



PRESS RELEASE

Ipsen annonce l'acceptation par la FDA de la demande d'indication supplémentaire pour Onivyde en première ligne d'un adénocarcinome canalaire pancréatique métastatique

- Dépôt d'une demande d'indication supplémentaire basée sur les données de l'essai de Phase III NAPOLI 3.¹
- L'approbation de ce schéma thérapeutique permettrait d'élargir le champ des possibilités de traitement d'un cancer agressif et difficile à traiter, pour lequel peu d'options de traitement sont actuellement disponibles.

PARIS, FRANCE, le 14 juin 2023 – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) annonce aujourd'hui que les autorités américaines (Food and Drug Administration, FDA) ont accepté sa demande d'indication supplémentaire à Onivyde[®] (irinotécan liposomal pour injection) en association avec le 5-fluorouracile/leucovorine et l'oxaliplatine (schéma NALIRIFOX) comme potentiel traitement de première ligne chez les patients atteints d'un adénocarcinome canalaire pancréatique métastatique (mPDAC). Cette décision se base sur les résultats positifs de l'essai pivotale de Phase III NAPOLI 3, dans lequel le schéma thérapeutique d'Onivyde a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie globale (OS) et de la survie sans progression (PFS), par rapport au nab-paclitaxel en association avec la gemcitabine, avec un profil de tolérance conforme à celui des composants du traitement. Ces résultats ont été présentés en janvier 2023 à l'occasion de l'édition du symposium sur les cancers gastro-intestinaux de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO GI).

« Le PDAC est une maladie dévastatrice qui nécessite des options de traitement supplémentaires. La décision de la FDA d'accepter la revue de demande d'indication supplémentaire à ce schéma thérapeutique incluant Onivyde chez les patients atteints d'une maladie métastatique n'ayant jamais été traitée représente une étape importante dans notre parcours visant à apporter ce traitement potentiel aux personnes atteintes d'une forme de cancer aussi complexe, » a déclaré Howard Mayer, Vice-Président Exécutif, Directeur de la Recherche et du Développement chez Ipsen. « Nous sommes résolu à mettre au point des thérapies qui ont le potentiel de faire une différence significative dans la vie des personnes atteintes de cancer et sommes impatients de collaborer avec la FDA lorsqu'elle examinera cette demande. »

La FDA a fixé au le 13 février 2024 la date prévue de sa décision conformément à la loi américaine intitulée Prescription Drug User Fee Act (PDUFA). En 2020, la FDA a accordé à Ipsen la désignation « Fast Track » pour Onivyde comme traitement de première ligne en association dans le mPDAC. Le programme « Fast Track » de la FDA est destiné à faciliter le développement et à accélérer l'examen de médicaments qui ciblent des pathologies graves et ont le potentiel de répondre à un besoin médical non satisfait.

Données de l'essai NAPOLI 3, telles que présentées au congrès ASCO GI 2023

- L'étude a atteint son critère d'évaluation principal, les patients du groupe NALIRIFOX ayant rapporté une amélioration statistiquement significative de l'OS médiane à 11,1 mois, contre 9,2 mois chez les patients traités avec le nab-paclitaxel et la gemcitabine (HR 0,83 [IC 95 % 0,70–0,99] ; p =0,04). À 12 mois, le taux d'OS pour le groupe traité par NALIRIFOX était de 45,6 %, contre 39,5 % pour le

groupe traité par nab-paclitaxel et gemcitabine. À 18 mois, le taux d'OS était de 26,2 % pour le groupe traité par NALIRIFOX, contre 19,3 % pour le groupe traité par nab-paclitaxel et gemcitabine.¹

- L'étude a atteint son critère d'évaluation secondaire, démontrant que les patients traités avec le schéma thérapeutique NALIRIFOX présentaient une amélioration statistiquement significative, avec une PFS médiane de 7,4 mois, contre 5,6 mois pour le groupe traité par nab-paclitaxel en association avec la gemcitabine (HR 0,69 [IC 95 % : 0,58–0,83] ; p=0,0001).¹
- Le taux de réponse objective (ORR) était quant à lui de 41,8 % (36,8 %-46,9 % ; IC 95 %) chez les patients traités avec le schéma thérapeutique NALIRIFOX, contre 36,2 % (31,4 %-41,2 % ; IC 95 %) chez les patients traités avec le nab-paclitaxel et la gemcitabine.¹ **Error! Bookmark not defined.**
- Le profil de tolérance de NALIRIFOX était conforme aux profils des composants du traitement. Les effets indésirables apparus suite au traitement de grade 3/4 les plus courants, avec une fréquence supérieure à 10 % chez les patients ayant reçu NALIRIFOX par rapport au nab-paclitaxel en association avec la gemcitabine, étaient la diarrhée (20,3 % contre 4,5 %), les nausées (11,9 % contre 2,6 %), l'hypokaliémie (15,1 % contre 4,0 %), l'anémie (10,5 % contre 17,4 %) et la neutropénie (14,1 % contre 24,5 %).¹

– FIN –

À propos de l'essai NAPOLI 3¹

NAPOLI 3 est un essai randomisé ouvert de Phase III du schéma thérapeutique Onivyde (NALIRIFOX) chez les patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie pour le traitement d'un mPDAC. NAPOLI 3 comprenait 770 patients, répartis sur 205 sites dans 18 pays. Les patients étaient randomisés pour recevoir Onivyde en association avec le 5-FU/LV et l'oxaliplatine (schéma thérapeutique NALIRIFOX ; n=383), administré deux fois par mois (jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours) par rapport à une injection de nab-paclitaxel et de gemcitabine (n=387) administrée trois fois par mois (jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours).

À propos d'Onivyde

Onivyde est un médicament anticancéreux qui bloque une enzyme, la topoisomérase I, impliquée dans la copie de l'ADN cellulaire nécessaire à la fabrication de nouvelles cellules. L'enzyme étant bloquée, les cellules cancéreuses arrêtent de se multiplier et finissent par mourir. Avec Onivyde, l'irinotécan est enfermé dans de minuscules particules de graisse nommées « liposomes », qui s'accumulent dans la tumeur et se libèrent lentement au fil du temps.

Onivyde est actuellement approuvé sur la plupart des marchés importants, y compris aux États-Unis, en Europe et en Asie, en association avec le 5-FU/LV dans le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome métastatique du pancréas dont la maladie a progressé après un traitement comportant la gemcitabine. Onivyde n'est pas indiqué en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un mPDAC.

Ipsen dispose des droits exclusifs de commercialisation pour les indications actuelles et futures d'Onivyde aux États-Unis. Servier, une société pharmaceutique internationale indépendante avec une présence mondiale dans 150 pays, est responsable de la distribution d'Onivyde en dehors des États-Unis et de Taïwan. PharmaEngine est une entreprise spécialisée en oncologie au stade commercial dont le siège est basé à Taipei et qui est responsable de la distribution d'Onivyde à Taiwan.

À propos de l'adénocarcinome canalaire pancréatique (mPDAC)

Le mPDAC est la forme la plus courante de cancer du pancréas. Chaque année, environ 60 000 personnes sont diagnostiquées aux États-Unis et près de 500 000 personnes dans le monde.^{2,3} Étant donné que les patients atteints d'un mPDAC ne présentent aucun symptôme spécifique au stade précoce, ce cancer est souvent détecté tardivement et notamment après que la maladie se soit étendue à d'autres parties du corps (métastatique ou stade IV).⁴ Même à un stade plus avancé, avec la perte de poids, les douleurs abdominales et la jaunisse qui sont les symptômes les plus courants, le mPDAC reste

difficile à diagnostiquer.⁵ Malgré les progrès significatifs réalisés dans le traitement du cancer depuis les années 1970, aucune option thérapeutique pour le mPDAC ne prolonge considérablement la durée de vie des patients.⁴ Actuellement, moins de 20 % des personnes diagnostiquées avec un PDAC survivent plus d'un an et, dans l'ensemble, le cancer du pancréas affiche le taux de survie à cinq ans le plus bas par rapport à toutes les autres formes de cancer dans le monde et aux États-Unis.^{2,3}

INFORMATIONS DE SÉCURITÉ IMPORTANTES (ÉTATS-UNIS)

MISE EN GARDE : NEUTROPÉNIE SÉVÈRE et DIARRHÉE SÉVÈRE

Un sepsis neutropénique d'issue fatale se manifeste chez 0,8 % des patients traités avec Onivyde. On observe une neutropénie fébrile sévère ou engageant le pronostic vital ou encore un sepsis dans 3 % des cas, et une neutropénie sévère ou engageant le pronostic vital dans 20 % des cas de patients recevant un traitement d'ONIVYDE® en association avec le 5-FU et à la LV. S'abstenir de tout cycle de traitement par Onivyde en présence d'un nombre absolu de neutrophiles inférieur à 1 500/mm³ ou d'une neutropénie fébrile. Surveiller périodiquement la numération formule sanguine au cours du traitement.

Des cas de diarrhée sévère ont été observés chez 13 % des patients traités avec ONIVYDE® en association avec 5-FU/LV. Ne jamais prescrire Onivyde chez les patients présentant une occlusion intestinale. S'abstenir de tout cycle de traitement par Onivyde en cas de diarrhée de grade 2 à 4. Administrer de la lopéramide en cas de diarrhée tardive quelle que soit la sévérité Administrer de l'atropine, si ce n'est pas contre-indiqué, en cas de diarrhée précoce, quelle que soit la sévérité.

CONTRE-INDICATIONS

Onivyde est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité sévère à Onivyde ou à l'irinotécan hydrochloride.

Mises en garde et précautions d'emploi

Neutropénie sévère: voir MISE EN GARDE. Au cours d'un traitement par Onivyde/5-FU/LV, l'incidence d'une neutropénie de grades 3 et 4 est accrue chez les sujets de type asiatique (18/33 [55 %]) comparativement à ceux de type caucasien (13/73 [18 %]). Une neutropénie fébrile et un sepsis neutropénique ont été observés chez 6 % des patients asiatiques contre 1 % des patients caucasiens.

Diarrhée sévère: voir MISE EN GARDE. Une diarrhée tardive (survenue > 24 heures après chimiothérapie [9 %]) et une diarrhée précoce (survenue ≤ 24 heures après chimiothérapie [3 %], parfois accompagnée d'autres symptômes liés à une réaction cholinergique), sévère ou engageant le pronostic vital, ont été constatées.

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID) : L'irinotécan HCl peut entraîner une PID sévère et mortelle. Le traitement par Onivyde doit être immédiatement interrompu en cas d'apparition d'une dyspnée, de dyspnée évolutive, de toux et de fièvre. Arrêter tout traitement par Onivyde chez les patients pour lesquels le diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse a été confirmé.

Réactions d'hypersensibilité sévères : L'irinotécan HCl peut entraîner des réactions d'hypersensibilité sévères, dont des réactions anaphylactiques. Arrêter définitivement tout traitement par Onivyde chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité sévère.

Toxicité embryonnaire et fœtale : Onivyde présente un risque de toxicité fœtale, lorsque celui-ci est administré chez la femme enceinte. Il convient d'informer les femmes en âge de procréer qu'elles doivent recevoir une méthode de contraception efficace au cours du traitement par Onivyde, et pendant 1 mois après l'arrêt du traitement.

Effets indésirables

- Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) ont été : diarrhée (59 %), fatigue/asthénie (56 %), vomissements (52 %), nausées (51 %), perte d'appétit (44 %), stomatite (32 %) et pyrexie (23 %).
- Les événements indésirables de grade 3/4 les plus fréquents (≥ 10 %) étaient : diarrhée (13 %), fatigue/asthénie (21 %) et vomissements (11 %).
- Les effets indésirables ont conduit à un arrêt permanent du traitement par Onivyde chez 11 % des patients traités par Onivyde/5-FU/LV. Les effets indésirables ayant conduit le plus fréquemment à un arrêt du traitement par Onivyde ont été : diarrhée, vomissements et sepsis.
- Des réductions de la dose d'Onivyde liées à un effet indésirable sont survenues chez 33 % des patients ayant reçu Onivyde /5-FU/LV. Les effets indésirables ayant conduit le plus fréquemment à une réduction de dose ont été : neutropénie, diarrhée, nausées et anémie.
- Le traitement par Onivyde a été arrêté ou retardé en raison d'effets indésirables chez 62 % des patients traités par Onivyde/5-FU/LV. Les effets indésirables ayant conduit le plus fréquemment à un arrêt ou à un retard de traitement ont été : neutropénie, diarrhée, nausées et anémie.
- Les anomalies d'analyses biologiques de laboratoire les plus fréquentes (≥ 20 %) étaient : anémie (97 %), lymphopénie 81 %, neutropénie (52 %), élévations de ALT (51 %), hypoalbuminémie (43 %), thrombocytopénie (41 %), hypomagnésémie (35 %), hypokaliémie (32 %), hypocalcémie (32 %), hypophosphatémie (29 %), et hyponatrémie (27 %).

Interactions médicamenteuses

1. Il est recommandé de ne pas utiliser, autant que possible, des inducteurs de l'enzyme CYP3A4 et de substituer tout traitement concomitant par des thérapies n'ayant aucune action sur l'expression des enzymes, au moins 2 semaines avant d'administrer Onivyde.
2. Il est conseillé de ne pas utiliser des inhibiteurs du CYP3A4 ou de l'UGT1A1, autant que possible, et de cesser toute association avec des inhibiteurs du CYP3A4 au moins 1 semaine avant le début du traitement.

Populations spéciales

- Grossesse et femme en âge de procréer : Voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI. Les hommes dont les partenaires sont des femmes en âge de procréer doivent faire usage de préservatifs au cours du traitement par Onivyde, et pendant 4 mois après l'arrêt du traitement.
- Allaitement : les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement et dans le mois suivant la dernière administration d'Onivyde.

Veuillez consulter les [Informations complètes](#) de prescription pour Onivyde, y compris la mise en garde (Boxed Warning).

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. Outre sa stratégie d'innovation externe, les efforts d'Ipsen en matière de R&D sont focalisés sur ses plateformes technologiques différenciées et innovantes situées au cœur de clusters mondiaux de la recherche biotechnologique ou en sciences de la vie : Paris-Saclay, France ; Oxford, Royaume-Uni ; Cambridge, États-Unis ; Shanghai, Chine. Ipsen emploie environ 5 400 collaborateurs 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 ipsen.com.

Avertissement IPSEN

Les énoncés prospectifs et objectifs contenus dans cette présentation sont basés sur la stratégie de gestion, les opinions et les hypothèses actuelles d'Ipsen. Ces projections et objectifs peuvent être affectés par des risques connus ou non et des imprévus susceptibles d'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 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 objectifs sont notamment fondés sur des données et hypothèses considérées comme raisonnables par Ipsen. Ils prennent en compte des circonstances ou des faits susceptibles de se produire à l'avenir, et non pas exclusivement des données historiques. Les résultats réels pourraient s'avérer substantiellement différents de ces objectifs compte tenu de la matérialisation de certains risques ou incertitudes, notamment le fait qu'un nouveau produit qui semblait prometteur au cours d'une phase préparatoire de développement ou à la suite d'essais cliniques puisse ne jamais être commercialisé ou ne pas atteindre ses objectifs commerciaux, entre autres 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 de développement comprend plusieurs étapes et, lors de chaque étape, le risque est important qu'Ipsen ne parvienne pas à atteindre ses objectifs et en soit conduit à abandonner ses efforts sur un produit dans lequel il a investi des sommes considérables. 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 de ceux-ci seront suffisants pour démontrer le caractère sûr et efficace du produit concerné. Il ne saurait être garanti qu'un médicament recevra les homologations nécessaires ou qu'il rencontre un succès commercial. Les résultats réels pourraient être sensiblement différents de ceux annoncés dans les énoncés prospectifs 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. Ipsen pourrait ne pas être en mesure de tirer avantage des accords conclus. 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 Ipsen peut être confronté et le lecteur est invité à prendre connaissance du Document d'enregistrement universel 2022 du Groupe disponible sur son site web www.ipсен.com.

Pour plus d'informations :

Contacts

Investisseurs

Craig Marks

Vice President, Investor Relations

+44 7584 349 193

Médias

Joanna Parish

Global Head of Franchise Communications, Oncology

+44 7840 023 741

Elizabeth Kalina (Médias U.S.)

Vice President, Communications & Patient Advocacy

+1 857 331 0060

¹ 1. Wainberg, Z.A et al. NAPOLI-3: A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Liposomal Irinotecan + 5-fluorouracil/leucovorin + Oxaliplatin (NALIRIFOX) versus Nab-paclitaxel + Gemcitabine in Treatment-naïve Patients with Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (mPDAC). Presented at ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, 2023 January 19-21; San Francisco, California.

² <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>

³ <https://www.cancer.net/cancer-types/pancreatic-cancer/statistics>

⁴ Orth, M., Metzger, P., Gerum, S. et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: biological hallmarks, current status, and future perspectives of combined modality treatment approaches. *Radiat Oncol* 14, 141 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1345-6>

⁵ <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>