



REGENERON

Sanofi et Regeneron annoncent que l'utilisation du dupilumab avec des dermocorticoïdes a été supérieure au traitement par dermocorticoïdes seulement, dans le cadre d'un essai de phase 3 à long terme chez des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère inadéquatement contrôlée

- Ces données, de même que celles d'études de phase 3 antérieures, seront versées au dossier réglementaire du dupilumab qui sera soumis aux autorités de santé des États-Unis au 3^{ème} trimestre de 2016 -

Paris (France) et Tarrytown (New York) - Le 6 juin 2016 - [Sanofi](#) et Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (NASDAQ: REGN) annoncent aujourd'hui que l'étude de phase 3 d'une durée d'un an, dénommée LIBERTY AD CHRONOS et évaluant le médicament expérimental dupilumab, a atteint ses critères d'évaluation principaux et secondaires. Dans le cadre de cette étude, le dupilumab utilisé avec des dermocorticoïdes (ou corticoïdes topiques) a été comparé à des dermocorticoïdes seulement dans le traitement de patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère. Les patients inclus dans l'étude étaient inadéquatement contrôlés par des dermocorticoïdes avec ou sans inhibiteur topique de la calcineurine. Le traitement par dupilumab avec des dermocorticoïdes a significativement amélioré les indicateurs de la sévérité globale de la maladie après 16 et 52 semaines, comparativement au traitement par placebo et dermocorticoïdes.

« Il s'agit des premières données de phase 3 à long terme démontrant que le traitement par dupilumab avec des dermocorticoïdes est supérieur à un traitement par dermocorticoïdes seulement et ayant permis d'obtenir une efficacité soutenue, de même qu'une amélioration significative des indicateurs de la sévérité globale de la maladie, de la résolution des lésions cutanées, du prurit et de la qualité de vie après un an de traitement », a déclaré le docteur George D. Yancopoulos, Ph.D., Directeur Scientifique de Regeneron et Président de Regeneron Laboratories. « Même si les dermocorticoïdes constituent le traitement de référence de la dermatite atopique, il s'agit d'agents anti-inflammatoires non spécifiques, tandis que le dupilumab est un traitement ciblé qui bloque spécifiquement la voie de signalisation IL-4/IL-13. L'ensemble de nos données cliniques démontrent que cette voie est la cause principale de la dermatite atopique, de l'asthme et de la polypose nasosinusienne et nous continuons d'évaluer le potentiel de cette voie dans le traitement de ces maladies atopiques et allergiques. »

« Le dupilumab est un agent expérimental innovant, premier médicament d'une nouvelle classe d'immunothérapies, qui a démontré une efficacité significative et un profil de sécurité favorable dans le cadre de deux études pivots de phase 3 en monothérapie et aujourd'hui utilisé avec des dermocorticoïdes, dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère », a expliqué le Dr Elias Zerhouni, Président Monde de la R&D de Sanofi. « Ces données à un an confortent les résultats antérieurs obtenus dans le cadre d'une étude de 16 semaines et donnant à penser que le dupilumab agit sur l'activation aberrante de la voie IL-4/IL-13, ce qui a permis d'obtenir une efficacité significative, sans les effets secondaires associés aux traitements immunosuppresseurs. Nous allons poursuivre le développement du dupilumab dans le traitement des patients souffrant de dermatite atopique modérée à sévère inadéquatement contrôlée et prévoyons de soumettre une première demande d'approbation aux États-Unis au troisième trimestre de cette année. »



Les résultats correspondant au critère d'évaluation principal après 16 semaines de traitement ont été les suivants :

- 39 % des patients traités soit par dupilumab 300 mg une fois par semaine, soit par dupilumab 300 mg toutes les deux semaines, avec des dermocorticoïdes, ont obtenu une résolution complète ou pratiquement complète de leurs lésions cutanées (IGA 0 ou 1), contre 12 % des patients traités par placebo et dermocorticoïdes (valeur de p inférieure à 0,0001).
- 64 % des patients traités par dupilumab 300 mg une fois par semaine et dermocorticoïdes et 69 % des patients traités par dupilumab 300 mg toutes les deux semaines et des dermocorticoïdes, ont obtenu une amélioration de 75 % du score EASI (EASI-75), contre 23 % des patients traités par placebo et dermocorticoïdes (valeur de p inférieure à 0,0001).

Les résultats correspondant aux critères d'évaluation secondaires après 52 semaines ont été les suivants :

- 40 % des patients traités par dupilumab 300 mg une fois par semaine et dermocorticoïdes et 36 % des patients traités par dupilumab 300 mg toutes les deux semaines et dermocorticoïdes ont obtenu une résolution complète ou quasi complète de leurs lésions cutanées (IGA 0 ou 1), contre 12,5 % des patients traités par placebo et dermocorticoïdes (valeur de p inférieure à 0,0001).
- 64 % des patients traités par 300 mg de dupilumab une fois par semaine et dermocorticoïdes et 65 % des patients traités par dupilumab 300 mg toutes les deux semaines en association avec des dermocorticoïdes ont obtenu une amélioration de 75 % du score EASI (EASI-75), contre 22 % des patients traités par placebo et dermocorticoïdes (valeur de p inférieure à 0,0001).

Les patients des groupes dupilumab et dermocorticoïdes ont été moins susceptibles d'arrêter leur traitement que les patients du groupe placebo et dermocorticoïdes (15 % pour les deux groupes dupilumab ; 33 % pour le groupe placebo).

Le taux global d'événements indésirables a été comparable entre les groupes dupilumab et dermocorticoïdes (respectivement 83 % pour le groupe traité une fois par semaine et 88 % pour le groupe traité toutes les deux semaines) et le groupe placebo et dermocorticoïdes (84 %). Le taux d'événements indésirables graves a été comparable entre les groupes dupilumab et dermocorticoïdes (respectivement 3 et 4 %) et placebo et dermocorticoïdes (5 %). Les infections graves et (ou) sévères ont été numériquement supérieures dans le groupe placebo et dermocorticoïdes (1 % pour les groupes dupilumab et 2 % pour le groupe placebo). Les événements indésirables observés à un taux supérieur dans les groupes dupilumab ont inclus des réactions au site d'injection (20 et 16 % pour le dupilumab ; 9 % pour le placebo) et des conjonctivites (19 et 13 % pour le dupilumab ; 8 % pour le placebo) ; 22 % des patients traités par placebo et respectivement 23 % et 28 % des patients traités par dupilumab avaient rapporté des antécédents de conjonctivite allergique à l'inclusion dans l'étude.

Les résultats détaillés de l'étude CHRONOS, y compris les données d'efficacité et de sécurité à long terme, 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. S'il est approuvé, le dupilumab sera commercialisé par Regeneron et Sanofi Genzyme, l'entité mondiale Médecine de spécialités de Sanofi.

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 l'essai clinique LIBERTY CHRONOS



Au total, 740 adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère ont été inclus dans l'essai CHRONOS. Tous les patients étaient inadéquatement contrôlés par les médicaments topiques et ont été évalués au moyen de l'échelle IGA (*Investigator's Global Assessment*/Évaluation globale de l'investigateur) en 5 points, allant de 0 (aucune lésion) à 4 (sévere) ; un score initial 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. Tous les patients ont d'abord initié un traitement quotidien par dermocorticoïdes d'activité modérée, ou de faible activité sur les parties du corps où l'application de dermocorticoïdes d'activité modérée pouvait soulever des problèmes de sécurité. Ils ont ensuite été randomisés selon un schéma 3-1-3 dans les groupes de traitement suivants : dupilumab 300 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine (n=319), dupilumab 300 mg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines (n=106) ou placebo (n=315). Ce schéma a permis d'obtenir une puissance suffisante pour l'évaluation des critères d'efficacité dans les deux groupes traités par dupilumab et davantage de données de sécurité sur le schéma thérapeutique le plus fréquent. Aux États-Unis, le critère principal d'efficacité de l'étude était le pourcentage de patients ayant obtenu un score IGA de 0 ou 1 après 16 semaines. En Europe et au Japon, l'étude comportait un co-critère d'efficacité principal, à savoir le pourcentage de patients dont le score EASI s'était amélioré de 75 % (EASI-75) à la semaine 16. L'analyse principale avait été pré-spécifiée 52 semaines après la randomisation dans l'étude d'environ 85 % des patients.

A propos de la dermatite atopique

La dermatite atopique -- une forme sévère 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 systémique.³ 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} Dans la plupart des cas, la dermatite atopique se caractérise par un prurit (démangeaisons) et des lésions cutanées.^{9,10,11} Les démangeaisons intenses, excoriations et lésions cutanées associées à la maladie peuvent parfois provoquer des infections secondaires nécessitant des traitements supplémentaires. En outre, les manifestations physiques de la maladie peuvent être cause d'anxiété, de dépression et d'un sentiment d'isolement social.^{12,13,14,15,16} 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 contrôlés.⁷

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 est organisé en cinq entités globales : Diabète et Cardiovasculaire, Médecine générale et Marchés émergents, Sanofi Genzyme, Sanofi Pasteur et Meril. 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.

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 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 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

George Grofik
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/atopiceczema/. 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.