



REGENERON

Sanofi et Regeneron annoncent la publication de résultats positifs de phase 2a concernant le dupilumab dans le traitement de l'asthme dans le *New England Journal of Medicine*

- Une étude de phase 2a de l'inhibiteur IL-4R alpha dupilumab a démontré une réduction de 87 % du risque d'exacerbation de l'asthme chez des patients souffrant d'asthme modéré à sévère présentant un taux élevé d'éosinophiles -

Paris, France et Tarrytown, New York - Le 21 mai 2013 - Sanofi (EURONEXT : SAN et NYSE : SNY) et Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (NASDAQ : REGN) annoncent aujourd'hui que le *New England Journal of Medicine* a publié en ligne les résultats positifs d'une étude de phase 2a de dupilumab (SAR231893/REGN668) dans le traitement de patients atteints d'asthme allergique modéré à sévère. Le dupilumab est un anticorps monoclonal expérimental ciblant la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine 4 (IL-4R alpha) qui module la signalisation d'IL-4 et IL-13, vecteurs de la réponse immunitaire via les lymphocytes T auxiliaires ou « lymphocytes T helper » de type 2 (Th2). Les résultats de cette étude seront également présentés aujourd'hui lors d'une session scientifique consacrée aux essais cliniques au Congrès international 2013 de l'American Thoracic Society.

L'étude, qui a permis d'établir la preuve de concept pour le dupilumab, a recruté 104 patients atteints d'asthme modéré à sévère non contrôlés par des corticoïdes inhalés et des bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA), et présentant dans leur sang ou leurs crachats un taux élevé d'éosinophiles (cellules immunitaires utilisées comme marqueurs de la réponse immunitaire Th2 dans le cadre de cette étude).

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'effet du dupilumab à une dose hebdomadaire de 300 milligrammes (mg) administrée par voie sous-cutanée, pendant 12 semaines. Les patients ont été traités par dupilumab (n=52) ou par placebo (n=52) en plus de leur traitement par corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA) pendant les quatre premières semaines de l'étude. Les patients ont arrêté leur traitement par LABA à la semaine 4 et ont été progressivement sevrés de leurs corticoïdes inhalés entre les semaines 6 et 9. Les patients ont été traités pendant 12 semaines ou jusqu'à ce qu'ils aient une crise d'asthme (le critère d'évaluation principal de l'étude) correspondant aux critères définis dans le protocole de l'étude. Vingt-trois (23) patients (44,2 %) traités par placebo ont présenté une crise d'asthme, contre trois patients (5,8 %) traités par dupilumab, soit une réduction de 87 % de l'incidence des crises d'asthme dans le groupe dupilumab par rapport au groupe placebo ($p < 0,0001$).

Des améliorations cliniquement perceptibles et statistiquement significatives ont été observées pour les paramètres de la fonction respiratoire et du contrôle de l'asthme, comme le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS ; différence par rapport aux valeurs de départ à la semaine 12 entre le dupilumab et le placebo de 0,27 l, $p < 0,001$).

Les événements indésirables liés au traitement ont été rapportés dans les mêmes proportions par les patients des deux groupes (76,9 % pour le placebo ; 80,8 % pour dupilumab). Les événements indésirables ont été généralement non spécifiques et d'intensité légère à modérée. Les événements



indésirables les plus fréquents dans les groupes placebo et dupilumab étaient les réactions au point d'injection (9,6 % et 28,8 %), les rhinopharyngites (3,8 % et 13,5 %), les infections des voies respiratoires supérieures (17,3 % et 13,5 %), les maux de tête (5,8 % et 11,5 %) et les nausées (1,9 % et 7,7 %).

« Malgré les traitements existants, un nombre significatif de patients atteints d'asthme allergique modéré à sévère persistant n'est pas contrôlé de manière optimale, ce qui les expose à un risque de mauvais résultat clinique. Ces patients contribuent largement au fardeau économique associé à l'asthme », a déclaré le docteur Sally Wenzel, professeur de médecine, directrice de l'Institut de l'asthme à l'Université de Pittsburgh et investigateur principal de l'étude. « Ces données encourageantes confirment le rôle potentiel de l'inhibition IL-4/IL-13 chez un important sous-groupe de patients asthmatiques et justifient la poursuite des investigations cliniques. »

« Ces résultats positifs de phase 2 sont très encourageants. Le dupilumab est le premier anticorps monoclonal ayant démontré une activité cliniquement perceptible en inhibant la sous-unité IL-4R alpha et, partant, la voie de signalisation IL-4 et IL-13. Ces cytokines, vecteurs de la réponse immunitaire Th2, sont directement mises en cause dans la pathogenèse de l'asthme. Le dupilumab a significativement réduit les crises et les symptômes quotidiens dans le cadre de cette étude et amélioré la fonction respiratoire des patients », a déclaré le Docteur Gianluca Pirozzi, Ph. D., Chef de projet Global, Dupilumab, Sanofi. « Nous sommes impatients de poursuivre le développement clinique du dupilumab. »

Ces données seront présentées par le Dr Sally Wenzel ce matin au Congrès international 2013 de l'American Thoracic Society lors d'une présentation intitulée « Efficacité et tolérance de SAR231893/REGN668 chez des patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère présentant des taux élevés d'éosinophiles ».

A propos de la voie IL-4R et IL-4/IL-13

La dermatite atopique et certaines catégories d'asthme sont caractérisées par l'induction d'un type spécifique de réponse immunitaire modulée par un sous-ensemble de cellules immunitaires appelées lymphocytes T auxiliaires - « lymphocytes T helper » - de type 2 ou Th2. IL-4 et IL-13 sont des cytokines essentielles nécessaires à l'instauration et au maintien de cette réponse immunitaire Th2. La signalisation d'IL-4 et d'IL-13 fait intervenir deux récepteurs IL-4 différents (Type I et II) qui contiennent tous deux une sous-unité commune, IL-4R alpha.

A propos du dupilumab (SAR231893/REGN668)

Le dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé dirigé contre IL-4R alpha administré par injection sous-cutanée. En inhibant IL-4R alpha, le dupilumab module la signalisation à la fois d'IL-4 et d'IL-13, vecteurs de la réponse immunitaire Th2. Le dupilumab a été élaboré grâce à la technologie avant-gardiste VelocImmune® de Regeneron et est codéveloppé avec Sanofi. Le dupilumab est actuellement étudié dans le traitement de la dermatite atopique et de l'asthme.

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. Pour la plupart des patients atteints d'asthme, les traitements actuellement disponibles permettent de contrôler la maladie. Toutefois, 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. L'asthme modéré à sévère est considéré comme une maladie hétérogène ; la voie inflammatoire Th2 semble jouer un rôle dans la pathogenèse de la maladie chez environ 50 % de ces patients. 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 est un leader mondial intégré de la santé qui 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 (NYSE: SNY).

A propos de Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Regeneron 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, l'oncologie, la polyarthrite rhumatoïde, l'asthme et la dermatite atopique. Pour plus d'informations sur Regeneron, voir le site : www.regeneron.com.

Sanofi - Déclarations prospectives

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 2012 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 2012 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.

Regeneron - Déclarations prospectives

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 sarilumab, 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 2012 et le formulaire 10-Q pour le trimestre clos le 31 mars 2013. 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

Marisol Péron

Tél: +33 (0) 1 53 77 45 02

Mobile: +33 (0) 6 08 18 94 78

E-mail: marisol.peron@sanofi.com

Relations Investisseurs

Sébastien Martel

Tél: +33 (0)1 53 77 45 45

E-mail: IR@sanofi.com

Regeneron:

Relations Presse

Peter Dworkin

Tél: 1 (914) 847-7640

peter.dworkin@regeneron.com

Relations Investisseurs

Manisha Narasimhan, Ph.D.

Tél: 1 (914) 847-5126

manisha.narasimhan@regeneron.com