

L'essai de Dupixent® (dupilumab) dans le traitement de l'œsophagite à éosinophile atteint les deux critères d'évaluation co-principaux

- * Dupixent a permis d'obtenir des améliorations cliniques et anatomiques significatives, y compris une amélioration de la dysphagie, dans le cadre de la partie A d'un essai pivot
- * Réduction de 69 % des symptômes sous Dupixent, contre 32 % sous placebo (p=0,0002)
- * Aucun médicament n'est encore approuvé par la FDA pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles, une maladie qui impacte la capacité des patients à s'alimenter

PARIS et TARRYTOWN (New York) – Le 22 mai 2020 – Sanofi et Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (NASDAQ: REGN) annoncent aujourd'hui les résultats positifs de la partie A de l'essai pivot de phase III évaluant Dupixent® (dupilumab) dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles chez des patients âgées de 12 ans et plus. L'essai a atteint ses deux principaux critères d'évaluation composites, de même que l'ensemble de ses critères d'évaluation secondaires. Dupixent est le premier et le seul médicament biologique ayant donné des résultats positifs cliniquement significatifs dans le cadre d'un essai de phase III menée auprès de cette population de patients. La partie B de l'essai est en cours et cherche à évaluer une posologie supplémentaire de Dupixent.

L'œsophagite à éosinophiles est une maladie chronique et progressive de l'œsophage médiée par une inflammation de type 2 qui altère de fonctionnement l'œsophage, provoquant des troubles de la déglutition. En l'absence de traitement, les symptômes et l'inflammation peuvent progresser et causer des lésions fonctionnelles et une fibrose de la paroi de l'œsophage. Cette maladie peut provoquer des impactions alimentaires nécessitant des consultations immédiates aux urgences. Près de la moitié des patients inclus dans l'essai avaient subi une dilatation œsophagienne et près des trois-quarts d'entre eux avaient déjà été traités par corticoïdes. Près de 160 000 patients aux États-Unis sont actuellement sous traitement, dont environ 50 000 ont échoué à plusieurs traitements. Il n'existe actuellement aucun traitement approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour cette maladie.

« L'œsophagite à éosinophiles peut être très invalidante et il n'existe aucune option thérapeutique approuvée pour y remédier. Elle se répercute sur la capacité à s'alimenter, cause des douleurs sévères et nécessite le plus souvent des consultations répétées aux urgences et des procédures médicales », a indiqué le docteur George D. Yancopoulos, Ph.D., co-fondateur, Président et Directeur

scientifique de Regeneron. « Ces données sont particulièrement impressionnantes car Dupixent a non seulement entraîné une réduction spectaculaire du taux d'éosinophiles dans l'œsophage, mais il a également amélioré tous les marqueurs cliniques et anatomiques de la maladie. On pensait auparavant que cette maladie était causée par les éosinophiles mais d'autres médicaments biologiques qui agissent sur les concentrations d'éosinophiles dans l'œsophage n'ont pas permis d'observer d'améliorations cliniques ou anatomiques consistantes. Les résultats obtenus avec Dupixent prouvent que l'œsophagite à éosinophiles est causée par plusieurs dimensions de l'inflammation de type 2 médiée par les interleukines 4 et 13. Il s'agit de la quatrième maladie atopique ou inflammatoire de type 2 contre laquelle Dupixent possède des données pivots démontrant une efficacité significative. »

« Ces données montrent que Dupixent a le potentiel de continuer à remédier aux lacunes thérapeutiques dans la prise en charge des maladies inflammatoires de type 2, qu'elles soient fréquentes comme l'asthme ou rares comme l'œsophagite à éosinophiles », a déclaré le docteur John Reed, Ph.D, Responsable Monde de la Recherche et Développement de Sanofi. « Pour la première fois dans le cadre d'un essai de phase III, les patients ont rapporté une amélioration de leur capacité à avaler. Ces données sont très encourageantes pour les patients atteints d'œsophagite à éosinophiles astreints à un strict régime alimentaire et parfois contraints de subir de multiples interventions en milieu hospitalier. »

La partie A de l'essai a inclus 81 patients (42 avec Dupixent et 39 avec placebo) âgés de plus de 12 ans atteints d'œsophagite à éosinophiles, confirmée par des mesures histologiques et les symptômes rapportés par les patients eux-mêmes. Les principaux critères composites d'évaluation étaient les variations du score DSQ (*Dysphagia Symptom Questionnaire* – score de dysphagie) – une mesure des difficultés à avaler rapportées par les patients – et de 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) – une mesure de l'inflammation œsophagienne –, entre l'inclusion dans l'étude et 24 semaines.

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 :

- Réduction de 69 % des symptômes de la maladie contre 32 % pour les patients traités par placebo (p=0.0002). Les symptômes étaient évalués au moyen de l'échelle DSQ; le score des patients traités par Dupixent s'est amélioré de 21,92 points, contre 9,60 points pour ceux traités par placebo, sur une échelle de 0 à 84 (p=0,0004), critère d'évaluation composite ; les score DSQ à l'inclusion s'établissaient en moyenne à 34 points.
- Réduction de 60% de leur numération éosinophile œsophagienne à un intervalle normal, contre 5% pour le placebo (p <0,0001), le critère d'évaluation co-primaire. Ce résultat correspond à la proportion de patients dont la numération maximale d'éosinophiles intra-épithéliaux était inférieure ou égale à 6 éosinophiles (eos) par champs de haute puissance (hpf), sachant que les valeurs moyennes à l'inclusion s'établissaient à 89 eos/hpf.

- Réduction de 39 % des anomalies endoscopiques, contre une détérioration de 0,6 % pour les patients traités par placebo, mesurées au moyen du score EoE-EREFS (score de référence endoscopique de l'œsophagite à éosinophiles) ; le score des patients sous Dupixent a diminué de 3,2 points, comparativement à une réduction de 0,3 point pour ceux traités par placebo ($p < 0,0001$).

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 86 % pour Dupixent et à 82 % pour le placebo. Les événements indésirables les plus fréquemment observés avec Dupixent ont été les réactions au site d'injection ($n=15$ pour Dupixent et $n=12$ pour le placebo) et les infections des voies respiratoires supérieures ($n=11$ pour Dupixent et $n=6$ pour le placebo). Il y a eu un arrêt de traitement dans le groupe Dupixent en raison d'une arthralgie.

Les résultats détaillés de cet essai seront présentés dans le cadre d'un prochain congrès médical. En 2017, Dupixent a obtenu le statut de médicament orphelin de la FDA dans le traitement potentiel de l'œsophagite à éosinophiles. Ce statut est conféré aux médicaments expérimentaux développés pour le traitement de maladies ou affections rares touchant moins de 200 000 personnes aux États-Unis. 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.

Dupixent est un anticorps monoclonal entièrement humain qui inhibe spécifiquement la signalisation de l'interleukine 4 (IL-4) et de l'interleukine 13 (IL-13). Les données des essais cliniques consacrés à Dupixent ont montré que les protéines IL-4 et IL-13 jouent un rôle central dans la dermatite atopique, l'asthme et la polypose nasosinusienne et l'œsophagite à éosinophiles.

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

L'essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo de phase III a évalué l'efficacité et la sécurité de Dupixent chez des adolescents et des adultes atteints d'œsophagite à éosinophiles. La partie A de l'essai a inclus 81 patients âgés de plus de 12 ans atteints d'œsophagite à éosinophiles, confirmée par des mesures histologiques et les symptômes rapportés par les patients eux-mêmes. Au total, 85 % des ces patients souffraient au moins une autre maladie atopique comme une rhinite allergique, une allergie alimentaire et l'asthme. Les patients ont reçu une injection sous-cutanée hebdomadaire de Dupixent 300 mg ou de placebo pendant une période de traitement de 24 semaines.

L'essai se poursuit et de nouveaux patients ont été inclus dans la partie B, tandis que les patients de la partie A poursuivent le traitement actif (sans placebo) pendant 28 semaines (partie C).

Programme de développement du dupilumab

En plus des indications actuellement approuvées, Sanofi et Regeneron consacrent plusieurs programmes de développement clinique au dupilumab et l'étudient dans le traitement de maladies médiées par une inflammation allergique ou de type 2, comme l'asthme pédiatrique et la dermatite atopique de l'enfant (6 à 11 ans ; phase III), la dermatite atopique pédiatrique (6 mois à 5 ans, phase II/III), la bronchopneumopathie chronique obstructive (phase III), la pemphigoïde bulleuse (phase III), le prurigo nodulaire (phase III), l'urticaire chronique spontanée (phase III) et les allergies alimentaires et environnementales (phase II). Ces indications potentielles du dupilumab sont expérimentales et aucun organisme de réglementation n'a encore évalué les profils de sécurité et d'efficacité dans ces indications. 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 médicament a donné lieu au développement de sept médicaments, qui ont été approuvés par la FDA, et de plusieurs produits-candidats, tous issus de ses activités de recherche interne. Ses médicaments et son portefeuille de développement sont conçus pour aider les patients souffrant de maladies oculaires, de maladies allergiques et inflammatoires, de cancer, de maladies cardiovasculaires et métaboliques, de maladies infectieuses, de douleurs 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.regneron.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.

Sanofi, Empowering Life, donner toute sa force à la vie

Relations Médias Sanofi

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

Relations Investisseurs Sanofi

Felix Lauscher
Tél.: +33 (0)1 53 77 45 45
ir@sanofi.com

Relations Médias Regeneron

Sharon Chen

Tel: + (914) 847-1546

Sharon.Chen@regeneron.com

Relations Investisseurs Regeneron

Mark Hudson

Tél: +1 (914) 847-3482

Mark.Hudson@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 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, le fait que les produits candidats s'ils sont approuvés pourraient ne pas rencontrer un succès commercial, l'approbation future et le succès commercial d'alternatives thérapeutiques, la capacité de Sanofi à saisir des opportunités de croissance externe et à finaliser les transactions y relatives, l'évolution des cours de change et des taux d'intérêt, l'instabilité des conditions économiques et de marché, des initiatives de maîtrise des coûts et leur évolution, 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 2019 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 2019 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 (y compris ceux dont il est question dans le présent communiqué de presse), sur la capacité de Regeneron à gérer sa chaîne d'approvisionnement, les ventes nettes des produits 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) chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans atteint de dermatite atopique modérée à sévère; l'incertitude 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) sur le succès commercial de tels produits et produits-candidats; la probabilité, le moment et l'étendue d'une éventuelle approbation réglementaire et du lancement commercial des produits-candidats et des nouvelles indications pour les produits de Regeneron, tels que le dupilumab pour le traitement de l'asthme pédiatrique, la dermatite atopique pédiatrique, l'œsophagite à éosinophiles, la bronchopneumopathie chronique obstructive, le pemphigoïde bulleuse, le prurigo nodulaire, l'urticaire chronique spontanée, les allergies alimentaires et environnementales et pour d'autres indications potentielles (ainsi qu'en association avec REGN3500); les problèmes de sécurité imprévus résultant de l'administration des produits et produits-candidats de Regeneron (comme Dupixent), 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; les obligations réglementaires et la surveillance en cours ayant une incidence sur les produits 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 (comme Dupixent) 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 ; la mesure dans laquelle les résultats des programmes de recherche et développement menés par Regeneron ou ses collaborateurs peuvent conduire à des essais cliniques et à des applications thérapeutiques ; la capacité de Regeneron à fabriquer et à gérer des chaînes d'approvisionnement pour plusieurs 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 ; 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 ou de collaboration, 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 relatives à Dupixent® et Praluent® (alirocumab), 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 2019 et dans son Form 10-Q pour le trimestre clos le 31 mars 2020. 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 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>).