réglementaire ne l'a encore pleinement évaluée.

*« Les résultats de cet essai montrent que le dupilumab améliore significativement la capacité à avaler des patients, de même que la structure de l'œsophage, grâce à son action ciblée sur l'inflammation de type 2. Cette action contribue à inverser les lésions tissulaires et la fibrose qui ont généralement tendance à s'aggraver au fil du temps », a déclaré le docteur Evan S. Dellon, M.P.H., Professeur de gastroentérologie et d'hépatologie à la faculté de médecine de l'Université de Caroline du Nord et investigateur principal de l'essai. « Ces résultats montrent également que l'œsophagite à éosinophiles est une maladie causée par des facteurs qui ne sont pas exclusivement liés à un taux élevé d'éosinophiles. Le dupilumab, qui cible l'activité de l'IL-4 et de l'IL-13 à l'origine de l'inflammation de type 2, a permis d'obtenir des améliorations significatives d'un large éventail d'indicateurs cliniques, anatomiques, cellulaires et moléculaires. »*

La partie A de cet essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo a inclus 81 patients âgés de 12 ans et plus souffrant d'œsophagite à éosinophiles qui ont été traités par Dupixent 300 mg une fois par semaine pendant 24 semaines.

Les nouveaux résultats présentés aux éditions virtuelles 2020 du Congrès de l'ACG et de l'UEG Week montrent, chez les patients traités par Dupixent :

- Une amélioration rapide de la capacité et de la facilité à avaler : les patients ont rapporté une amélioration significative de leurs symptômes de dysphagie (évalués au moyen du *Dysphagia Symptom Questionnaire*, DSQ ou score de dysphagie) dès la quatrième semaine, qui s'est poursuivie pendant les 24 semaines de traitement (respectivement  $p < 0,05$  et  $p < 0,001$ ).
- Une baisse du nombre d'éosinophiles dans l'œsophage sous le seuil diagnostique : après 24 semaines, le nombre d'éosinophiles par champs de haute puissance (hpf) de 64 % des patients traités par Dupixent était inférieur à 15, contre 8 % pour ceux traités par placebo ( $p < 0,0001$ ). Le pic d'éosinophiles dans l'œsophage a diminué de 71 % chez les patients traités par Dupixent, comparativement à 3 % chez ceux traités par placebo, par rapport aux valeurs initiales ( $p < 0,001$ ).
- Une diminution de la sévérité et de l'étendue de la maladie à l'échelle microscopique : les scores histologiques de l'œsophagite à éosinophiles ont diminué de respectivement 0,761 et 0,753 points chez les patients traités par Dupixent, contre respectivement 0,001 et 0,012 points chez ceux traités par placebo après 24 semaines. Ces scores de grade et de stade (EoE-HSS, *EoE Histology Scoring System*) permettent de mesurer les variations de huit caractéristiques cellulaires et tissulaires sur une échelle à quatre points ( $p < 0,0001$  pour toutes les valeurs).

- Une réparation du tissu œsophagien au niveau moléculaire : l'expression des gènes associés à l'inflammation de type 2 et à l'œsophagite à éosinophiles, mesurée par le score d'enrichissement normalisé (NES, *Normalized Enrichment Score*) d'un panel de gènes, a diminué de l'ordre de respectivement 1,97 et 2,66 fois chez les patients traités par Dupixent, comparativement à 0,32 et 0,16 fois, respectivement, chez ceux traités par placebo ( $p < 0,0001$  pour toutes les valeurs) à 24 semaines par rapport aux valeurs initiales. Les variations observées dans le groupe traité par Dupixent témoignent d'un changement dans l'expression des gènes apparentés à l'œsophagite à éosinophiles au profit de gènes apparentés à ceux de témoins non porteurs de cette maladie.

Les résultats de tolérance de l'essai ont concordé avec les données relatives au profil de sécurité bien établi de Dupixent dans ses indications approuvées. Pendant les 24 semaines de traitement, les taux globaux d'événements indésirables se sont établis à 86 % pour Dupixent et à 82 % pour le placebo. Les événements indésirables les plus fréquemment observés avec Dupixent ont été les réactions au site d'injection (n=15 pour Dupixent et n=12 pour le placebo) et les infections des voies respiratoires supérieures (n=11 pour Dupixent et n=6 pour le placebo). Un patient a arrêté le traitement par Dupixent pour cause d'arthralgie.

En septembre, la FDA des États-Unis a accordé la désignation de *Breakthrough Therapy* (traitement innovant) à Dupixent (dupilumab) dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles des patients âgés de 12 ans et plus. La désignation de *Breakthrough Therapy* vise à accélérer le développement et l'évaluation réglementaire de médicaments ou produits biologiques destinés à traiter des maladies graves ou engageant le pronostic vital. Cette désignation nécessite d'apporter des données préliminaires probantes attestant de l'amélioration notable d'un critère d'évaluation clinique significatif par rapport aux traitements existants ou à un placebo, si aucun traitement n'est disponible. En 2017, Dupixent a également 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 et contre lesquelles aucun médicament adéquat n'a été développé et approuvé.

Dupixent est un anticorps monoclonal entièrement humain qui inhibe spécifiquement la signalisation de l'interleukine 4 (IL-4) et de l'interleukine 13 (IL-13). Les données issues des essais cliniques consacrés à Dupixent ont montré que les protéines IL-4 et IL-13 interviennent dans l'inflammation de type 2 qui joue un rôle central la dermatite atopique, l'asthme, la polypose nasosinusienne et l'œsophagite à éosinophiles.

### **À propos de l'essai de Dupixent dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles**

L'essai de phase III randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo a évalué l'efficacité et la sécurité de Dupixent chez des adolescents et des adultes atteints d'œsophagite à éosinophiles. La partie A de l'essai a inclus 81 patients âgés de plus de 12 ans atteints d'œsophagite à éosinophiles, confirmée par des mesures histologiques et les symptômes rapportés par les patients eux-mêmes. Le principal critère composite

d'évaluation correspondait à la variation du score DSQ – une mesure de la difficulté à avaler rapportée par les patients – par rapport au score initial et la proportion de patients dont le pic d'éosinophiles intra-épithéliaux était inférieur ou égal à 6 éosinophiles (eos) par champs de haute puissance (hpf) – une mesure de l'inflammation œsophagienne – après 24 semaines de traitement. Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient les mesures histologiques de la sévérité et de l'étendue de la fibrose dans l'œsophage, mesurées par les scores EoE-HSS et la proportion de patients dont le pic d'éosinophiles intra-épithéliaux était inférieur à 15 eos/hpf à 24 semaines. Parmi les autres critères d'évaluation secondaires figurait le score d'enrichissement normalisé (NES) mesurant les variations relatives des signatures transcriptomiques des gènes de l'œsophagite à éosinophiles et de l'inflammation de type 2, entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 24. Au total, 85 % des patients souffraient au moins une autre maladie atopique comme une rhinite allergique, une allergie alimentaire et l'asthme. Les patients ont reçu une injection sous-cutanée hebdomadaire de Dupixent 300 mg ou de placebo pendant une période de traitement de 24 semaines.

L'essai se poursuit et de nouveaux patients ont été inclus dans la partie B, tandis que les patients ayant terminé la partie A ou la partie B poursuivent le traitement actif (sans placebo) pendant 28 semaines (partie C). La partie B de l'essai évalue un autre schéma posologique de Dupixent.

## À propos de Dupixent

Dupixent est approuvé pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent et de l'adulte et dans celui de la polypose nasosinusienne de l'adulte dans plusieurs pays, dont ceux de l'Union européenne et le Japon, ainsi qu'aux États-Unis où ce médicament est également approuvé pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'enfant. Dupixent est approuvé dans plus de 60 pays et plus de 190 000 patients dans le monde ont été traités par ce médicament.

## Programme de développement du dupilumab

À ce jour, Dupixent a été étudié chez plus de 10 000 patients dans le cadre de 50 essais cliniques consacrés au traitement de diverses maladies chroniques portant une signature inflammatoire de type 2. En plus des indications actuellement approuvées, Sanofi et Regeneron consacrent plusieurs programmes de développement clinique au dupilumab et l'étudient dans le traitement de maladies portant une signature inflammatoire allergique ou de type 2, comme l'œsophagite à éosinophiles (phase III), la dermatite atopique pédiatrique (6 mois à 5 ans, phase II/III), l'asthme pédiatrique (6 à 11 ans, phase III), la bronchopneumopathie chronique obstructive (phase III), la pemphigoïde bulleuse (phase III), le prurigo nodulaire (phase III), l'urticaire chronique spontanée (phase III) et les allergies alimentaires et environnementales (phase II). Ces indications potentielles du dupilumab sont expérimentales ; aucun organisme de réglementation n'a encore évalué ses profils de sécurité et d'efficacité dans ces indications. Le dupilumab est développé conjointement par Sanofi et Regeneron dans le cadre d'un accord de collaboration global.

## 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 il y a 30 ans et dirigée par des médecins-chercheurs, l'entreprise possède la capacité unique de transformer ses recherches en médicaments, dont huit ont été approuvés par la FDA ainsi que des produits-candidats 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<sup>®</sup>, une suite unique de technologies dont fait partie VelocImmune<sup>®</sup>, 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.regeneron.com](http://www.regeneron.com) ou suivre @Regeneron on 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

Sally Bain  
Tél.: +1 (781) 264-1091  
[Sally.Bain@sanofi.com](mailto:Sally.Bain@sanofi.com)

### Relations Investisseurs Sanofi - Paris

Eva Schaefer-Jansen  
Arnaud Delepine  
Yvonne Naughton

### Relations Investisseurs Sanofi – Amérique du Nord

Felix Lauscher  
Fara Berkowitz  
Suzanne Greco

Tél.: +33 (0)1 53 77 45 45  
[ir@sanofi.com](mailto:ir@sanofi.com)  
<https://www.sanofi.com/en/investors/contact>

### Relations Médias Regeneron

Sharon Chen  
Tél: +1 (914) 847-1546  
[Sharon.Chen@regeneron.com](mailto:Sharon.Chen@regeneron.com)

### Relations Investisseurs Regeneron

Vesna Tomic  
Tél: +1 (914) 847-5443  
[Vesna.Tomic@regeneron.com](mailto:Vesna.Tomic@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, le fait que ce produit pourrait ne pas rencontrer 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, l'instabilité des conditions économiques et de marché, l'impact que la 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, 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 Dupixent® (dupilumab) dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles des patients âgés de 12 ans et plus ; 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), y compris celles dont il est question dans le présent formulaire de consentement, sur le succès commercial de tels produits (comme Dupixent) et produits-candidats ; 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, comme Dupixent pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles, de l'asthme pédiatrique, de la dermatite atopique pédiatrique, la bronchopneumopathie chronique obstructive, le pemphigoïde bulleuse, le prurigo nodulaire, l'urticaire chronique spontanée, les allergies alimentaires et environnementales et pour d'autres indications potentielles ; les problèmes de sécurité résultant de l'administration des produits et produits-candidats de Regeneron (comme Dupixent), 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 ; les obligations réglementaires et la surveillance en cours ayant une incidence sur les produits de Regeneron, les programmes de recherche et cliniques et les activités commerciales, y compris celles relatives à la vie privée des patients ; 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 ou présentent un profil coût-efficacité supérieur ; la mesure dans laquelle les résultats des programmes de recherche et développement menés par Regeneron ou ses collaborateurs peuvent être répliqués dans le cadre d'autres études et (ou) conduire à des essais cliniques, à des applications thérapeutiques ou des approbations réglementaires ; 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 ; 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 Eylea® (afibercept), solution injectable, Dupixent® 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 et

*dans son Form 10-Q pour le trimestre clos le 30 juin 2020 .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>).*