

Communiqué de presse

Destiné uniquement aux médias internationaux et à la communauté d'investisseurs



Ipsen et Day One concluent un accord exclusif de licence hors États-Unis pour commercialiser le tovorafénib contre la forme la plus courante de tumeur cérébrale chez l'enfant

- » Ipsen acquiert les droits réglementaires et commerciaux hors États-Unis du tovorafénib comme traitement de la forme la plus courante de tumeur cérébrale infantile, à savoir le gliome de bas grade de type pédiatrique (GBG), et de toute indication future.
- » OJEMDA™ (tovorafénib) est le premier traitement approuvé par la FDA pour le GBG en rechute ou réfractaire porteur d'une fusion ou d'un réarrangement du gène BRAF, ou d'une mutation V600 de BRAF, à la suite de l'essai pivot de Phase II, FIREFLY-1.
- » Day One reçoit un paiement initial d'environ 111 millions de dollars en numéraire et en investissement en actions Day One, et pourra recevoir jusqu'à 350 millions de dollars environ en paiements d'étapes et redevances progressives à deux chiffres.
- » Une étude de Phase III en cours, FIREFLY-2, évalue le tovorafénib en monothérapie chez les enfants et les jeunes adultes récemment diagnostiqués d'un gliome de bas grade présentant des altérations du gène RAF et nécessitant un traitement systémique en première ligne.

PARIS, FRANCE, et BRISBANE, CALIFORNIE États-Unis, le 25 juillet 2024 - Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) et Day One Biopharmaceuticals (Nasdaq : DAWN) (Day One), ont annoncé aujourd'hui la signature d'un accord de partenariat mondial en dehors des États-Unis pour le tovorafénib dans le GBG, qui est la forme la plus courante de cancer du cerveau chez l'enfant,ⁱ ainsi que toute indication future développée par Day One. Administré oralement une fois par semaine, le tovorafénib est un inhibiteur de la RAF de type II.

Le tovorafénib a obtenu le statut de médicament orphelin (« Orphan Drug Designation ») et a reçu l'approbation des autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA) en avril 2024ⁱⁱ comme traitement en monothérapie chez les patients âgés de six mois et plus atteints d'un gliome de bas grade de type pédiatrique (GBG) en rechute ou réfractaire, porteur d'une fusion ou d'un réarrangement du gène BRAF, ou d'une mutation V600 de BRAFⁱⁱⁱ. Ces altérations du gène BRAF représentent plus de la moitié des cas de GBG dans le monde. Il n'existe aucun traitement ciblé approuvé pour les personnes atteintes d'un GBG porteur d'une fusion de BRAF en dehors des États-Unis^{i,iii,iv}. Day One conservera en exclusivité les droits de développement mondial ainsi que les droits de commercialisation pour les États-Unis pour le tovorafénib.

David Loew, Directeur général d'Ipsen, a déclaré : « L'annonce faite aujourd'hui marque l'ajout d'un actif prometteur à notre portefeuille. Le tovorafénib a le potentiel de faire une réelle différence pour les enfants atteints d'un cancer. Il illustre pleinement notre stratégie axée sur les biomarqueurs que nous avons définie pour développer notre portefeuille. Le gliome de bas grade de type pédiatrique est la forme la plus courante de cancer du cerveau chez l'enfant. En dehors des États-Unis, il n'existe toujours pas de traitement ciblé approuvé pour les personnes atteintes d'un GBG causé par des altérations du gène BRAF, y compris une fusion du gène BRAF ou une mutation V600 de BRAF dans le GBG réfractaire ou en rechute. Nous sommes ravis de nous associer à l'équipe de Day One pour apporter le tovorafénib à tous les patients dans le monde, qui pourraient bénéficier de cette nouvelle option thérapeutique majeure. »

Jeremy Bender, Ph.D., Directeur général de Day One, a déclaré : « Notre collaboration avec Ipsen visant à proposer le tovorafénib aux patients du monde entier souligne notre engagement commun à apporter de nouvelles thérapies aux patients disposant pour l'heure d'options de traitement limitées. Nous croyons que la présence d'Ipsen en Europe et dans les principales régions en dehors des États-Unis, outre son

expérience dans la commercialisation de médicaments innovants en oncologie et dans les maladies pédiatriques rares, sera largement bénéfique pour le tovorafénib et pour la communauté mondiale de l'oncologie pédiatrique. »

La longue expérience d'Ipsen et son expertise en oncologie permettront d'accélérer la mise en œuvre de cette innovation, tandis que les équipes se concentrent sur les activités réglementaires en dehors des États-Unis. Le GBG est la tumeur cérébrale la plus fréquemment diagnostiquée chez l'enfant. Les patients souffrent de lourdes morbidités associées à la tumeur et au traitement qui peuvent affecter leur trajectoire de vieⁱ. En fonction de la taille, de l'emplacement et du rythme de croissance de la tumeur, le GBG peut provoquer divers symptômes, notamment des troubles de la vision, de l'audition et de l'élocution, des symptômes neurologiques, une puberté prématurée, des changements physiques ainsi que des symptômes généralisés, tels que des problèmes d'équilibre, de la fatigue et des nausées^v. Le taux de mortalité est relativement bas, mais en raison de la nature chronique du GBG et de la morbidité potentielle associée au traitement, la maladie peut affecter de manière significative le développement, la fonction cognitive, l'éducation et la qualité de vie globale des enfants atteints. Elle peut également avoir des répercussions négatives sur la santé mentale des parents et des aidants.^{vi,vii}

Selon les termes de l'accord, Ipsen sera responsable des activités réglementaires et commerciales du tovorafénib dans tous les territoires autres que les États-Unis. Day One recevra un paiement initial d'environ 111 millions de dollars, comprenant 71 millions de dollars en numéraire et 40 millions de dollars en investissement en actions Day One avec une prime, et jusqu'à 350 millions de dollars environ de paiements en fonction de la réalisation d'étapes de lancement et de commercialisation. Day One recevra des redevances progressives à deux chiffres sur les ventes nettes.

FIN

À propos d'Ipsen

Nous sommes un groupe biopharmaceutique mondial focalisé sur la mise au point de médicaments innovants pour les patients dans trois domaines thérapeutiques : l'Oncologie, les Maladies Rares et les Neurosciences.

Notre portefeuille de produits en R&D s'appuie sur l'innovation externe et sur près de 100 ans d'expérience de développement au sein de hubs mondiaux aux États-Unis, en France et au Royaume-Uni. Nos équipes, présentes dans plus de 40 pays, et nos partenariats à travers le monde nous permettent de proposer nos médicaments aux patients dans plus de 80 pays.

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. Pour plus d'informations, consultez ipsen.com

À propos de Day One Biopharmaceuticals

Day One Biopharmaceuticals est animée par la conviction que nous pouvons faire toujours mieux contre le cancer de l'enfant. Day One a été fondée pour répondre à un besoin critique non satisfait, à savoir le développement de traitements en oncologie pédiatrique. Inspirée par ce que l'on appelle « The Day One Talk », c'est-à-dire le premier échange que les médecins ont avec les patients et leurs familles sur le diagnostic du cancer et la mise en place d'un plan de traitement, Day One se donne pour mission de repenser le développement des médicaments contre le cancer et de redéfinir le champ des possibles pour tous les patients, quel que soit leur âge, et ce dès le premier jour.

Day One s'associe à des cliniciens oncologues de renom, d'éminents chercheurs et des familles pour identifier, acquérir et développer d'importants traitements ciblés contre le cancer. Le portefeuille de produits en R&D de Day One comprend le tovorafénib (OJEMDA™), le pimasertib et DAY301.

Le siège social de Day One est situé à Brisbane, en Californie (États-Unis). Pour plus d'informations, rendez-vous sur www.dayonebio.com ou suivez Day One sur LinkedIn et X.

À propos du tovorafénib

Le tovorafénib (connu sous le nom d'OJEMDA™ aux États-Unis) est un inhibiteur des protéines kinases RAF de type II, ciblant les mutations BRAF V600, BRAF de type sauvage et CRAF de type sauvage. Le tovorafénib est indiqué pour le traitement en monothérapie des patients âgés de six mois et plus atteints d'un gliome de bas grade de type pédiatrique (pLGG), en rechute ou réfractaire, porteur d'une fusion ou d'un réarrangement du gène BRAF, ou d'une mutation V600 de BRAF. Cette indication a été approuvée dans le cadre d'une procédure d'examen accélérée basée, en partie, sur le taux de réponse et la durée de la réponse selon plusieurs critères d'évaluation : critères RANO-HGG (*Response Assessment in Neuro-Oncology High-Grade Glioma*) pour l'évaluation de la réponse aux traitements des gliomes de haut grade en neuro-oncologie, critères RAPNO-LGG (*Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology Low-Grade Glioma*) pour l'évaluation de la réponse aux traitements des gliomes de bas grade en neuro-oncologie pédiatrique, et critères RANO-LGG (*Response Assessment for Neuro-Oncology Low-Grade Glioma*) pour l'évaluation de la réponse aux traitements des gliomes de bas grade en neuro-oncologie. Une approbation définitive dans cette indication est tributaire de la vérification et de la description du bénéfice clinique attesté dans le(s) étude(s) de confirmation.

Le tovorafénib est en cours d'évaluation comme traitement pour les patients âgés de 6 mois à 25 ans atteints d'un pLGG porteur d'une fusion ou d'un réarrangement de BRAF, ou d'une mutation V600 de BRAF nécessitant un traitement de première ligne (essai de Phase III FIREFLY-2/LOGGIC). Il est également étudié en association avec le pimasettib, un inhibiteur de MEK, chez des populations de patients adolescents et adultes atteints de tumeurs solides récurrentes ou progressives présentant des altérations des voies MAPK (FIRELIGHT-1).

Le tovorafénib a obtenu les désignations « Breakthrough Therapy » et « Rare Pediatric Disease » par la FDA pour le traitement des patients atteints de pLGG présentant une altération activatrice du RAF. Il a également été évalué par la FDA dans le cadre d'une revue prioritaire. Le tovorafénib a en outre obtenu le statut de médicament orphelin auprès de la FDA pour le traitement du gliome malin et auprès de la Commission européenne pour le traitement du gliome.

Plus d'information sur www.ojemda.com.

À propos de FIREFLY-1

FIREFLY-1 évalue le tovorafénib administré en monothérapie une fois par semaine chez des patients âgés de 6 mois à 25 ans atteints d'un pLGG en rechute ou en progression présentant une altération activatrice connue de BRAF. L'essai est mené en collaboration avec le *Pacific Pediatric Neuro-Oncology Consortium*. L'étude pivotale en cours de Phase II FIREFLY-1^v a consisté à évaluer le profil de tolérance et d'efficacité du tovorafénib chez 137 patients atteints d'un pLGG en rechute ou réfractaire présentant une altération du gène BRAF, et ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieur, dans les deux groupes de traitement de l'étude. Le groupe 1 (n = 77) a servi aux analyses d'efficacité et le groupe 2 a fourni des données de sécurité pour 60 patients supplémentaires, inscrits pour permettre l'accès au tovorafénib une fois le recrutement du groupe 1 terminé^{ii,iii}. Le critère d'évaluation principal du groupe 1, à savoir le meilleur taux de réponse global (ORR), déterminé par un comité d'évaluation radiologique indépendant (IRC) et basé sur les critères RANO-HGG, a atteint un ORR de 67 % et un temps de réponse médian (TTR) de trois mois. Au moment de la clôture des données, le 5 juin 2023, la durée de réponse (DOR) médiane était de 16,6 mois. Le critère d'évaluation secondaire, à savoir le meilleur ORR, établi par l'IRC selon les critères RAPNO-LGG était de 51 % avec une DOR médiane de 13,8 mois et un TTR médian de 5,3 mois. Parmi les 137 patients (groupes 1 et 2), les événements indésirables (EI) liés au traitement (tous grades confondus) qui ont été le plus souvent observés sont les changements de couleur des cheveux (76 %), une élévation de la créatine phosphokinase (56 %) et l'anémie (49 %). Des EI liés au traitement de grade ≥ 3 sont survenus chez 42 % des patients ; les plus couramment rapportés étaient un taux élevé de créatine phosphokinase (12 %) et une anémie (10 %). Neuf (7 %) patients ont présenté des EI liés au traitement ayant conduit à l'arrêt du tovorafénib.^{vi} Il est possible d'obtenir des informations supplémentaires sur FIREFLY-1 depuis le site [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), en utilisant l'identifiant NCT04775485.

À propos du gliome de bas grade de type pédiatrique

Le gliome de bas grade de type pédiatrique (GPG) est la tumeur cérébrale la plus courante chez l'enfant, avec une prévalence annuelle estimée à 1 100 cas aux États-Unis et à 700 cas en Europe, éligibles à un traitement systémique de première ligne^{viii}. Le gène BRAF est le gène qui présente le plus couramment

une altération dans le pLGG, avec deux principaux types d'altération : une fusion du gène BRAF et une mutation ponctuelle de BRAF. Ces altérations représentent plus de 50% des cas de pLGG dans le monde. Jusqu'à à présent, il n'existait aucun traitement approuvé pour les personnes atteintes d'un pLGG provoqué par des fusions de BRAF^{i,vi}.

Les gliomes de bas grade de type pédiatrique peuvent être chroniques et persistants. Les patients ressentent de lourds effets secondaires, à la fois dus à la tumeur et au traitement, qui peut comprendre de la chimiothérapie et de la radiothérapie. Les effets secondaires susceptibles d'affecter leur vie à long terme sont notamment la faiblesse musculaire, la perte de la vision et les troubles de la parole. Ce type de tumeur présente un risque élevé de progression et de nombreux enfants atteints de pLGG ont besoin d'un traitement à long terme. Bien que la plupart des enfants atteints de pLGG survivent à leur cancer, les enfants pour lesquels l'intervention chirurgicale n'a pas permis une résection complète peuvent se trouver confrontés à plusieurs années de traitement de plus en plus agressif.

Contacts Ipsen

Email: corporate.communications@ipсен.com

Investisseurs

Craig Marks | + 44 7584 349 193

Nicolas Bogler | +33 (0) 6 52 19 98 92

Médias

Amy Wolf | +41 7 95 76 07 23

Jess Smith | + 44 7557 267 634

Contacts Day One Biopharmaceuticals

Investisseurs

PJ Kelleher, LifeSci Advisors pkelleher@lifesciadvisors.com

Médias

Laura Cooper, Day One media@dayonebio.com

Avertissements et/ou déclarations prospectives

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 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 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 ipsen.com.

Note d'avertissement sur les déclarations prospectives de Day One

Le présent communiqué de presse contient des déclarations « prévisionnelles » au sens des dispositions « safe harbor » du Private Securities Litigation Reform Act de 1995, y compris, mais sans s'y limiter : l'entrée de Day One dans un accord de licence mondial exclusif avec Ipsen, les plans de Day One pour développer des thérapies contre le cancer, les attentes des essais cliniques actuels, et la capacité du tovorafenib à traiter le pLGG ou des indications connexes. Les déclarations comprenant des termes tels que « croire », « planifier », « continuer », « s'attendre à », « développer », « signaler », « potentiel » ou « en cours » et les déclarations au futur sont des déclarations prospectives. Ces déclarations prospectives impliquent des risques et des incertitudes, ainsi que des hypothèses, qui, s'ils ne se concrétisent pas entièrement ou s'ils s'avèrent incorrects, pourraient faire en sorte que nos résultats diffèrent matériellement de ceux exprimés ou sous-entendus dans ces déclarations prospectives.

Les déclarations prospectives sont soumises à des risques et incertitudes susceptibles d'entraîner une différence significative entre les activités ou résultats réels de Day One et ceux exprimés dans toute déclaration prospective, y compris les risques et incertitudes de ce communiqué de presse et d'autres risques énoncés dans nos documents déposés auprès de la Securities and Exchange Commission, y compris la capacité de Day One à développer, la capacité de Day One à développer, à obtenir l'approbation réglementaire ou à commercialiser tout produit candidat, la capacité de Day One à protéger la propriété intellectuelle, l'impact potentiel des conditions commerciales ou macroéconomiques mondiales, y compris en raison de l'inflation, de la hausse des taux d'intérêt, de l'instabilité du système

bancaire mondial, des conflits géopolitiques et de la suffisance de la trésorerie, des équivalents de trésorerie et des investissements de Day One pour financer ses opérations. Ces déclarations prospectives ne sont valables qu'à la date du présent document et Day One décline spécifiquement toute obligation de mettre à jour ces déclarations prospectives ou les raisons pour lesquelles les résultats réels pourraient différer, que ce soit à la suite de nouvelles informations, d'événements futurs ou autres, sauf si la loi l'exige.

Références

ⁱ Ryall S, et al. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8(1):30.

ⁱⁱ [FDA grants accelerated approval to tovorafenib for patients with relapsed or refractory BRAF-altered pediatric low-grade glioma | FDA](#) (last accessed July 2024)

ⁱⁱⁱ Day One Press Release. April 2024. Available here: [Day One's OJEMDA™ \(tovorafenib\) Receives US FDA Accelerated Approval for Relapsed or Refractory BRAF-altered Pediatric Low-Grade Glioma \(pLGG\), the Most Common Form of Childhood Brain Tumor | Day One Biopharmaceuticals, Inc.](#) (last accessed July 2024)

^{iv} Sholl LM. *Precis Cancer Med.* 2020;3:26

^v Dana-Farber Cancer Institute. Childhood low-grade gliomas. <https://www.dana-farber.org/cancer-care/types/childhood-low-grade-gliomas> Last accessed: July 2024

^{vi} Traunwieser T, et al. *Neurooncol Adv.* 2020;2(1):vdaa094.

^{vii} Armstrong GT, et al. *Neuro Oncol.* 2011;13(2):223-234.

^{viii} Estimates of annual incidence and prevalence for addressable patient population in E.U. 4 + U.K. are based on Ipsen calculations from publicly available data (Eurostat, <25yo population; Global Burden of Disease 2019; Desandes et al. Incidence and survival of children with central nervous system primitive tumors in the French National Registry of Childhood Solid Tumors. *Neuro Oncol.* 2014 Jul;16(7):975-83. doi: 10.1093/neuonc/not309; Qaddoumi et al. Outcome and prognostic features in pediatric gliomas: a review of 6212 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer.* 2009 Dec 15;115(24):5761-70. doi: 10.1002/cncr.24663)