

Ipsen fait le point sur la demande d'autorisation de mise sur le marché européen de Bylvay® pour traiter le prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille

- Avis positif du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) basé sur les données de l'essai clinique de Phase III ASSERT pour le traitement du syndrome d'Alagille (SAG)
- Avis négatif du Comité des médicaments orphelins (COMP) recommandant de ne pas maintenir le statut de médicament orphelin pour le traitement du SAG
- Ipsen prévoit de faire appel de l'avis négatif du COMP, ce qui pourrait retarder la décision finale de la Commission européenne
- Bylvay a déjà reçu l'approbation des autorités réglementaires américaines (FDA) en juin 2023 pour le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du SAG âgés de douze mois et plus

PARIS, FRANCE, le 21 juillet 2023 – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) a annoncé aujourd'hui que le Comité des médicaments à usage humain (*Committee for Medicinal Products for Human Use* ou CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (AEM) a émis un avis favorable concernant l'approbation de Bylvay® (odévíxibat) pour le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du SAG âgés de six mois et plus.

« Nous sommes ravis de cet avis positif du CHMP qui est appuyé par les résultats de notre essai de Phase III ASSERT », a déclaré Howard Mayer, Vice-Président Exécutif et Directeur de la Recherche et du Développement d'Ipsen. « Ces enfants souffrent d'une mauvaise qualité de vie. Les démangeaisons sévères appelées prurit, causées par l'accumulation des acides biliaires dans le foie et le sang, provoquent parfois un grattage si intense qu'il entraîne des lésions cutanées. Nous sommes déterminés dans notre engagement à apporter aux patients et familles touchés par cette maladie en Europe une nouvelle option thérapeutique. »

Le Comité des médicaments orphelins (COMP), un comité scientifique de l'AEM, a simultanément émis un avis négatif concernant le maintien du statut de médicament orphelin de Bylvay dans le traitement du SAG. Cet avis négatif du COMP ne permet pas à Ipsen de conserver le statut de médicament orphelin dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché de Bylvay pour le traitement du SAG et pourrait retarder la décision finale de la Commission européenne. Ipsen prévoit de faire appel de l'avis du COMP.

Bylvay est un médicament orphelin déjà approuvé au sein de l'Union européenne (UE) dans le traitement de la cholestase intra-hépatique familiale progressive (PFIC) chez les patients âgés de six mois et plus. En novembre 2022, une demande de modification de cette autorisation de mise sur le marché a été soumise à l'AEM. La demande de modification vise l'approbation de Bylvay au sein de l'UE pour une deuxième indication orpheline dans le traitement du prurit chez les patients atteints du SAG. En 2012, Bylvay a reçu le statut de médicament orphelin pour le traitement du SAG au sein de l'UE, ce qui a aidé au développement préclinique et clinique de Bylvay.

Le CHMP et le COMP ont examiné les données du programme d'essais cliniques évaluant Bylvay, y compris l'étude ASSERT, un essai multicentrique de Phase III, randomisé, en double aveugle, contrôlé

contre placebo, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Bylvay dans le traitement du SAG. Les données positives de l'essai ASSERT, présentées au congrès 2023 de la *European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN), ont démontré que Bylvay apportait des améliorations statistiquement et cliniquement significatives du prurit, dès la première semaine suivant le début du traitement. Ces améliorations ont été continues au cours des 24 semaines de l'étude. Plus de 90 % des patients ont rapporté une évolution du prurit (≥ 1 point à tout moment pendant 24 semaines). L'incidence globale des effets indésirables suite à la prise du traitement était similaire à celle du placebo. Aucun patient n'a interrompu l'essai et 96 % des patients sont passés à l'étude d'extension ouverte.

Bylvay a été approuvé en 2021 aux États-Unis comme première option de traitement médicamenteux chez les patients âgés de trois mois et plus avec un prurit cholestatique dû à PFIC, et pour le traitement de la PFIC chez les patients âgés de six mois et plus au sein de l'UE. En juin 2023, Bylvay a également été approuvé aux États-Unis pour le traitement du prurit cholestatique chez les patients âgés de douze mois et plus atteints du SAG.

Bylvay bénéficie d'une exclusivité orpheline pour le traitement de la PFIC ainsi que du statut de médicament orphelin pour le traitement du SAG et de l'atrésie des voies biliaires (AVB), aux États-Unis et au sein de l'UE. Bylvay est en phase de développement avancé pour une potentielle troisième indication à venir, l'AVB, une maladie hépatique cholestatique rare chez l'enfant, dans le cadre de l'essai de Phase III BOLD.

FIN

À propos de Bylvay® (odévixibat)

Bylvay est un puissant inhibiteur non systémique du transport iléal des acides biliaires (IBATi), administré une fois par jour, qui agit localement sur l'intestin grêle et a une exposition systémique minimale. Il est approuvé aux États-Unis – où il bénéficie d'une exclusivité orpheline – pour le traitement du prurit chez les patients âgés de trois mois et plus atteints de cholestase intrahépatique familiale progressive (PFIC). Bylvay a été lancé pour la première fois en tant qu'option de traitement pour les patients atteints de PFIC aux États-Unis en 2021, où il est soutenu par un programme visant à faciliter l'accès au traitement et à accompagner les patients. Bylvay est également approuvé au sein de l'Union européenne pour le traitement de la PFIC chez les patients âgés de six mois et plus. Le médicament a été lancé dans plus de neuf pays et a obtenu un remboursement par les services publics sur plusieurs marchés majeurs, dont l'Allemagne, l'Italie, le Royaume-Uni, la France et la Belgique. En juin 2023, Bylvay a également été approuvé aux États-Unis pour le traitement du prurit cholestatique chez les patients âgés de douze mois et plus atteints du SAG.

Voir les informations relatives à la prescription aux États-Unis : [ici](https://www.ipsen.com) (ipsen.com).

Voir les informations relatives à la prescription au sein de l'Union européenne : [ici](https://www.europa.eu) (europa.eu)

Informations de sécurité importantes

- PFIC : Les effets indésirables les plus courants sont la diarrhée, les tests anormaux de la fonction hépatique, les vomissements, les douleurs abdominales et une carence en vitamines liposolubles.
- SAG : Les effets indésirables les plus courants sont la diarrhée, les douleurs abdominales, l'hématome et la perte de poids.
- Tests anormaux de la fonction hépatique : Les patients doivent effectuer des tests de la fonction hépatique de base et surveiller les résultats tout au long du traitement. En cas d'anomalie, il peut être nécessaire de réduire la dose ou d'interrompre le traitement jusqu'à nouvel ordre. En cas de tests anormaux persistants ou récurrents de la fonction hépatique, il faudra envisager l'arrêt définitif du traitement.
- Diarrhée : Traiter la déshydratation. En cas de diarrhée persistante, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement de façon temporaire ou définitive.

- Carence en vitamines liposolubles : Le patient doit obtenir des niveaux de vitamines de base et les surveiller tout au long du traitement. Prendre des compléments en cas de carence confirmée. Si la carence en vitamines liposolubles persiste ou s'aggrave malgré les compléments, interrompre définitivement le traitement.

À propos du syndrome d'Alagille (SAG)

Le SAG est une maladie génétique héréditaire rare qui peut affecter plusieurs systèmes d'organes dans l'organisme, y compris le foie, le cœur, le squelette, les yeux et les reins. Des lésions hépatiques peuvent résulter d'un nombre de voies biliaires inférieur à la normale ou de voies biliaires rétrécies ou malformées, ce qui entraîne une accumulation d'acides biliaires toxiques, qui à leur tour peuvent provoquer des cicatrices et une maladie hépatique progressive. Environ 95 % des patients atteints de la maladie présentent une cholestase chronique, généralement au cours des trois premiers mois de leur vie, et jusqu'à 88 % présentent également un prurit sévère et intraitable. L'incidence mondiale estimée du SAG est de 3 cas sur 100 000 naissances. Aux États-Unis, on estime actuellement à 1 300 le nombre de patients susceptibles de recevoir un traitement IBATi.

À propos de l'essai clinique de Phase III ASSERT

ASSERT est un essai en double aveugle, randomisé, versus placebo, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de Bylvay à raison de 120 µg/kg/jour pendant 24 semaines pour soulager le prurit chez les patients atteints du SAG avec 32 sites en Amérique du Nord, en Europe, au Moyen-Orient et en Asie-Pacifique. Dans le cadre de l'essai, des patients âgés de 0 à 17 ans avec un diagnostic de SAG génétiquement confirmé ont été recrutés. Dans l'analyse principale, l'étude a atteint le critère d'évaluation principal avec une amélioration statistiquement significative du prurit telle que mesurée par le score de grattage « PRUCISION Observer-Reported Outcome » (échelle de 0 à 4 points), en partant du début de la période d'étude jusqu'au mois 6 (semaines 21 à 24), par rapport au groupe placebo ($p=0,002$). Plus de 90 % des patients ont rapporté une évolution du prurit (≥ 1 point à tout moment pendant 24 semaines). L'étude a également atteint le critère d'évaluation secondaire clé avec une réduction statistiquement significative de la concentration sérique d'acides biliaires entre le début de la période d'étude et la moyenne des semaines 20 et 24 (par rapport au groupe placebo, $p = 0,001$). Des améliorations statistiquement significatives de plusieurs paramètres liés au sommeil ont été observées dès les semaines 1 à 4 par rapport aux patients sous placebo, avec une amélioration continue jusqu'à la semaine 24. Dans le cadre de l'étude, aucune interruption de traitement n'a été enregistrée chez les patients et 96 % des patients ont été transférés vers l'étude d'extension ouverte. Bylvay affiche une incidence globale d'effets indésirables similaire à celle du placebo et une faible incidence de diarrhée liée au médicament (11,4 % contre 5,9 % pour le placebo).

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 Depository Receipt* (ADR : IPSEY) sponsorisé de niveau I. Le site Internet d'Ipsen est ipsen.com.

Le 3 mars 2023, Ipsen a finalisé l'acquisition d'Albireo Pharma Inc, une entreprise innovante de premier plan dans le domaine des modulateurs d'acides biliaires pour le traitement des maladies hépatiques rares, et titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de Bylvay.

Pour plus d'informations :

Contacts Ipsen

Investisseurs

Craig Marks

Vice-Président, Relations Investisseurs
+44 (0) 7584 349 193

Nicolas Bogler

Responsable, Relations Investisseurs
+33 6 52 19 98 92

Médias

Jennifer Moore

Directrice, Corporate Communication
+1 (347) 401-8583

Ioana Piscociu

Responsable senior,
Relations Global Media
+33 6 69 09 12 96

Amy Wolf

Vice-Présidente, Stratégie de la marque
Corporate et Communication
+41 (0) 79 576 07 23

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.ipsen.com.
