


REGENERON

Sanofi et Regeneron annoncent les résultats positifs d'une étude de phase 2b du dupilumab chez les patients souffrant d'asthme modéré à sévère

- Le dupilumab a démontré une amélioration de la fonction pulmonaire et une réduction des exacerbations graves -

Paris et Tarrytown (New York) - Le 11 novembre 2014 - [Sanofi](#) et [Regeneron Pharmaceuticals, Inc.](#) annoncent aujourd'hui les résultats positifs d'une analyse intermédiaire des résultats d'une étude d'établissement de la posologie de phase 2b consacrée au dupilumab dans le traitement de l'asthme modéré à sévère non contrôlé de l'adulte. Le dupilumab est un traitement expérimental qui bloque IL-4 et IL-13, deux cytokines nécessaires à la réponse immunitaire Th2.

« Beaucoup pensaient que cibler la voie Th2 dans l'asthme limiterait les bénéfices thérapeutiques chez un sous-ensemble d'asthmatiques, comme ceux qui ont un taux élevé d'éosinophiles. Dans cette étude, l'inhibition de la voie de signalisation IL-4/IL-13 par dupilumab a amélioré la fonction pulmonaire et réduit le nombre d'exacerbations graves dans une plus vaste population de l'étude », a indiqué le docteur Elias Zerhouni, Président Monde de la R&D de Sanofi. *« Compte tenu de ces résultats, nous prévoyons de faire passer le dupilumab en développement clinique de phase 3 chez des patients atteints d'asthme non contrôlé modéré à sévère. »*

Dans cette étude, les trois doses les plus élevées de dupilumab en association avec un traitement standard ont atteint le critère d'évaluation principal, à savoir une amélioration statistiquement significative par rapport au taux de départ du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS, mesure standard de la fonction pulmonaire) à 12 semaines chez les patients présentant un taux sanguin élevé d'éosinophiles (supérieur ou égal à 300 cellules/microliter), comparativement à un placebo, en association avec un traitement standard. Les deux doses les plus élevées de dupilumab ont par ailleurs permis d'observer une amélioration statistiquement significative de la variation moyenne en pourcentage du VEMS, ainsi qu'une réduction des exacerbations sévères chez les patients dont le taux d'éosinophiles était élevé et dans la population générale de l'étude.

Principaux résultats :

- **Dans le groupe de patients avec un taux élevé d'éosinophiles** : les améliorations moyennes du VEMS par rapport au taux de départ (et sa variation moyenne en pourcentage) à 12 semaines, qui constituaient le critère d'évaluation principal (et secondaire) de l'étude, ont été les suivantes : 390 ml (26 %) dupilumab 300 mg 2 fois par mois ; 430 ml (26 %) dupilumab 200 mg 2 fois par mois ; 180 ml (10 %) placebo (p inférieur à 0,01).
- **Dans la population générale** : amélioration moyenne du VEMS à 12 semaines par rapport au taux de départ (et de sa variation moyenne en pourcentage) : 280 ml (18 %) dupilumab 300 mg 2 fois par mois ; 310 ml (18 %) dupilumab 200 mg 2 fois par mois ; 120 ml (6 %) placebo (p inférieur à 0,001).
- **Dans le groupe de patients avec un taux élevé d'éosinophiles et chez tous les patients en général** : le dupilumab a permis d'obtenir une réduction du taux annualisé ajusté d'exacerbations sévères comparativement au placebo (réduction de 64 à 75 %, valeur de p inférieure à 0,05 pour le groupe à taux élevé d'éosinophiles et valeur de p inférieure à 0,01 pour la population générale de l'étude).

- Ces résultats sont basés sur une analyse intermédiaire pré-spécifiée qui a été réalisée lorsque tous les patients ont atteint la semaine 12 de la période de traitement de 24 semaines ; la durée moyenne du traitement, lorsque l'analyse a été réalisée, était de 21,5 semaines. Les analyses finales sur les exacerbations et la tolérance seront réalisées à 24 semaines.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été les réactions au point d'injection, plus fréquentes dans les quatre groupes à dose de dupilumab (13 à 25 %) que dans le groupe placebo (12 %). Les autres effets indésirables observés dans le cadre de l'étude ont été les infections des voies respiratoires supérieures (10 à 13 % pour le dupilumab ; 13 % pour le placebo), les maux de tête (5 à 10 % pour le dupilumab ; 8 % pour le placebo), les rhinopharyngites (3 à 10 % pour le dupilumab ; 6 % pour le placebo) et les bronchites (5 à 8 % pour le dupilumab ; 8 % pour le placebo). L'incidence des infections a été équilibrée entre les groupes de traitement (42 à 45 % pour le dupilumab ; 46 % pour le placebo), au même titre que celle des effets indésirables graves (3 à 7 % pour le dupilumab ; 5 % pour le placebo).

« Les patients atteints d'asthme modéré à sévère présentent un besoin médical important et sont souvent aux prises avec des symptômes journaliers et des crises d'asthme récurrentes, malgré un traitement par corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA) et des médicaments de secours », explique le Dr George D. Yancopoulos, Ph. D., Directeur Scientifique de Regeneron et Président de Regeneron Laboratories. *« Cet essai est encourageant compte tenu des résultats positifs observés pour la plupart des critères d'évaluation les plus significatifs sur le plan clinique comme le VEMS, une mesure essentielle de la fonction pulmonaire, et les exacerbations de l'asthme, en plus de ceux liés au traitement de fond. Nous sommes impatients de poursuivre les investigations dans le cadre d'autres études. »*

L'étude d'établissement de la posologie en double aveugle, contrôlée par placebo, de 24 semaines a inclus 776 adultes présentant un asthme non contrôlé modéré à sévère conformément aux critères établis par la *Global Initiative for Asthma 2014*. Les participants ont été randomisés pour recevoir une des quatre doses de dupilumab étudiées dans le cadre de l'étude (300 mg toutes les 2 semaines, 200 mg toutes les 2 semaines, 300 mg par mois, 200 mg par mois) ou un placebo. Environ 40 % des patients présentaient un taux élevé d'éosinophiles quels que soient les groupes auxquels ils ont été affectés. Pendant la période de traitement, les patients ont continué leur traitement par corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs de longue durée d'action à une dose moyenne ou élevée stable. Les patients pouvaient prendre un médicament de secours au besoin pendant l'étude. La survenue d'une exacerbation grave pendant l'étude s'entendait d'une détérioration de l'asthme nécessitant le recours à des corticoïdes systémiques pendant trois jours ou plus ou d'une hospitalisation ou encore d'une consultation aux urgences. Environ 77 % des patients randomisés présentaient des antécédents de maladie atopique, comme une dermatite atopique, une conjonctivite allergique, une rhinite allergique, une rhinosinusite chronique, une polypose naso-sinusienne, une allergie alimentaire ou une urticaire.

La période de traitement de 24 semaines de l'étude se poursuit et les patients seront suivis pendant 16 semaines après le traitement. Les résultats complets de cette étude seront présentés dans le cadre d'un prochain congrès scientifique.

A propos du dupilumab et de la voie de signalisation IL-4/IL-13

Le dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé dirigé contre la sous-unité IL-4R alpha, qui bloque la signalisation à la fois d'IL-4 et d'IL-13. IL-4 et IL-13 sont des cytokines qui jouent un rôle clé dans le déclenchement et le maintien de la réponse immunitaire modulée par les lymphocytes T auxiliaires de type 2 (lymphocytes « T helper ») ou Th2 et jouent un rôle essentiel dans l'inflammation allergique.

Le dupilumab a été développé grâce à la technologie avant-gardiste VelocImmune® de Regeneron et il est actuellement co-développé avec Sanofi dans le traitement de l'asthme, de la dermatite atopique et de la sinusite chronique avec polypose nasale. Le dupilumab est un agent expérimental



en cours de développement clinique et ses profils de sécurité et d'efficacité n'ont pas encore été pleinement évalués par les autorités réglementaires.

A propos de l'asthme

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires caractérisée par une sensibilité des voies respiratoires à des facteurs environnementaux et biologiques tels que les poussières, les produits chimiques, la fumée, les allergènes et les infections virales, entraînant un rétrécissement aigu et chronique des bronches et des bronchioles et une production accrue de mucus. Les symptômes peuvent prendre la forme d'une respiration sifflante, d'un essoufflement, d'une toux et d'une oppression thoracique et, dans les cas très sévères, engager le pronostic vital. Entre 10 % et 20 % des patients asthmatiques ne sont pas contrôlés de manière optimale malgré les traitements existants. L'asthme modéré à sévère peut avoir un impact négatif sur la qualité de vie des patients et représente un lourd fardeau pour la société, tant en termes de coûts directs (soins médicaux et médicaments sur ordonnance) qu'en termes de perte de productivité.

Selon les estimations, environ 25 millions de personnes aux États-Unis souffrent d'asthme. Les estimations mondiales chiffrent entre 235 et 300 millions le nombre de personnes atteintes de cette maladie et à 180 000 le nombre de décès annuels.

A propos de Sanofi

Sanofi, un leader mondial de la santé, recherche, développe et commercialise des solutions thérapeutiques centrées sur les besoins des patients. Sanofi possède des atouts fondamentaux dans le domaine de la santé avec sept plateformes de croissance : la prise en charge du diabète, les vaccins humains, les produits innovants, la santé grand public, les marchés émergents, la santé animale et le nouveau Genzyme. Sanofi est coté à Paris (EURONEXT : [SAN](#)) et à New York (SNY: [SNY](#)).

A propos de Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Regeneron (NASDAQ : REGN) est une grande société biopharmaceutique basée à Tarrytown (New York) qui découvre, développe et commercialise des médicaments pour le traitement de plusieurs maladies graves. Regeneron commercialise des produits pour le traitement des maladies oculaires, du cancer colorectal et d'une maladie inflammatoire rare et développe des candidats-médicaments dans plusieurs autres domaines thérapeutiques importants comme l'hypercholestérolémie, la polyarthrite rhumatoïde, l'asthme et la dermatite atopique. Pour plus d'informations sur Regeneron, voir le site : www.regeneron.com.

Déclarations prospectives - Sanofi

Ce communiqué contient des déclarations prospectives telles que définies dans le « Private Securities Litigation Reform Act » de 1995. 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, l'absence de garantie que les produits candidats s'ils sont approuvés seront un succès commercial, l'approbation future et le succès commercial d'alternatives thérapeutiques, la capacité du Groupe à saisir des opportunités de croissance externe, l'évolution des cours de change et des taux d'intérêt, l'impact de la politique de maîtrise des coûts opérationnels et leur évolution, le nombre moyens d'actions en circulation ainsi que 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 de référence 2013 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 2013 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 - Regeneron

Ce communiqué contient des déclarations prospectives qui comportent des risques et incertitudes liés à des événements futurs et à la performance financière future de Regeneron, lesquels peuvent différer matériellement dans la réalité de ces déclarations prospectives. Parmi ces risques et incertitudes figurent les risques liés à la nature, aux délais, au succès possible et aux applications thérapeutiques des produits et produits-candidats de Regeneron, aux programmes de développement précliniques et cliniques en cours ou prévus, y compris sans s'y limiter ceux applicables au dupilumab, aux problèmes de sécurité résultant de l'administration des produits et produits-candidats aux patients, aux décisions émanant des autorités gouvernementales réglementaires et administratives qui peuvent retarder ou restreindre ses possibilités de poursuivre le développement ou la commercialisation de ces molécules, à la possibilité que des molécules concurrentes soient supérieures à ses produits, aux incertitudes entourant l'acceptation de ses produits et candidats médicaments sur le marché, à l'aptitude de Regeneron de fabriquer de multiples produits et produits-candidats et de gérer la chaîne d'approvisionnement ; aux décisions en matière de prise en charge et de remboursement par des organismes tiers, y compris Medicare et Medicaid ; aux dépenses imprévues, aux risques inhérents à la disponibilité de son capital, aux coûts associés au développement, à la production et à la commercialisation de ses 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 le Groupe Sanofi et Bayer HealthCare, soient annulés ou résiliés faute de succès commercial et aux risques associés à la propriété intellectuelle d'un tiers. 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 2013 et le formulaire 10-Q pour le trimestre clos le 31 mars 2014. Regeneron n'est nullement tenu d'actualiser publiquement ses déclarations prospectives, que ce soit à la lumière d'une nouvelle information, d'événements ultérieurs ou pour tout autre motif, sauf si la loi l'exige.

Contacts Sanofi :

Relations Presse

Jack Cox
Tél: +33 (0)1 53 77 46 46
jack.cox@sanofi.com

Relations Investisseurs

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

Contacts Regeneron :

Relations Presse

Alexandra Bowie
Tél: 1 (914) 847-3407
alexandra.bowie@regeneron.com

Relations Investisseurs

Michael Aberman
Tél: 1 (914) 847-7799
Michael.aberman@regeneron.com