



REGENERON

Sanofi et Regeneron annoncent les résultats positifs d'une étude pivot de phase 2b du dupilumab dans le traitement de l'asthme et leur présentation au Congrès international 2015 de l'*American Thoracic Society*

- Essai clinique de phase 3 dans le traitement de l'asthme persistant non contrôlé en cours -

Paris et Tarrytown (New York) - Le 18 mai 2015 - [Sanofi](#) et [Regeneron Pharmaceuticals, Inc.](#) annoncent aujourd'hui les résultats additionnels positifs d'une analyse intérimaire des données d'une étude pivot de phase 2b du dupilumab dans le traitement de l'asthme modéré à sévère chez des patients adultes non contrôlés malgré un traitement par corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs de longue durée d'action. Conformément à ce qui a été rapporté antérieurement, l'étude a atteint son critère d'évaluation principal, à savoir l'amélioration de la fonction respiratoire des patients asthmatiques dont les concentrations sanguines d'éosinophiles étaient élevées (supérieures ou égales à 300 cellules éosinophiliques/microlitre). Des concentrations élevées de ce type sont considérées comme un marqueur pour les patients plus susceptibles de souffrir d'asthme « atopique » ou « allergique ». Les nouvelles données présentées au Congrès international 2015 de l'*American Thoracic Society*, relatives aux critères d'évaluation secondaires, incluent des résultats positifs pour les patients de l'étude dont les concentrations sanguines d'éosinophiles étaient basses (inférieures à 300 cellules éosinophiliques/microlitre), considérés comme moins susceptibles de souffrir d'asthme « allergique » et donc moins susceptibles de répondre aux thérapies ciblées Th2. Le dupilumab est un traitement expérimental en développement clinique qui inhibe la signalisation d'IL-4 et d'IL-13, deux cytokines nécessaires à la réponse immunitaire de type 2.

Sur la base des discussions menées avec la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, cette étude de phase 2b pourrait être considérée comme l'une des deux études d'efficacité pivots nécessaires pour présenter une éventuelle demande de licence de produit biologique (*Biologics License Application* ou BLA) pour le dupilumab dans le traitement de l'asthme. Les deux entreprises ont également annoncé le lancement d'un essai clinique de phase 3 du dupilumab chez des patients atteints d'asthme persistant non contrôlé, baptisé LIBERTY ASTHMA QUEST, qui sera la deuxième étude d'efficacité pivot exigée en vue du dépôt de la demande d'approbation. Cette étude de phase 3 internationale, contrôlée par placebo, recrutera plus de 1 600 patients atteints d'asthme persistant non contrôlé et évaluera deux doses de dupilumab, une de 200 mg et une de 300 mg, administrées par voie sous-cutanée une semaine sur deux.

Les nouveaux résultats concernent les patients asthmatiques dont les concentrations d'éosinophiles sont basses (c'est-à-dire inférieures à 300 cellules éosinophiliques/microlitre). Dans cette population, les patients traités soit par une dose de 200 mg soit par une dose de 300 mg de dupilumab toutes les deux semaines ont présenté une amélioration d'environ 8 % du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS, mesure standard de la fonction respiratoire) à la semaine 12 ($p < 0,001$), comparativement au placebo, dans les deux cas en association avec des



corticoïdes inhalés et des bronchodilatateurs de longue durée d'action. De plus, les doses de 200 mg et 300 mg de dupilumab une semaine sur deux en association avec des corticoïdes inhalés et des bronchodilatateurs de longue durée d'action ont permis d'obtenir des réductions de respectivement 68 % et 62 % du taux annualisé ajusté d'exacerbations sévères chez les patients dont les concentrations sanguines d'éosinophiles étaient basses ($p < 0,01$ et $p < 0,05$), comparativement au placebo en association avec des corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs de longue durée d'action.

Ces résultats sont cohérents avec les résultats positifs [rapportés antérieurement](#) chez des patients asthmatiques dont les concentrations d'éosinophiles étaient élevées (c'est-à-dire supérieures ou égales à 300 cellules éosinophiles/microlitre) et dans la population générale de patients chez lesquels les deux doses de dupilumab administrées une semaine sur deux en association avec des corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs de longue durée d'action avaient permis d'obtenir une amélioration statistiquement significative de 12 % à 15 % du VEMS à la semaine 12 et une amélioration de 64 % à 75 % du taux annualisé d'exacerbations sévères, comparativement au placebo.

Les deux doses Q2W de dupilumab expérimentées dans le cadre de l'étude (200 et 300 mg) ont également permis d'obtenir une réduction significative et globalement dose-dépendante de la fraction expirée de monoxyde d'azote (FeNO) dans les trois catégories de patients (overall, LEOs et HEos). FeNO est la mesure préconisée par l'*American Thoracic Society* dans ses recommandations cliniques pour évaluer l'inflammation des voies aériennes, sachant que les patients atteints d'une maladie respiratoire chronique, comme l'asthme, peuvent expirer des niveaux de monoxyde d'azote supérieurs à la normale.

Les effets secondaires les plus fréquents ont été des réactions au point d'injection, plus fréquentes dans les groupes traités par dupilumab (13 % à 25 %) que dans le groupe placebo (12 %). Parmi les autres effets secondaires fréquents figuraient des infections des voies respiratoires supérieures (10 % à 13 % pour le dupilumab ; 13 % pour le placebo), des céphalées (5 % à 10 % pour le dupilumab ; 8 % pour le placebo), des rhinopharyngites (3 % à 10 % pour le dupilumab ; 6 % pour le placebo) et des 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 l'incidence des effets indésirables graves (3 % à 7 % pour le dupilumab ; 5 % pour le placebo).

« Malgré les traitements disponibles, de nombreux patients asthmatiques continuent de présenter régulièrement des symptômes et des crises récurrentes qui ont des conséquences graves et préjudiciables sur leur vie quotidienne », a déclaré le Dr Sally Wenzel, investigateur principal de la Division Pneumologie, Allergies et Soins intensifs de l'Université de Pittsburgh. « Dans cette étude, le dupilumab associé au traitement standard a permis d'obtenir moins d'exacerbations et a amélioré la fonction pulmonaire dans les groupes de patients dont les concentrations d'éosinophiles de départ étaient élevées et faibles. Nous sommes impatients de poursuivre le développement clinique du dupilumab et d'évaluer son intérêt thérapeutique potentiel pour une large population de patients atteints d'asthme non contrôlé. »

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.

Ces résultats sont tirés d'une analyse intérimaire 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 au moment de l'analyse s'établissait à 21,4 semaines. Le critère d'évaluation principal de l'étude était l'amélioration du VEMS par rapport à celui de départ à la semaine 12 dans le groupe de patients dont les concentrations d'éosinophiles étaient élevées. Les analyses finales sur les exacerbations et la tolérance seront réalisées après 24 semaines de traitement et une période de suivi de 16 semaines.



A propos de l'étude de phase 2b

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 42 % 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.

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](https://www.euronext.com/paris/stocks/SAN)) et à New York ([NYSE: SNY](https://www.nyse.com/quote/SNY)).

A propos de Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Regeneron ([NASDAQ: REGN](https://www.nasdaq.com/markets/stocks/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. Plusieurs programmes de Regeneron sont fondés sur les résultats de recherches en génétique humaine. Pour plus d'informations sur Regeneron, voir le site : <http://www.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, 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 moyen 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 2014 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 2014 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. Des mots comme « anticiper », « s'attendre à », « avoir l'intention de », « planifier », « croire », « tenter », « estimer », ou des variations de ces mots et expressions similaires, sont destinés à identifier de telles déclarations prospectives, même si toutes les déclarations prospectives ne contiennent pas ces mots identifiés. Ces déclarations concernent, et ces risques et incertitudes incluent, parmi d'autres, la nature, les délais, le succès possible et applications thérapeutiques des produits et produits-candidats de Regeneron, les programmes de développement précliniques et cliniques en cours ou prévus, y compris sans s'y limiter ceux applicables au dupilumab ; 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, des programmes de recherche et cliniques, et des affaires, incluant celles relatives à la confidentialité du patient ; questions de sécurité imprévues résultant de l'administration de produits et produits candidats chez les patients, y compris de graves complications ou d'effets secondaires liés à l'utilisation des produits candidats de Regeneron dans les essais cliniques, tels que l'essai clinique de phase 3 LIBERTY ASTHME QUEST évaluant dupilumab chez les patients atteints d'asthme persistant non contrôlé, la probabilité et le délai d'une éventuelle approbation réglementaire et le lancement commercial des produits candidats à un stade avancé de Regeneron, y compris, sans s'y limiter ceux applicables au dupilumab ; déterminations des autorités gouvernementales réglementaires et administratives qui peuvent retarder ou restreindre la capacité de Regeneron de continuer à développer ou à commercialiser les produits de Regeneron et produits candidats 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, et le succès commercial des produits de Regeneron et produits candidats et l'incidence des études (qu'elles soient menées par Regeneron ou autres et qu'elles soient obligatoires ou volontaires) sur le succès commercial des produits de Regeneron et produits candidats ; 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 LLC, 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 2014 et le formulaire 10-Q pour le trimestre clos le 31 mars 2015. Toutes les déclarations prospectives sont fondées sur les croyances 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'a aucune obligation de mettre à jour publiquement tout énoncé prospectif, y compris, sans s'y limiter, toute projection financière ou des conseils, que ce soit en raison de nouveaux renseignements, d'événements futurs ou autrement.

Contacts Sanofi :

Relations Presse

Jack Cox

Tél. : +33 (0)1 53 77 46 46

mr@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

Manisha Narasimhan

Tél.: +1 (914) 847-5126

Manisha.narasimhan@regeneron.com