

## **REGENERON**

### **Le dupilumab a permis de réduire significativement le recours aux corticoïdes et les crises d'asthme, et d'améliorer la fonction respiratoire, dans une étude de phase 3 portant sur des personnes atteintes d'asthme sévère corticodépendant**

- \* Première étude consacrée à un agent biologique à démontrer des bénéfices dans une population de patients atteints d'asthme sévère corticodépendant, indépendamment de leurs taux d'éosinophiles sanguins ou d'autres biomarqueurs de type 2 au départ.
- \* Premier programme clinique pivot à démontrer le rôle homogène d'un agent biologique dans la réduction des crises d'asthme et l'amélioration de la fonction respiratoire auprès d'une vaste population de patients atteints d'asthme non contrôlé.

**Paris (France) et Tarrytown (New York) – Le 31 octobre 2017** – Sanofi et Regeneron Pharmaceuticals, Inc. annoncent aujourd'hui que l'étude expérimentale de phase 3 évaluant le dupilumab dans le traitement de l'asthme sévère corticodépendant de l'adulte et de l'adolescent a atteint son critère d'évaluation primaire et ses principaux critères d'évaluation secondaires.

S'agissant du critère d'évaluation primaire, à 24 semaines dans la population générale de l'étude, le dupilumab en association avec des traitements standards a permis de réduire significativement les prises de corticoïdes par voie orale prescrits en traitement d'entretien, à raison de 70 % en moyenne (réduction médiane de 100 %), contre 42 % (réduction médiane de 50 %) chez les patients traités par placebo ( $p < 0,0001$ ). D'après les analyses pré-spécifiées des données des patients dont le taux d'éosinophiles de départ était supérieur ou égal à 300 éléments par microlitre, l'ajout du dupilumab a permis de réduire significativement les prises de corticoïdes par voie orale de 80 % en moyenne (réduction médiane de 100 %), contre 43 % chez les patients traités par placebo (réduction médiane de 50 %), (valeur de  $p$  nominale = 0,0001).

À 24 semaines et en dépit d'un recours moindre aux corticoïdes par voie orale, les patients traités par dupilumab ont présenté 59 % et 71 % de crises d'asthme (exacerbations asthmatiques) de moins, respectivement

dans la population générale de l'étude ( $p < 0,0001$ ) et dans le groupe de patients dont le taux d'éosinophiles était supérieur ou égal à 300 éléments par microlitre. Toujours à 24 semaines et comparativement au placebo, le dupilumab a amélioré la fonction respiratoire, évaluée par le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), de l'ordre de 220 ml (15 %) dans la population générale de l'étude ( $p = 0,0007$ ) et de 320 ml (25 %) chez les patients dont le taux d'éosinophiles de départ était supérieur ou égal à 300 éléments par microlitre (valeur de  $p$  nominale = 0,0049).

*« Cette étude de phase 3 a montré que la plupart des patients atteints de la forme d'asthme la plus sévère pouvaient sensiblement réduire leur dépendance aux corticoïdes par voie orale et que la moitié d'entre eux s'en étaient complètement affranchis -- sachant que la prise de corticoïdes au long cours est déconseillée et peut comporter des risques de sécurité significatifs et potentiellement irréversibles. Il est également important de noter qu'en dépit d'une réduction des prises de corticoïdes par voie orale, le dupilumab a été associé à une amélioration de la fonction respiratoire. Il s'agit de la troisième étude qui démontre que le dupilumab permet de réduire les crises d'asthme et d'améliorer la fonction respiratoire dans une vaste population de patients atteints d'asthme non contrôlé – cet effet a été plus marqué chez les patients dont les taux de marqueurs d'une inflammation allergique de type 2 étaient élevés, comme des taux d'éosinophiles supérieurs à 300 », a précisé le docteur George D. Yancopoulos, Ph.D., Président et Directeur Scientifique de Regeneron. « Le dupilumab bloque la voie IL-4/IL-13, qui est de plus en plus considérée comme un facteur central de l'inflammation allergique de type 2. Nous sommes bien décidés à poursuivre l'étude du dupilumab dans d'autres maladies inflammatoires de type 2 comme l'œsophagite à éosinophiles, la polypose nasale, la dermatite atopique de l'enfant et les allergies alimentaires. »*

*« Cette étude de phase 3 a inclus des patients atteints d'asthme sévère corticodépendant, indépendamment de leurs taux d'éosinophiles ou d'autres biomarqueurs au départ. Ses résultats ont montré une amélioration de la fonction respiratoire et une réduction du nombre d'exacerbations asthmatiques dans tous les sous-groupes de patients – ceux dont le taux d'éosinophiles de départ était supérieur à 300 ou 150 éléments par microlitre, comme ceux dont le taux d'éosinophiles était inférieur à 150 », a déclaré le docteur Elias Zerhouni, Président Monde de la R&D de Sanofi. « Il est remarquable que le dupilumab ait permis d'obtenir une amélioration homogène de la fonction respiratoire dans toutes les catégories de patients recrutés dans ce programme pivot consacré au traitement de l'asthme. Cet aspect revêt une importance capitale*

*pour les patients atteints d'asthme sévère confrontés à la détérioration de leur fonction respiratoire quotidienne. »*

Le profil de sécurité et de tolérance du dupilumab dans le cadre de cette étude a été cohérent avec celui des études antérieures. Les réactions au point d'injection ont été plus fréquentes parmi les patients traités par dupilumab (9 % pour le dupilumab contre 4 % pour le placebo). Cette observation vaut également pour la hausse des taux d'éosinophiles (14 % chez les patients traités par dupilumab contre 1 % chez ceux traités par placebo) ; cette hausse a été légère dans la plupart des cas et s'est résorbée chez la majorité des patients. Les taux globaux d'événements indésirables, y compris les infections, les conjonctivites et les cas d'herpès, ont été comparables entre les groupes dupilumab et placebo.

Les patients souffrant d'asthme sévère chronique présentent une détérioration importante de leur fonction respiratoire – de l'ordre de 52 % des valeurs prévues normales au départ pour les patients inclus dans cette étude – avec des répercussions sur leur capacité à respirer normalement et un risque d'exacerbations fréquentes exigeant des traitements aigus. Ces problèmes se manifestent même chez les patients sous traitement symptomatique par corticoïdes oraux.

Dans l'étude de phase 3 dénommée LIBERTY ASTHMA VENTURE, les résultats à 24 semaines applicables aux critères d'évaluation secondaires ont été les suivants :

- Dans la population générale de l'étude, 80 % des patients traités par dupilumab ont pu réduire leur dose de corticoïdes par voie orale d'au moins de moitié, sans compromettre le contrôle général de leurs symptômes d'asthme, contre 50 % des patients traités par placebo ( $p < 0,0001$ ). Chez les patients dont le taux d'éosinophiles était supérieur ou égal à 300 éléments par microlitre (taux élevé), le dupilumab a permis de réduire d'au moins de moitié la dose de corticoïdes chez 88 % des patients, comparativement à 52 % chez ceux traités par placebo (valeur de  $p$  nominale = 0,0011).
- Dans la population générale de l'étude, 69 % des patients traités par dupilumab ont réduit leur dose de corticoïdes par voie orale pour la ramener à moins de 5 mg par jour, tout en maintenant le contrôle sur leurs symptômes d'asthme, contre 33 % des patients traités par placebo ( $p < 0,0001$ ) ; dans le groupe dont le taux d'éosinophiles était élevé, 84 % des patients traités par dupilumab ont réduit leur dose de corticoïdes, pour la ramener à moins de 5 mg par jour, contre 40 % des patients traités par placebo (valeur de  $p$  nominale = 0,0002).

*« L'asthme sévère non contrôlé peut entraîner une dépendance aux corticoïdes par voie orale. L'exposition aux corticoïdes systémiques, quant à elle, peut provoquer des effets indésirables*

*graves à court et à long terme, comme une prise de poids, un diabète, de l'ostéoporose, un glaucome, de l'anxiété, une dépression, des maladies cardiovasculaires et une immunosuppression », a déclaré le professeur Mario Castro, M.D., MPH, FCCP, de la faculté de médecine de l'Université Washington à St. Louis. « Il existe un besoin urgent en nouvelles thérapeutiques permettant de diminuer ou de supprimer le recours systématique aux corticoïdes par voie orale, de réduire les crises d'asthme sévères et d'améliorer la fonction respiratoire dans cette population de patients difficiles à traiter. »*

L'étude VENTURE a inclus 210 patients (103 dans le groupe dupilumab et 107 dans le groupe placebo) atteints d'asthme sévère sous traitement d'entretien par corticoïdes oraux pendant les six mois précédant leur inclusion dans l'étude. Les corticoïdes oraux prescrits dans le cadre de l'étude étaient de la prednisone ou de la prednisolone. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1 pour 1 et traités soit par dupilumab (300 mg toutes les deux semaines après une dose de charge de 600 mg), soit par placebo. Le taux médian d'éosinophiles de départ des patients inclus dans l'étude s'établissait à 260 éosinophiles par microlitre.

Les résultats détaillés de cette étude feront l'objet d'une communication dans le cadre d'un prochain congrès médical. VENTURE est le troisième essai du programme clinique pivot consacré au dupilumab dans le traitement de l'asthme persistant non contrôlé. Il fait suite à [l'étude de phase 3 QUEST](#) et à [une étude pivot de phase 2b](#). Sanofi et Regeneron prévoient de soumettre une demande supplémentaire de licence de produit biologique (sBLA pour *Supplemental Biologics License Application*) à la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis d'ici à la fin de l'année. Le programme de développement clinique LIBERTY ASTHMA comporte également l'étude TRAVERSE, une étude de prolongation visant à évaluer la sécurité à long terme du dupilumab. L'utilisation potentielle du dupilumab dans le traitement de l'asthme fait encore l'objet d'un développement clinique et aucun organisme de réglementation n'a encore évalué complètement ses profils de sécurité et d'efficacité dans cette indication.

En mars 2017, la FDA a approuvé Dupixent® (dupilumab) aux États-Unis dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte inadéquatement contrôlée par des traitements topiques soumis à prescription médicale. La Commission européenne (CE) a également accordé une autorisation de mise sur le marché à Dupixent en septembre 2017 dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte candidat à un traitement systémique.

### **À propos de l'asthme persistant non contrôlé**

Les personnes souffrant d'asthme persistant non contrôlé présentent souvent une détérioration de leur fonction respiratoire et des crises sévères (exacerbations asthmatiques) pouvant nécessiter des consultations aux urgences ou des hospitalisations. Malgré les traitements existants, il est nécessaire de développer de nouveaux médicaments offrant un contrôle global de la maladie et permettant en particulier de préserver la fonction respiratoire et de réduire les exacerbations. L'asthme persistant non contrôlé est souvent associé à d'autres maladies inflammatoires de type 2 comme la dermatite atopique, la polypose naso-sinusienne, la rhinite allergique, l'œsophagite à éosinophiles et les allergies alimentaires. Ces maladies se caractérisent par le déséquilibre ou l'hyperactivité de certaines cellules immunitaires (dont les éosinophiles) et protéines de signalisation connues sous le nom d'interleukines. Deux d'entre elles sont l'interleukine 4 (IL-4) et l'interleukine 13 (IL-13), qui jouent un rôle central dans l'inflammation de type 2.

### **À propos du dupilumab**

Le dupilumab est un anticorps monoclonal humain conçu pour inhiber simultanément la signalisation hyperactive de deux cytokines, IL-4 et IL-13. Sanofi et Regeneron consacrent un large éventail de programmes de développement clinique au dupilumab et l'étudient dans le traitement de maladies caractérisées par une inflammation de type 2, comme la dermatite atopique de l'enfant (phase 3) la polypose naso-sinusienne (phase 3) et l'œsophagite à éosinophiles (phase 2). Ces indications potentielles sont encore au stade expérimental et aucun organisme de réglementation n'a encore évalué les profils de sécurité et d'efficacité du dupilumab dans ces indications. Le dupilumab est développé conjointement par Sanofi et Regeneron dans la cadre d'un accord de collaboration global.

Pour plus d'informations sur les essais cliniques consacrés au dupilumab, prière de consulter le site [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

### **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.

## À propos de Regeneron Pharmaceuticals, Inc

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 et dirigée pendant près de 30 ans par des médecins-chercheurs, l'entreprise possède la capacité unique de transformer ses recherches en médicaments, dont six ont été approuvés par la FDA. Plus de douze produits-candidats issus de ses activités de recherche interne sont en développement dans ses laboratoires. Ses médicaments et son portefeuille de développement sont destinés au traitement de maladies oculaires et cardiovasculaires, de maladies allergiques et inflammatoires, de la douleur, du cancer, de maladies infectieuses 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 incluant VelociGene<sup>®</sup> et VelocImmune<sup>®</sup>, 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 sur Twitter.

### Relations Presse Sanofi

Ashleigh Koss  
Tél. : +1 908-981-8745  
[Ashleigh.koss@sanofi.com](mailto:Ashleigh.koss@sanofi.com)

### Relations Investisseurs Sanofi

George Grofik  
Tél. : +33 (0)1 53 77 45 45  
[ir@sanofi.com](mailto:ir@sanofi.com)

### Relations Presse Regeneron

Arleen Goldenberg  
Tél. : +1 914-260-8788  
[arleen.goldenberg@regeneron.com](mailto:arleen.goldenberg@regeneron.com)

### Relations Investisseurs Regeneron

Manisha Narasimhan, Ph.D.  
Tél. : +1 914- 847-5126  
[Manisha.narasimhan@regeneron.com](mailto:Manisha.narasimhan@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, l'absence de garantie que ce produit sera 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, la volatilité des conditions économiques, ainsi que les risques 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 2016 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 2016 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 contient des déclarations prospectives qui comportent des risques et incertitudes liés à des événements futurs et aux résultats futurs de Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (« Regeneron » ou la « Société »). Les événements ou résultats avérés pourront différer significativement de ceux décrits dans ces déclarations prospectives. Les termes « s'attendre à », « anticiper », « avoir l'intention de », « planifier », « croire », « rechercher à » ou « estimer », des variantes de ces mots ou d'autres expressions similaires, sont utilisés pour identifier de telles déclarations prospectives, même si toutes les déclarations prospectives ne contiennent pas ces termes explicites. Elles concernent, entre autres, un certain nombre de risques et incertitudes au nombre desquels figurent les risques liés à la nature, aux délais, au succès et aux applications thérapeutiques possibles des produits et produits-candidats de Regeneron, de ses programmes de développement précliniques et cliniques en cours ou prévus, y compris mais non exclusivement ceux applicables à Dupixent<sup>®</sup> (dupilumab), solution injectable ; à la probabilité, au délai et à l'étendue d'une éventuelle approbation réglementaire et du lancement commercial des produits-candidats à un stade avancé de développement et de nouvelles indications pour les produits déjà commercialisés, comme Dupixent dans le traitement de l'asthme sévère corticodépendant, ainsi que dans d'autres indications éventuelles ; à la probabilité de réplication des résultats des programmes de recherche et développement menés par Regeneron ou ses collaborateurs dans le cadre d'études ultérieures et à la probabilité qu'ils débouchent sur d'autres indications potentielles ; aux questions de sécurité imprévues résultant de l'administration de produits et produits-candidats chez les patients, y compris mais non exclusivement Dupixent et aux questions d'une éventuelle responsabilité en la matière ; aux complications ou effets secondaires graves liés à l'utilisation des produits et produits-candidats de Regeneron (comme Dupixent) dans le cadre d'essais cliniques ; aux décisions en matière de prise en charge et de remboursement par des organismes tiers, y compris Medicare et Medicaid et les organismes de gestion des assurances médicaments ; aux obligations réglementaires et mesures de contrôle en vigueur pouvant avoir un effet sur les produits commercialisés de Regeneron, ses programmes de recherche et cliniques et ses activités, y compris en ce qui concerne le recrutement des patients, la réalisation des études et l'atteinte des critères d'évaluations pertinents des études post-approbation ; aux décisions des autorités gouvernementales réglementaires et administratives qui peuvent retarder ou restreindre la capacité de Regeneron de continuer à développer ou à commercialiser ses produits et produits-candidats, comme Dupixent ; 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) sur le succès commercial des produits et produits-candidats de Regeneron ; à l'aptitude de Regeneron de fabriquer de multiples produits et produits-candidats et de gérer ses chaînes d'approvisionnement ; aux dépenses imprévues, aux coûts associés au développement, à la production et à la commercialisation des 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 Sanofi, Bayer et Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (ou leurs filiales respectives, le cas échéant), soient annulés ou résiliés faute de succès commercial et aux risques associés à la propriété intellectuelle d'autres parties, aux litiges et futurs litiges, y compris mais pas exclusivement au litige en contrefaçon de brevet concernant Praluent<sup>®</sup> (alirocumab) solution injectable, à l'issue définitive de ce procès et à l'impact de tout ce qui précède sur les activités de Regeneron, ses orientations, ses résultats d'exploitation et sa situation financière. 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 2016 et le formulaire 10-Q pour le trimestre clos le 30 juin 2017. 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>).