



REGENERON

Sanofi et Regeneron annoncent les premiers résultats positifs de deux essais cliniques de phase 3 du dupilumab chez des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère inadéquatement contrôlés

- Le dupilumab est le premier traitement systémique à montrer des résultats positifs de phase 3 chez des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère, une grave maladie cutanée inflammatoire chronique caractérisée par des lésions cutanées généralisées, des prurits, et associée à plusieurs comorbidités psycho-sociales -

- Soumission réglementaire du dupilumab aux États-Unis prévue au 3^{ème} trimestre de 2016 -

Paris, France et Tarrytown (New York) - Le 1 avril 2016 - Sanofi et Regeneron Pharmaceuticals, Inc. annoncent que deux études de phase 3 contrôlées par placebo évaluant le médicament expérimental dupilumab chez des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère inadéquatement contrôlés ont atteint leurs critères d'évaluation principaux. Dans le cadre de ces études, baptisées LIBERTY AD SOLO 1 et SOLO 2, le traitement par dupilumab en monothérapie a significativement amélioré les mesures de la gravité globale de la maladie, la résolution des lésions cutanées, le prurit, la qualité de vie et la santé mentale des patients.

« Il s'agit des premières études de phase 3 consacrées à un traitement systémique ayant permis de démontrer une amélioration significative des symptômes de la dermatite atopique modérée à sévère, une maladie inflammatoire chronique débilitante qui touche plus d'un million de personnes aux États-Unis », a déclaré le Dr George D. Yancopoulos, Ph.D., Directeur Scientifique de Regeneron et Président de Regeneron Laboratories. « Ces données apportent de solides preuves sur le rôle fondamental de la voie de signalisation IL-4 et IL-13 dans le processus inflammatoire caractéristique de la dermatite atopique. Le dupilumab est le premier médicament d'une nouvelle classe d'immunothérapies qui, au cours de ces essais d'une durée de 16 semaines, a bloqué l'activation aberrante de cette voie de signalisation avec une efficacité significative, sans preuve d'effets secondaires immunosuppresseurs. Nous continuons d'évaluer le rôle de la voie de signalisation IL-4 et IL-13 dans les maladies inflammatoires apparentées, comme l'asthme et la polypose nasosinusienne, deux indications qui font partie du programme de développement clinique du dupilumab. »

« Il n'existe pas de thérapies systémiques approuvées aux États-Unis pour les personnes atteintes de dermatite atopique modérée à sévère, ce qui témoigne d'un besoin non satisfait évident. Ces résultats pourraient redonner espoir aux nombreux patients souffrant de dermatite atopique depuis des années », a déclaré le Dr Elias Zerhouni, Président Monde de la R&D de Sanofi. « Aux États-Unis, où le dupilumab dans le traitement de la dermatite atopique a été sacré Découverte Capitale par la FDA, nous prévoyons de soumettre une demande d'approbation réglementaire au 3^{ème} trimestre 2016 et nous nous attacherons à mettre ce traitement innovant à la disposition des patients dans les meilleurs délais possibles. »

Un total de 1 379 adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère ont été inclus dans les essais SOLO 1 et SOLO 2, conçus selon un plan identique. Les patients ont été recrutés s'ils n'étaient pas adéquatement contrôlés par des médicaments topiques ou si les traitements topiques leur étaient médicalement contre-indiqués. Tous les patients ont été évalués au moyen de l'échelle IGA en 5 points (*Investigator's Global Assessment*/Évaluation Globale par l'Investigateur), allant de 0 (guéri) à 4 (sévère) ; un score de 3 ou 4 était nécessaire pour pouvoir être inclus dans l'étude. D'autres scores, dont celui de l'indice EASI (*Eczema Area and Severity Index*/Indice de sévérité locale de l'eczéma), ont été utilisés pour évaluer les patients. Ceux-ci ont été randomisés dans l'un des trois groupes de traitement prévus dans le cadre des études : dupilumab 300 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine, dupilumab 300 mg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines ou placebo pendant 16 semaines après une dose de charge initiale de 600 mg de dupilumab par voie sous-cutanée ou de placebo. Les résultats à 16 semaines ont été les suivants :

- Pour respectivement SOLO 1 et SOLO 2, chez 37 % et 36 % des patients traités par dupilumab 300 mg une fois par semaine et 38 % et 36 % des patients traités par dupilumab 300 mg toutes les deux semaines, les lésions cutanées avaient disparu ou pratiquement disparu (score IGA de 0 ou 1), contre 10 % et 8,5 % des patients traités par placebo ($p < 0,0001$). Il s'agissait du critère d'évaluation principal de l'étude aux États-Unis.
- Pour respectivement SOLO 1 et SOLO 2, l'amélioration en pourcentage du score EASI par rapport au score de référence a concerné 72 % et 69 % des patients traités par une dose hebdomadaire de 300 mg de dupilumab, 72 % et 67 % des patients traités par une dose de 300 mg de dupilumab toutes les deux semaines, contre 38 % et 31 % des patients traités par placebo ($p < 0,0001$).
- Pour respectivement SOLO 1 et SOLO 2, 52,5 % et 48 % des patients traités par dupilumab 300 mg une fois par semaine et 51 % et 44 % des patients traités par dupilumab 300 mg toutes les deux semaines ont atteint un score EASI de 75, contre 15 % et 12 % des patients traités par placebo ($p < 0,0001$). Il s'agissait d'un des critères d'évaluation secondaires de ces études aux États-Unis et de l'un des critères d'évaluation principaux dans l'Union européenne.

Pendant la période de traitement de 16 semaines, le taux global d'effets secondaires (65-73 % pour le dupilumab et 65-72 % pour le placebo) a été comparable dans les groupes dupilumab et placebo. La proportion de patients ayant mené le traitement jusqu'à son terme s'est établie à 88-94 % pour le dupilumab et 80,5-82 % pour le placebo. Le taux d'effets secondaires graves s'est établi à 1-3 % pour le dupilumab et 5-6 % pour le placebo. Les infections graves et sévères ont été numériquement plus nombreuses dans les groupes placebo, pour les deux études (0,5-1 % pour le dupilumab et 2-3 % pour le placebo). Les effets secondaires dont les taux ont été plus élevés dans les groupes dupilumab, pour les deux études, ont été les suivants : réactions au site d'injection (10-20 % pour le dupilumab ; 7-8 % pour le placebo) et les conjonctivites (7-12 % pour le dupilumab ; 2 % pour le placebo). Environ 26 % des patients dans les deux études avaient rapporté des antécédents de conjonctivite allergique à l'inclusion dans l'étude. Aucun patient n'a arrêté le traitement pour cause de réactions au site d'injection et un patient seulement a arrêté le traitement à cause d'une conjonctivite.

Les résultats détaillés des études SOLO 1 et SOLO 2 seront présentés dans le cadre d'un prochain congrès scientifique.

La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a désigné le dupilumab comme « Découverte Capitale » en matière de traitement de la dermatite atopique en novembre 2014. Le dupilumab fait actuellement l'objet d'un développement clinique et aucun organisme de réglementation n'a encore pleinement évalué ses profils de sécurité et d'efficacité.

Le programme d'essais cliniques de phase 3 LIBERTY AD comporte cinq essais auprès de patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère dans plusieurs sites dans le monde.

A propos de la dermatite atopique

La dermatite atopique -- une forme grave d'eczéma -- est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par une inflammation de la peau et un prurit pouvant toucher diverses parties du corps^{1,2}. Bien que ses symptômes soient externes, la dermatite atopique est caractérisée par une inflammation systémique³. Elle affecte entre 7 et 8 millions d'adultes aux États-Unis et 1 à 3 % des adultes dans le monde^{4,5,6}. Selon les résultats d'une enquête menée auprès de 200 médecins, environ 1,6 million de patients seraient traités pour une dermatite atopique modérée à sévère aux États-Unis et seraient inadéquatement contrôlés⁷. Environ 70 % des personnes atteintes de dermatite atopique ont des antécédents familiaux d'autres maladies atopiques, comme l'asthme ou la rhinite allergique (rhume des foins)^{2,8}. Les démangeaisons intenses, excoriations et lésions cutanées associées à la maladie peuvent parfois provoquer des infections bactériennes, causées notamment par *Staphylococcus aureus*¹². En outre, les manifestations physiques de la maladie peuvent être cause d'anxiété, de dépression et d'un sentiment d'isolement social^{13,14,15,16,17}.

A 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 possède des atouts fondamentaux dans la prise en charge du diabète, les vaccins humains, les produits innovants, la santé grand public, les marchés émergents, la santé animale et Genzyme. Sanofi est coté à Paris (EURONEXT: [SAN](#)) et à New York (NYSE: [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, la dermatite atopique, la douleur, et maladies infectieuses. 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 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 des initiatives de maîtrise des coûts 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 2015 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 2015 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 et utilisation des médias numériques

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 Pharmaceuticals, Inc. (ci-après «Regeneron»), lesquels peuvent différer matériellement dans la réalité de ces déclarations prospectives. 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, encore que cela ne soit pas systématiquement le cas. 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, à ses programmes de développement précliniques et cliniques en cours ou prévus, y compris sans s'y limiter ceux applicables au dupilumab ; aux questions de sécurité imprévues résultant de l'administration de produits et produits candidats chez les patients, y compris aux complications ou effets secondaires graves liés à l'utilisation des produits candidats de Regeneron dans les essais cliniques, tels que les programmes de développement clinique évaluant dupilumab ; à la probabilité et au délai d'une éventuelle approbation réglementaire et au lancement commercial des produits candidats à un stade avancé de Regeneron, y compris, sans s'y limiter au dupilumab dans la dermatite atopique ou dans d'autres indications ; aux décisions des autorités gouvernementales réglementaires et administratives qui peuvent retarder ou restreindre la capacité de Regeneron de continuer à développer ou à commercialiser les produits et produits candidats de Regeneron, comme le dupilumab ; à la possibilité que les produits de Regeneron au stade avancé et les nouvelles indications de produits commercialisés soient approuvés par les organismes de réglementation et commercialisés et aux délais correspondants ; 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) ; à l'aptitude de Regeneron de fabriquer de multiples produits et produits-candidats et de gérer sa 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 ; et 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. 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 2015. 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'événements 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

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

Ilana Tabak

Tél: +1 (914) 847-3836

ilana.tabak@regeneron.com

Relations Investisseurs

Manisha Narasimhan, Ph.D.

Tél: +1 (914) 847-5126

manisha.narasimhan@regeneron.com

1 World Allergy Association 2004: http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/atopicczema/. Accessed March 21, 2016.

2 Bieber T. Mechanisms of disease: atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358:1483-9

3 Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 2004;113:651-657.

4 Silverberg JI, Hanifin JM. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:1132-1138.

5 United States Census Bureau. Quick Facts. <http://www.census.gov/quickfacts/table/PST045215/04,53,51,00>. Accessed March 21, 2016.

6 Nutten S. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(suppl 1):8-16.

7 Adelphi Final Report, data on file

8 Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol.* 2014;5(2):202. doi:10.4172/2155-9899.1000202.

- 9 National Institutes of Health (NIH). Atopic Dermatitis. 2014: Available online: http://www.niams.nih.gov/health_info/atopic_dermatitis/atopic_dermatitis_ff.asp. Accessed: March 21, 2016.
- 10 Misery L, Finlay AY, Martin N, et al. Atopic dermatitis: impact on the quality of life of patients and their partners. *Dermatology*. 2007;215:123-129.
- 11 Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:226-232.
- 12 Boguniewicz M, & Leung D. 2011. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunological Reviews*. 22(1): 233 – 246.
- 13 Simpson EL. Comorbidity in atopic dermatitis. *Curr Dermatol Rep*. 2012;1:29-38.
- 14 Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998;139:846-850
- 15 Kimata H. Prevalence of suicidal ideation in patients with atopic dermatitis. *Suicide Life Threat Behav*. 2006;36:120-124.
- 16 Yarbrough KB, Neuhaus KJ, Simpson EL. The effects of treatment on itch in atopic dermatitis. *Dermatol Ther*. 2013;26:110-119.
- 17 Anderson RT, Rajagopalan R. Effects of allergic dermatosis on health-related quality of life. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001;1(4):309-315.