

Un deuxième essai de phase III consacré à Dupixent® (dupilumab) dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles a permis d'obtenir des améliorations significatives des signes cliniques et souligne le rôle de l'inflammation de type 2 dans cette maladie complexe

- * Dupixent 300 mg un fois par semaine a permis d'améliorer significativement la déglutition et de réduire le nombre d'éosinophiles dans l'œsophage, comparativement au placebo, confortant les résultats positifs du premier essai de phase III dans cette indication.
- * Dupixent est le premier et le seul médicament biologique ayant permis d'obtenir des résultats de phase III positifs, cliniquement significatifs, dans cette indication.
- * Les données continuent de conforter le profil de tolérance bien établi de Dupixent.
- * Soumissions réglementaires prévues en 2022.

PARIS et TARRYTOWN (New York) – Le 25 octobre 2021 – Un deuxième essai de phase III évaluant l'utilisation expérimentale de Dupixent® (dupilumab) 300 mg une fois par semaine chez des patients de 12 ans et plus présentant une œsophagite à éosinophiles a atteint ses co-critères d'évaluation principaux et permis d'observer des améliorations significatives des manifestations cliniques (Questionnaire sur les symptômes de dysphagie) et des mesures histologiques de la maladie, comparativement à un placebo. L'œsophagite à éosinophiles est une maladie inflammatoire de type 2, chronique et évolutive, qui altère l'œsophage et provoque des troubles de la déglutition. En septembre 2020, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a accordé la désignation de « médicament innovant » (*Breakthrough Therapy*) à Dupixent dans cette indication, chez les patients de 12 ans et plus.

Les résultats de la prolongation de la période de traitement actif (jusqu'à 52 semaines) d'un essai de phase III consacré à Dupixent 300 mg une fois par semaine pendant 24 semaines, dont les résultats ont été [rapportés](#) antérieurement, ont été récemment [présentés](#) dans le cadre de l'édition virtuelle 2021 de la Semaine européenne de gastroentérologie. La soumission des données du programme d'essais cliniques aux autorités réglementaires est prévue pour 2022.

« Le traitement standard actuellement proposé aux personnes souffrant d'œsophagite à éosinophiles ne procure le plus souvent qu'un soulagement symptomatique limité. Peu d'efforts ont été engagés en vue de développer un traitement ciblant une des causes sous-jacentes de la maladie, tant et si bien que

le besoin médical non pourvu est considérable », a souligné le docteur Naimish Patel, Responsable Monde, Développement – Immunologie et Inflammation de Sanofi. « Le fait que Dupixent, qui cible les interleukines 4 et 13, ait permis de réduire l'inflammation de l'œsophage et d'améliorer significativement la déglutition des patients à raison d'une dose par semaine, est très encourageant. Nous sommes déterminés à poursuivre l'étude du rôle potentiel de Dupixent sur l'inflammation de type 2 sous-jacente pouvant être à l'origine de l'œsophagite à éosinophiles. »

L'œsophagite à éosinophiles altère l'œsophage et son fonctionnement et peut parfois transformer le simple fait de manger ou de boire de l'eau, ne serait-ce qu'en petites quantités, en expérience douloureuse accompagnée de la crainte de s'étouffer. Les personnes qui en souffrent vivent dans l'anxiété et la frustration de devoir constamment modifier la liste des aliments déclencheurs à éviter. La dilatation de l'œsophage, souvent pratiquée pour remédier à sa sténose, est souvent douloureuse. Dans les cas les plus sévères, une sonde d'alimentation est la seule option permettant de garantir des apports caloriques suffisants et la prise de poids. L'œsophagite à éosinophiles détériore souvent la qualité de vie et augmente le risque de dépression, surtout chez les personnes qui avancent en âge. Aux États-Unis, cette maladie concerne environ 160 000 personnes sous traitement, dont approximativement 48 000 ont connu de multiples échecs thérapeutiques.

« Cet essai donne à voir combien cette maladie peut être éprouvante, sachant que plus des deux-tiers des patients recrutés avaient subi des dilatations endoscopiques qui peuvent soulager temporairement les symptômes mais comportent un risque de rupture de l'œsophage », a ajouté le docteur George D. Yancopoulos, Ph.D., Président et Directeur scientifique de Regeneron. « Dupixent, qui bloque les voies des interleukines 4 et 13, a permis d'obtenir des résultats convaincants dans le traitement de diverses maladies présentant d'importants besoins médicaux non pourvus. De fait, les données positives de phase III que nous avons obtenues dans le traitement de six maladies différentes confirment notre hypothèse initiale selon laquelle les interleukines 4 et 13 sont les principaux facteurs de l'inflammation allergique ou de type 2 et de la maladie – que celle-ci se manifeste dans les voies digestives, comme l'œsophagite à éosinophiles, dans les voies respiratoires, comme l'asthme ou la polypose naso-sinusienne, ou encore sur la peau, comme la dermatite atopique, l'urticaire chronique spontanée ou le prurigo nodulaire. »

Dans le cadre de cet essai, 80 patients ont été inclus dans le groupe Dupixent 300 mg une fois par semaine et 79 dans le groupe placebo. Les co-critères d'évaluation, à la semaine 24, étaient les variations du score DSQ (*Dysphagia Symptom Questionnaire* – score de dysphagie) – une mesure des difficultés à avaler rapportées par les patients – et la proportion de patients dont les numérations maximales d'éosinophiles intra-épithéliaux étaient inférieures ou égales à 6 éosinophiles (eos) par champs de haute puissance (hpf).

Les patients traités par Dupixent 300 mg une fois par semaine ont présenté les résultats suivants entre l'inclusion et la 24^e semaine de traitement, comparativement à ceux traités par placebo :

- Réduction de 64 % des symptômes de la maladie contre 41 % pour les patients traités par placebo ($p=0,0008$). Le score des patients traités par Dupixent s'est amélioré de 23,78 points sur l'échelle DSQ (allant de 0 à 84), comparativement à une amélioration de 13,86 points pour les patients traités par placebo ($p<0,0001$) ; les scores DSQ de départ étaient de l'ordre de respectivement 38 et 36 points.
- Près de 10 fois plus de patients traités par Dupixent ont présenté une rémission histologique : 59 % des patients ont présenté une rémission histologique, contre 6% des patients traités par placebo ($p<0,0001$). Cette mesure correspondait à la proportion de patients dont les numérations maximales d'éosinophiles intra-épithéliaux étaient inférieures ou égales à 6 éosinophiles (eos) par champs de haute puissance (hpf) ; les numérations maximales moyennes de départ s'établissaient à respectivement 89 et 84 eos/hpf.

Les résultats détaillés de cet essai seront présentés dans le cadre d'un prochain congrès médical.

Globalement, les résultats de l'essai en termes de tolérance concordent avec le profil de tolérance connu de Dupixent dans ses indications approuvées. Au cours de la période de traitement de 24 semaines, les taux globaux d'événements indésirables se sont établis à 84 % (67/80) pour Dupixent 300 mg une fois par semaine et à 71 % (55/78) pour le placebo. Les événements indésirables les plus fréquemment observés (≥ 5 %) avec Dupixent ont été les réactions au site d'injection (38 % [30/80] pour Dupixent, 33 % [26/78] pour le placebo), la fièvre (6 % [5/80] pour Dupixent, 1 % [1/78] pour le placebo), la sinusite (5 % [4/80] pour Dupixent, 0 % [0/78] pour le placebo), la COVID-19 (5 % [4/80] pour Dupixent, 0 % [0/78] pour le placebo) et l'hypertension artérielle (5 % [4/80] pour Dupixent, 1 % [1/78] pour le placebo). Aucun déséquilibre n'a été observé dans les taux d'arrêt prématuré du traitement pour cause d'événements indésirables entre les groupes Dupixent [3 % (2/80)] et placebo [3 % (2/78)].

En 2017, Dupixent a obtenu le statut de médicament orphelin de la FDA dans le traitement potentiel de l'œsophagite à éosinophiles. L'utilisation potentielle de Dupixent dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles est encore au stade du développement clinique. Aucun organisme de réglementation n'a encore évalué ses profils de sécurité et d'efficacité dans cette indication.

À propos de l'essai de Dupixent dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles

L'essai de phase III, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, a évalué l'efficacité et la sécurité de Dupixent chez des adolescents et des adultes atteints d'œsophagite à éosinophiles. La deuxième partie de l'essai (Partie B) a inclus 240 patients de plus de 12 ans atteints d'œsophagite à éosinophiles, confirmée par des mesures histologiques et les symptômes rapportés par les patients eux-mêmes. Ce deuxième essai confirmatoire a évalué Dupixent 300 mg une fois par semaine ou toutes les deux semaines, comparativement à un placebo pendant 24 semaines, et a succédé au premier essai de phase III (Partie A) ayant évalué Dupixent 300 mg une fois par semaine comparativement à un placebo.

Le programme d'essais cliniques se poursuit et les patients des premier et deuxième essais continuent le traitement pendant 28 semaines (partie C). Les résultats complets de cet essai seront disponibles en 2022.

À propos de Dupixent

Dupixent est un anticorps monoclonal entièrement humain qui inhibe la signalisation de l'interleukine 4 (IL-4) et de l'interleukine 13 (IL-13). Dupixent n'est pas un médicament immunosuppresseur. Les interleukines 4 et 13 interviennent dans l'inflammation de type 2 qui joue un rôle central dans la dermatite atopique, l'asthme et la polypose naso-sinusienne.

Dupixent est approuvé aux États-Unis, en Europe, au Japon et dans d'autres pays pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de certaines catégories de patients, ainsi que pour le traitement de l'asthme ou de la polypose naso-sinusienne de patients d'âge différent. Dupixent est approuvé dans une ou plusieurs de ces indications dans plus de 60 pays. Plus de 300 000 patients dans le monde ont été traités par ce médicament.

Programme de développement du dupilumab

Le dupilumab est développé conjointement par Sanofi et Regeneron dans le cadre d'un accord de collaboration global. À ce jour, Dupixent a été étudié chez plus de 10 000 patients dans le cadre de 60 essais cliniques consacrés au traitement de diverses maladies chroniques portant une signature inflammatoire de type 2.

Sanofi et Regeneron consacrent plusieurs programmes de développement clinique au dupilumab et l'étudient dans le traitement de plusieurs maladies associées à une signature inflammatoire de type 2 ou à une signature allergique, la bronchopneumopathie chronique obstructive avec signature inflammatoire de type 2 (phase III), la dermatite atopique pédiatrique (6 mois à 5 ans, phase III), l'œsophagite à éosinophiles (phase III), la pemphigoïde bulleuse (phase III), le prurigo nodulaire (phase III), l'urticaire chronique spontanée (phase III), l'urticaire chronique au froid (phase III), la rhinosinusite chronique sans polypose nasale (phase III), la rhinosinusite fongique allergique (phase III), la rhinosinusite fongique allergique (phase III), l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (phase III) et l'allergie aux arachides (phase II). Ces indications potentielles du dupilumab sont expérimentales et aucun organisme de réglementation n'a encore pleinement évalué leurs profils de sécurité et d'efficacité. Le dupilumab est développé conjointement par Sanofi et Regeneron dans le cadre d'un accord de collaboration global.

À propos de Regeneron

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 il y a 30 ans et dirigée par des médecins-chercheurs, la capacité unique de l'entreprise à transformer ses recherches scientifiques en médicaments a donné lieu au développement de neuf médicaments, qui ont été approuvés par la FDA, et de plusieurs produits-candidats, pratiquement tous issus de ses activités de recherche interne. Ses médicaments et son portefeuille de développement sont conçus pour le soulagement de la douleur et pour

aider les patients souffrant de maladies oculaires, de maladies allergiques et inflammatoires, de cancer, de maladies cardiovasculaires et métaboliques, de maladies hématologiques et infectieuses et de maladies rares.

Regeneron accélère et améliore le processus de développement traditionnel des médicaments grâce à VelociSuite®, une suite unique de technologies dont fait partie VelocImmune®, qui fait appel à une souris humanisée unique pour le développement optimal d'anticorps entièrement humains et d'anticorps bispécifiques, 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 ou suivre @Regeneron sur Twitter.

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.

Relations médias Sanofi

Sally Bain
Tél. : +1 (781) 264-1091
Sally.Bain@sanofi.com

Relations médias Regeneron

Hannah Kwagh
Tél. : +1 914-847-6314
Hannah.Kwagh@regeneron.com

Relations Investisseurs Sanofi – Paris

Eva Schaefer-Jansen
Arnaud Delepine
Nathalie Pham

Relations Investisseurs Sanofi – Amérique du Nord

Felix Lauscher

Tél. : +33 (0)1 53 77 45 45
investor.relations@sanofi.com
<https://www.sanofi.com/en/investors/contact>

Relations Investisseurs Regeneron

Vesna Tasic
Tél. : +1 914-847-5443
Vesna.Tasic@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, le fait que ce produit pourrait ne pas rencontrer 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, l'instabilité des conditions économiques et de marché, l'impact que le COVID-19 aura sur Sanofi, ses clients, fournisseurs et partenaires et leur situation financière, ainsi que sur ses employés et sur l'économie mondiale. Tout impact significatif sur ces derniers pourrait négativement impacter Sanofi. La situation évolue rapidement et d'autres conséquences que nous ignorons pourraient apparaître et exacerber les risques précédemment identifiés. Ces risques et incertitudes incluent aussi 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 d'enregistrement universel 2020 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 2020 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 de presse contient des déclarations prospectives concernant des risques et des incertitudes liés à des événements futurs et à la performance future de Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (« Regeneron » ou la « Société »). Les événements ou résultats réels peuvent différer considérablement de ces informations prospectives. Des termes tels que « anticiper », « s'attendre à », « avoir l'intention », « planifier », « croire », « rechercher », « estimer », des variantes de ces termes et des expressions similaires ont pour but d'identifier ces déclarations prospectives, bien que toutes les déclarations prospectives ne contiennent pas ces termes explicites. Ces déclarations concernent, et ces risques et incertitudes incluent, entre autres, l'impact que le SARS-CoV-2 (le virus à l'origine de la pandémie de COVID-19) peut avoir sur les activités, les employés, les collaborateurs et les fournisseurs de Regeneron, ainsi que sur les autres tiers sur lesquels compte l'entreprise, sur l'aptitude de Regeneron et de ses collaborateurs à poursuivre la conduite des programmes de recherche et cliniques, sur la capacité de Regeneron à gérer sa chaîne d'approvisionnement, les ventes nettes des produits mis sur le marché ou commercialisés par Regeneron et (ou) ses collaborateurs (ci-après, les « produits de Regeneron »), et sur l'économie mondiale ; la nature, le calendrier, ainsi que le succès et les applications thérapeutiques possibles des produits et produits-candidats de Regeneron et des programmes de recherche et cliniques en cours ou prévus, y compris, sans limitation, ceux consacrés à Dupixent® (dupilumab) ; la probabilité, le moment et l'étendue d'une éventuelle approbation réglementaire et du lancement commercial des produits-candidats de Regeneron et de nouvelles indications pour ses produits, comme Dupixent pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles, de l'asthme pédiatrique, de la bronchopneumopathie chronique obstructive portant une signature inflammatoire de type 2, de la dermatite atopique pédiatrique, de la pemphigoïde bulleuse, du prurigo nodulaire, de l'urticaire chronique spontanée, de l'urticaire chronique au froid, de la rhinosinusite chronique sans polypose nasale, de la rhinosinusite fongique allergique, de l'allergie aux arachides et autres indications possibles ; l'incertitude de l'utilisation et de l'acceptation sur le marché et du succès commercial des produits et produits-candidats de Regeneron et l'impact des études (qu'elles soient conduites par Regeneron ou autres et qu'elles soient mandatées ou volontaires), en particulier celle dont il est question dans le présent communiqué de presse, sur l'approbation réglementaire prévue ou potentielle de tels produits et produits candidats ; la capacité des collaborateurs, fournisseurs ou autres tierces parties de Regeneron (le cas échéant) d'effectuer la fabrication, le remplissage, la finition, l'emballage, l'étiquetage, la distribution et d'autres étapes liées aux produits et produits-candidats de Regeneron ; la capacité de Regeneron à fabriquer et à gérer des chaînes d'approvisionnement pour plusieurs produits et produits-candidats ; les problèmes de sécurité résultant de l'administration des produits (comme Dupixent) et produits candidats de Regeneron chez des patients, y compris des complications graves ou des effets indésirables liés à l'utilisation des produits et produits-candidats de Regeneron dans le cadre d'essais cliniques ; les décisions des autorités réglementaires et administratives susceptibles de retarder ou de limiter la capacité de Regeneron à continuer de développer ou de commercialiser ses produits et ses produits-candidats, en particulier, mais pas exclusivement Dupixent ; les obligations réglementaires et la surveillance en cours ayant une incidence sur les produits et produits-candidats de Regeneron, les programmes de recherche et cliniques et les activités commerciales, y compris celles relatives à la vie privée des patients ; la disponibilité et l'étendue du remboursement des produits de Regeneron par les tiers payeurs, HMO, organismes de gestion des soins et régimes publics tels que Medicare et Medicaid ; les décisions en matière de prise en charge et de remboursement par ces tiers payeurs et les nouvelles politiques et procédures qu'ils sont susceptibles d'adopter ; la possibilité que des médicaments ou candidats-médicaments concurrents soient supérieurs aux produits et produits-candidats de Regeneron ou qu'ils présentent un meilleur profil coût-efficacité ; la mesure dans laquelle les résultats des programmes de recherche et développement menés par Regeneron ou ses collaborateurs peuvent être reproduits dans le cadre d'autres études et (ou) déboucher sur la conduite

d'essais cliniques, conduire à des applications thérapeutiques ou obtenir l'approbation des organismes réglementaires ; les dépenses imprévues ; les coûts de développement, de production et de vente de produits ; la capacité de Regeneron à respecter ses prévisions ou ses prévisions financières et à modifier les hypothèses sous-jacentes ; la possibilité que tout accord de licence, de collaboration ou de fourniture, y compris les accords de Regeneron avec Sanofi, Bayer et Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (ou leurs sociétés affiliées respectives, le cas échéant), soient annulés ou résiliés sans autre succès du produit ; et les risques liés à la propriété intellectuelle d'autres parties et aux litiges en cours ou futurs, y compris, sans limitation, les litiges en matière de brevets et autres procédures connexes relatifs à EYLEA® (aflibercept), solution injectable, à Dupixent® , à Praluent® (alirocumab) et à REGEN-COV™ (casirivimab et imdévimab), tout autre contentieux et toute autre procédure et enquête gouvernementale sur l'entreprise et (ou) ses activités, l'issue de toute procédure de ce type et l'impact que ce qui précède peut avoir sur les activités, les perspectives, les résultats d'exploitation et la situation financière de Regeneron. Une description plus complète de ces risques, ainsi que d'autres risques importants, figure dans les documents déposés par Regeneron auprès de la Securities and Exchange Commission des États-Unis, en particulier dans son Form 10-K pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 et dans le Form 10-Q pour le trimestre clos le 30 juin 2021. Toutes les déclarations prospectives sont fondées sur les convictions 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'assume aucune obligation de mise à jour (publique ou autre) des déclarations prospectives, y compris, notamment, des projections ou des prévisions financières, que ce soit à la suite de nouvelles informations, d'événements futurs ou autrement.

Regeneron utilise son site Web dédié aux relations avec les investisseurs et aux relations avec les médias 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 avec les médias (<http://newsroom.regeneron.com>) et sur son fil Twitter (<http://twitter.com/regeneron>).