
COMMUNIQUÉ DE PRESSE

GENFIT : Les résultats de l'essai pivot de Phase III ELATIVE® d'Ipsen avec élafibranor dans la PBC présentés comme données de dernière minute au congrès de l'AASLD et publiés dans le New England Journal of Medicine



- L'essai de phase III ELATIVE® confirme le potentiel du candidat-médicament à l'étude, élafibranor, en tant que nouveau double agoniste du PPAR α et δ , premier de sa classe pour les patients atteints de Cholangite Biliaire Primitive.
- Elafibranor a permis d'obtenir des améliorations significatives des biomarqueurs de la progression de la maladie par rapport au placebo, notamment une amélioration de la réponse biochimique et de la normalisation de l'alcaline phosphatase (ALP), ainsi qu'une possible amélioration du prurit rapportée par les patients.
- Elafibranor a été généralement bien toléré, avec un profil de sécurité bien documenté et cohérent avec celui observé dans les études précédentes.

Paris (France), le 13 novembre, 2023 – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) et GENFIT (Nasdaq and Euronext : GNFT) ont annoncé aujourd'hui les résultats complets de l'étude pivot de Phase III ELATIVE® qui seront communiqués pour la première fois lors d'une présentation orale (Abstract #484, lundi 13 novembre à 16h45 (EST)) dans le cadre du congrès de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) et simultanément publiés dans le [New England Journal of Medicine](#). Cette étude avait pour objet d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du candidat-médicament élafibranor, un double agoniste du récepteur PPAR α et δ expérimental administré par voie orale, comme nouvelle classe thérapeutique potentielle pour les patients atteints de Cholangite Biliaire Primitive (PBC), une maladie hépatique cholestatique auto-immune rare.

Les résultats indiquent des améliorations statistiquement significatives des biomarqueurs de la progression de la maladie parmi les critères principaux d'évaluation avec un bénéfice thérapeutique significatif obtenu pour le critère d'évaluation composite principal, indiquant une différence ajustée du placebo de 47 % ($P < 0,001$) entre les patients traités avec élafibranor 80 mg (51 %) et les patients sous placebo (4 %) ayant eu une réponse biochimique. Dans l'étude, la réponse biochimique est définie par un taux d'alcaline phosphatase (ALP) $< 1,67 \times$ Upper Limit of Normal (ULN) et de bilirubine totale (TB) \leq ULN avec une réduction de l'ALP ≥ 15 % à la semaine 52. L'ALP et la bilirubine constituent d'importants facteurs de prédiction de la progression de la PBC.

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Leur diminution peut présager une réduction des lésions hépatiques liées à la cholestase et une amélioration de la fonction hépatique.

Seuls les patients traités avec élafibranor ont obtenu une normalisation du taux d'ALP (limite supérieure de la normale 104 U/L chez les femmes et 129 U/L chez les hommes) à la semaine 52 (15 % vs 0 % placebo, $P=0,002$), un critère d'évaluation secondaire de l'étude. L'effet biochimique significatif d'élafibranor mesuré par une réduction du taux d'ALP a été confirmé par des données démontrant que les réductions des taux d'ALP par rapport à la situation de référence ont été rapides, observées dès la semaine 4 dans le groupe élafibranor et se sont maintenues jusqu'à la semaine 52, avec une réduction de l'ALP de 41 % avec élafibranor par rapport au placebo.

« Pour la prise en charge de la PBC, notre principal objectif est de contrôler efficacement la progression de la maladie qui peut provoquer une insuffisance hépatique. Les résultats de l'étude ELATIVE® fournissent des preuves convaincantes du potentiel d'élafibranor à atteindre cet objectif, le traitement ayant des effets bénéfiques très significatifs sur les résultats cliniques, » déclare le **Dr Christopher Bowlus, Professeur de gastroentérologie et d'hépatologie, Université de California Davis (États-Unis)**. *« De plus, nos patients doivent être soulagés de la charge d'un symptôme majeur de la PBC, en particulier ceux présentant des démangeaisons (prurit) modérées à sévères. Les données de l'étude ELATIVE® démontrent la possibilité d'amélioration du prurit chez les patients traités avec élafibranor par rapport à ceux sous placebo. L'ensemble de ces données semblent indiquer qu'élafibranor pourrait offrir une nouvelle opportunité de prise en charge de la PBC. »*

L'étude ELATIVE® a étudié l'effet du traitement par élafibranor sur le prurit (démangeaisons sévères) au moyen de trois outils de mesure séparés renseignés par les patients. En ce qui concerne le critère d'évaluation secondaire mesuré au moyen du score WI (Worst Itch) NRS pour la PBC, la réduction du prurit observée par rapport au placebo n'était pas statistiquement significative, (LS mean, -1,93 versus -1,15 ; différence, -0,78 ; IC 95 %, -1,99 à 0,42 ; $P=0,20$). Deux autres mesures de résultats secondaires effectuées par le patient ont été utilisées pour évaluer les démangeaisons et des réductions plus importantes du prurit ont été observées avec élafibranor par rapport au placebo à la semaine 52, selon le domaine Démangeaisons du questionnaire sur la qualité de vie PBC-40, (différence LS mean -2,3 ; IC 95 %, -4,0 à -0,7) et le score total sur l'échelle 5-D Itch (différence LS mean, -3,0 ; IC 95 %, -5,5 à -0,5).

« Ces données semblent indiquer qu'élafibranor, comme traitement efficace de deuxième ligne, pourrait devenir un traitement innovant répondant aux besoins insatisfaits, » déclare **Christelle Huguet, Vice-Présidente exécutive et directrice de la Recherche et du Développement, Ipsen**. *« Ces données issues de l'étude ELATIVE® nous aident à mieux comprendre comment améliorer efficacement la prise en charge de la progression de la maladie et la charge des symptômes dont souffrent encore de nombreux patients atteints de PBC. Nous sommes extrêmement reconnaissants envers les patients, leurs familles*

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

et aidants sans l'engagement desquels il nous aurait été impossible d'étudier le potentiel de nouveaux traitements innovants. Nous tenons également à remercier chaleureusement les investigateurs de l'étude qui nous ont soutenus et apporté leur expertise pour la conception et la réalisation de cette étude. »

La PBC est une maladie hépatique cholestatique auto-immune rare qui affecte les femmes dans 90 % des cas. Une accumulation de bile et de toxines (cholestase) et une inflammation chronique entraînent une fibrose irréversible (cicatrices) du foie et la destruction des canaux biliaires. Cette maladie chronique peut s'aggraver en l'absence de traitement efficace, conduisant à une transplantation hépatique et dans certains cas, à un décès prématuré. La PBC a un impact sur la vie quotidienne des patients du fait de ses symptômes invalidants dont les plus courants sont le prurit et la fatigue. Il n'existe actuellement aucun traitement homologué permettant une prise en charge efficace de la progression de la maladie et des symptômes invalidants.

« Pour de nombreux patients, vivre avec la PBC est difficile. La crainte de la progression de la maladie est une épée de Damoclès. Il faut gérer au mieux le poids des symptômes au quotidien, certains symptômes pouvant être parfois tellement invalidants que vous n'avez plus d'énergie pour penser au lendemain, » explique **Mme Christie, Responsable des services aux patients, PBC Foundation, Royaume-Uni.** *« Étant moi-même atteinte de PBC, je sais qu'il est indispensable pour les cliniciens, les autres patients et les familles de comprendre la maladie et l'impact que peut avoir sur la vie d'une personne le fait de devoir accepter de vivre avec une maladie incurable. L'impact peut être colossal. Il est donc vital pour beaucoup d'aspects de nos vies d'avoir accès à des connaissances, des soins et des médicaments efficaces lorsque nous rencontrons nos médecins. »*

Elafibranor a été bien toléré durant l'étude ELATIVE®. Le pourcentage de patients présentant des événements indésirables, des événements indésirables liés au traitement, des événements indésirables sévères ou graves ou des événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement a été similaire dans le groupe de traitement et le groupe placebo. Les événements indésirables concernant plus de 10 % des patients et observés plus fréquemment avec élafibranor qu'avec le placebo ont été les douleurs abdominales, la diarrhée, les nausées et les vomissements. Elafibranor présente un profil de tolérance bien documenté sur une large population de patients et cohérent avec les données de tolérance cumulées obtenues dans le cadre des précédentes études sur élafibranor pour d'autres indications, notamment la NASH.

Les données de l'étude ELATIVE® ont été utilisées pour étayer les demandes d'approbation pour élafibranor comme traitement de la PBC auprès des autorités réglementaires du monde entier.

FIN

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

A PROPOS D'ELATIVE®

ELATIVE® est un essai clinique de Phase III multicentrique, randomisé, en double aveugle, contre placebo, ouvert et suivi d'une extension à long terme (NCT04526665). ELATIVE® évalue l'efficacité et la sécurité d'emploi d'élafibranor 80 mg administré une fois par jour par rapport à un placebo chez les patients atteints de Cholangite Biliaire Primitive (PBC) présentant une réponse inadéquate ou une intolérance à l'UDCA, le traitement de première ligne existant pour la PBC. Dans le cadre de l'essai, 161 patients ont été randomisés 2:1 pour recevoir élafibranor 80 mg une fois par jour ou un placebo. Les patients présentant une réponse inadéquate à l'UDCA continuaient de recevoir de l'UDCA en association avec élafibranor ou un placebo, tandis que les patients ne pouvant tolérer l'UDCA ne recevaient qu'élafibranor ou un placebo.

A PROPOS D'ELAFIBRANOR

Elafibranor est un nouvel agoniste des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR) alpha/delta (α , δ) administré par voie orale une fois par jour, actuellement à l'étude comme traitement des patients atteints de PBC, une maladie hépatique rare. L'activation simultanée des récepteurs α et δ cible l'inflammation, la cholestase et la fibrose dans la PBC. En 2019, la FDA lui a accordé la désignation Breakthrough Therapy chez les adultes atteints de PBC et présentant une réponse inadéquate à l'acide ursodésoxycholique (AUDC). Elafibranor n'a reçu aucune homologation d'aucune autorité réglementaire dans le monde à ce jour.

A PROPOS DE GENFIT

GENFIT est une société biopharmaceutique de stade clinique avancé engagée dans l'amélioration de la vie des patients atteints de maladies rares du foie pouvant engager le pronostic vital, dont les besoins médicaux restent largement insatisfaits. GENFIT est pionnier dans la recherche et le développement dans le domaine des maladies du foie avec une histoire riche et un héritage scientifique solide de plus de deux décennies. Aujourd'hui, GENFIT s'est construit un portefeuille de R&D diversifié et en pleine expansion composé de programmes aux stades de développement variés. La Société se focalise sur l'Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF). Sa franchise ACLF inclut cinq actifs en cours de développement : VS-01, NTZ, SRT-015, CLM-022 et VS-02-HE, basés sur des mécanismes d'action complémentaires s'appuyant sur des voies d'administration différentes.

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

D'autres actifs ciblent d'autres maladies graves, telles que le cholangiocarcinome (CCA), le trouble du cycle de l'urée (UCD) et l'acidémie organique (OA). L'expertise de GENFIT dans le développement de molécules à haut potentiel des stades précoces jusqu'aux stades avancés et dans la pré-commercialisation, a été démontrée avec le succès de l'étude de Phase 3 ELATIVE® à 52 semaines évaluant élafibranor dans la Cholangite Biliaire Primitive (PBC). Au-delà des thérapies, GENFIT dispose également d'une franchise diagnostique focalisée sur la *Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis* (MASH), anciennement la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et l'ammoniaque. GENFIT, installée à Lille, Paris (France), Zurich (Suisse) et Cambridge, MA (États-Unis), est une société cotée sur le Nasdaq Global Select Market et sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, Compartiment B (Nasdaq et Euronext : GNFT). En 2021, Ipsen est devenu l'un des actionnaires les plus importants de GENFIT avec une prise de participation de 8 % au capital de la Société. www.genfit.fr

A PROPOS D'IPSEN

Ipsen est une société biopharmaceutique mondiale de taille moyenne focalisée sur la mise au point de médicaments innovants en Oncologie, dans les Maladies rares et en Neurosciences. Avec un chiffre d'affaires Groupe de 3,0 milliards d'euros pour l'exercice 2022, Ipsen vend des médicaments dans plus de 100 pays. Parallèlement à sa stratégie d'innovation externe, la R&D d'Ipsen est focalisée sur ses plateformes technologiques différenciées et innovantes situées au cœur des clusters mondiaux de la recherche biotechnologique ou en sciences de la vie : Paris-Saclay (France), Oxford (Royaume-Uni), Cambridge (États-Unis) et Shanghai (Chine). Ipsen emploie environ 5 400 personnes dans le monde. Ipsen est coté à Paris (Euronext : IPN) et aux États-Unis à travers un programme d'American Depositary Receipt (ADR : IPSEY) sponsorisé de niveau I. Le site Internet d'Ipsen est ipсен.com.

GENFIT - AVERTISSEMENT

Ce communiqué de presse contient des déclarations prospectives à propos de GENFIT, y compris au sens où l'entend le Private Securities Litigation Reform Act de 1995, et en particulier des déclarations prospectives relatives au potentiel d'élafibranor en tant que traitement de seconde intention sûr et efficace de la Cholangite Biliaire Primitive, qu'opportunité de gérer la progression de la maladie et à sa capacité à améliorer le prurit, réduire les lésions hépatiques induites par la cholestase et améliorer la fonctionnalité du foie. L'utilisation de certains mots, comme « penser », « potentiel », « espérer », « devrait », « pourrait » et d'autres tournures ou expressions similaires, a pour but d'identifier ces déclarations prospectives. Bien que la Société considère que ses

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

projections sont basées sur des hypothèses et attentes raisonnables de sa Direction Générale, ces déclarations prospectives peuvent être remises en cause par un certain nombre d'aléas et d'incertitudes connus ou inconnus, ce qui pourrait donner lieu à des résultats substantiellement différents de ceux décrits, induits ou anticipés dans lesdites déclarations prospectives. Ces aléas et incertitudes comprennent, parmi d'autres, les incertitudes inhérentes à la recherche et développement, en ce compris celles liées à la sécurité d'emploi des candidats-médicaments, au progrès, aux coûts et aux résultats des essais cliniques prévus et en cours, aux examens et autorisations d'autorités réglementaires aux États Unis, en Europe et au niveau mondial concernant les candidats-médicaments et solutions diagnostiques, au succès commercial potentiel d'élafibranor s'il était approuvé par les autorités réglementaires, à la fluctuation des devises, à la capacité de la Société à continuer à lever des fonds pour son développement. Ces aléas et incertitudes comprennent également ceux développés au chapitre 2 « Facteurs de Risques et Contrôle Interne » du Document d'Enregistrement Universel 2022 de la Société déposé le 18 avril 2023 auprès de l'Autorité des marchés financiers (« AMF ») qui est disponible sur les sites internet de GENFIT (www.genfit.fr) et de l'AMF (www.amf.org) et ceux développés dans les documents publics et rapports déposés auprès de la Securities and Exchange Commission américaine (« SEC »), dont le Document de Form 20-F déposé auprès de la SEC à la même date, et dans les documents et rapports consécutifs déposés auprès de l'AMF et de la SEC, incluant le Rapport Semestriel d'Activité et Financier au 30 juin 2023, ou rendus publics par ailleurs par la Société. De plus, même si les résultats, la performance, la situation financière et la liquidité de la Société et le développement du secteur industriel dans lequel elle évolue sont en ligne avec de telles déclarations prospectives, elles ne sauraient être prédictives de résultats ou de développements dans le futur. Ces déclarations prospectives ne sont valables qu'à la date de publication du présent rapport. Sous réserve de la réglementation applicable, la Société ne prend aucun engagement de mise à jour ou de révision des informations contenues dans le présent rapport, que ce soit en raison de nouvelles informations, d'évènements futurs ou autres.

IPSEN - AVERTISSEMENT

Les déclarations prospectives et les objectifs contenus dans ce communiqué sont basés sur la stratégie et les hypothèses actuelles de la Direction d'Ipsen. Ces déclarations et objectifs dépendent de risques et d'incertitudes connus ou non qui peuvent entraîner une divergence significative entre les résultats, performances ou événements effectifs et ceux envisagés dans ce communiqué. De tels risques et imprévus pourraient affecter la capacité d'Ipsen à atteindre ses objectifs financiers, lesquels reposent sur des hypothèses raisonnables quant aux conditions macroéconomiques à venir formulées d'après les informations disponibles à ce jour. L'utilisation des termes « croit », « envisage » et « prévoit » ou d'expressions similaires a pour but d'identifier

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

des énoncés prospectifs, notamment les attentes d'Ipsen quant à des événements futurs tels que les soumissions et décisions réglementaires. De plus, les objectifs mentionnés dans ce document sont établis sans tenir compte d'éventuelles opérations futures de croissance externe qui pourraient venir modifier tous ces paramètres. Ces prévisions sont notamment fondées sur des données et hypothèses considérées comme raisonnables par Ipsen, et dépendent de circonstances ou de faits susceptibles de se produire à l'avenir et dont certains échappent au contrôle du Groupe, et non pas exclusivement de données historiques. Les résultats réels pourraient s'avérer substantiellement différents de ces objectifs compte tenu de la matérialisation de certains risques ou incertitudes, et notamment qu'un nouveau médicament peut paraître prometteur au cours d'une phase préparatoire de développement ou après des essais cliniques, mais n'être jamais commercialisé ou ne pas atteindre ses objectifs commerciaux, notamment pour des raisons réglementaires ou concurrentielles. Ipsen doit ou peut avoir à faire face à la concurrence de produits génériques, qui pourrait se traduire par des pertes de parts de marché. En outre, le processus de recherche et développement comprend plusieurs étapes et, lors de chaque étape, le risque est important qu'Ipsen ne parvienne pas à atteindre ses objectifs et qu'il soit conduit à renoncer à poursuivre ses efforts sur un médicament dans lequel il a investi des sommes significatives. Aussi, Ipsen ne peut être certain que des résultats favorables obtenus lors des essais précliniques seront confirmés ultérieurement lors des essais cliniques ou que les résultats des essais cliniques seront suffisants pour démontrer le caractère sûr et efficace du médicament concerné. Il ne saurait être garanti qu'un médicament recevra les approbations réglementaires nécessaires ou qu'il atteindra ses objectifs commerciaux. Les résultats réels pourraient être sensiblement différents de ceux annoncés dans les déclarations prévisionnelles si les hypothèses sous-jacentes s'avèrent inexactes ou si certains risques ou incertitudes se matérialisent. Les autres risques et incertitudes comprennent, sans toutefois s'y limiter, la situation générale du secteur et la concurrence ; les facteurs économiques généraux, y compris les fluctuations des taux d'intérêt et des taux de change ; l'incidence de la réglementation de l'industrie pharmaceutique et de la législation en matière de santé ; les tendances mondiales vers une plus grande maîtrise des coûts de santé ; les avancées technologiques, les nouveaux médicaments et les brevets obtenus par la concurrence ; les problèmes inhérents au développement de nouveaux médicaments, notamment l'obtention d'une homologation ; la capacité d'Ipsen à prévoir avec précision les futures conditions du marché ; les difficultés ou délais de production ; l'instabilité financière de l'économie internationale et le risque souverain ; la dépendance à l'égard de l'efficacité des brevets d'Ipsen et d'autres protections concernant les médicaments novateurs ; et le risque de litiges, notamment des litiges en matière de brevets ou des recours réglementaires. Ipsen dépend également de tierces parties pour le développement et la commercialisation de ses médicaments, ce qui peut donner lieu à des redevances substantielles ; en outre ces partenaires pourraient agir de manière à nuire aux activités d'Ipsen ainsi qu'à ses résultats financiers. Ipsen ne peut être certain que ses partenaires tiendront leurs engagements. À ce titre, le Groupe pourrait

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

ne pas être en mesure de bénéficier de ces accords. Une défaillance d'un de ses partenaires pourrait engendrer une baisse imprévue de revenus pour Ipsen. De telles situations pourraient avoir un impact négatif sur l'activité d'Ipsen, sa situation financière ou ses résultats. Sous réserve des dispositions légales en vigueur, Ipsen ne prend aucun engagement de mettre à jour ou de réviser les énoncés prospectifs ou objectifs visés dans le présent communiqué afin de refléter des changements qui viendraient affecter les événements, situations, hypothèses ou circonstances sur lesquels ces énoncés se fondent. L'activité d'Ipsen est soumise à des facteurs de risques qui sont décrits dans ses documents d'information enregistrés auprès de l'Autorité des Marchés Financiers. Les risques et incertitudes présentés ne sont pas les seuls auxquels le Groupe doit faire face et le lecteur est invité à prendre connaissance de la dernière édition du Document d'enregistrement universel d'Ipsen, disponible sur www.ipсен.com.

CONTACTS GENFIT

INVESTISSEURS

Jean-Christophe Marcoux – Chief Corporate Affairs Officer | Tel : +33 3 2016 4000 | jean-christophe.marcoux@genfit.com

MEDIAS

Stephanie Boyer – Press relations | Tel: +33 3 2016 4000 | stephanie.boyer@genfit.com

Bruno Arabian – Ulysse Communication_ | Tel : 06 87 88 47 26 | barabian@ulyse-communication.com

CONTACTS IPSEN

INVESTISSEURS

Craig Marks – Vice-Président, Relations Investisseurs | Tel : +44 7584 349 193

Nicolas Bogler – Responsable Relations Investisseurs | Tel : +33 6 52 19 98 92

MEDIAS

Anna Gibbins – Directrice Communication Franchise, Maladies Rares | Tel : +44 7717801900

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Ioana Piscociu – Responsable senior, Relations Media Global | Tel : + 33 6 69 09 12 96

Amy Wolf – Vice-Présidente, Stratégie de la marque Corporate et Communication | Tel : 41 79 576 07 23