

## **Ergebnisse der ELATIVE®-Phase-III-Zulassungsstudie von Ipsen mit Elafibranor bei primär biliärer Cholangitis wurden auf dem AASLD-Kongress vorgestellt und im New England Journal of Medicine veröffentlicht**

**München, November 2023**

- Die ELATIVE®-Phase-III-Studie bestätigt das Potenzial des Prüfpräparats Elafibranor als neuartiger dualer PPAR $\alpha$ / $\delta$ -Agonist für Patient\*innen mit primär biliärer Cholangitis.
- Elafibranor zeigt signifikante Verbesserungen bei Biomarkern für das Fortschreiten der Erkrankung im Vergleich zu Placebo, einschließlich eines signifikanten Behandlungsvorteils mit einer Verbesserung des biochemischen Ansprechens und der Normalisierung der alkalischen Phosphatase (AP). Zusätzlich deuten patientenberichtete Behandlungsergebnisse auf eine mögliche Verbesserung des Juckreizes hin.
- Elafibranor ist im Allgemeinen gut verträglich und weist ein gut dokumentiertes Sicherheitsprofil auf, das mit früheren Studien übereinstimmt.

Ipsen (Euronext: IPN; ADR: IPSEY) und GENFIT (Nasdaq und Euronext: GNFT) gaben kürzlich die vollständigen Ergebnisse der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie ELATIVE® bekannt, die in einer Präsentation (Abstract #484, Montag, 13. November um 16.45 EST) auf dem Kongress der American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) vorgestellt und gleichzeitig im New England Journal of Medicine (NEJM) veröffentlicht wurden. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit des Prüfpräparats Elafibranor, eines oralen, dualen PPAR $\alpha$ / $\delta$ -Agonisten, als potenzielle neue Therapie für die Behandlung von Patient\*innen mit primär biliärer Cholangitis (PBC), einer seltenen, cholestatischen Autoimmunerkrankung der Leber.

Die Ergebnisse zeigen bei den wichtigsten Endpunkten statistisch signifikante Verbesserungen von Biomarkern für das Fortschreiten der Erkrankung. Ein signifikanter Behandlungsvorteil wurde beim primären zusammengesetzten Endpunkt für das biochemische Ansprechen erzielt, der einen 47-prozentigen placebo-bereinigten Unterschied ( $P < 0,001$ ) zwischen den mit 80 mg Elafibranor behandelten Patient\*innen (51 Prozent) und den mit Placebo behandelten

Patient\*innen (vier Prozent) aufzeigte. In der Studie war biochemisches Ansprechen definiert durch einen Wert der alkalischen Phosphatase (AP)  $< 1,67$  der oberen Normalgrenze, einer Reduktion des AP-Werts  $\geq 15$  Prozent und einem Gesamtbilirubin-Wert (TB)  $\leq 1$  der oberen Normalgrenze nach 52 Wochen. Eine Reduktion beider Werte kann auf eine verringerte cholestatische Schädigung und eine verbesserte Leberfunktion hinweisen.

Nur Patient\*innen, die Elafibranor erhielten, erreichten in Woche 52 eine Normalisierung der AP-Werte (Grenze des Oberen Normwerts 104 U/L bei Frauen und 129 U/L bei Männern), einem wichtigen sekundären Endpunkt der Studie (15 Prozent gegenüber 0 Prozent Placebo,  $P=0,002$ ). Die signifikante biochemische Wirkung von Elafibranor, gemessen an der AP-Reduktion, wurde durch Daten unterstützt, die zeigten, dass die AP-Werte im Vergleich zum Ausgangswert rasch sanken, und zwar bereits in Woche vier in der Elafibranor-Gruppe, und dass dies bis Woche 52 anhielt, mit einer AP-Reduktion von 41 Prozent unter Elafibranor im Vergleich zu Placebo.

„Bei der Behandlung von PBC ist es unser oberstes Ziel, das Fortschreiten der Erkrankung, die zu Leberversagen führen kann, wirkungsvoll zu kontrollieren. Die Ergebnisse der ELATIVE-Studie liefern überzeugende Belege dafür, dass Elafibranor das Potenzial hat, dieses Ziel zu erreichen. Es gibt Hinweise auf einen hochsignifikanten Behandlungsvorteil, der mit verbesserten klinischen Ergebnissen einhergeht“, so Dr. Christopher Bowlus, Professor für Gastroenterologie und Hepatologie an der University of California Davis, USA. „Die Daten aus der ELATIVE-Studie haben gezeigt, dass sich der Juckreiz bei Patient\*innen, die Elafibranor einnehmen, im Vergleich zu Patient\*innen, die Placebo erhalten, potenziell verbessert. Zusammengenommen deuten diese Daten darauf hin, dass Elafibranor eine wirksame neue Behandlungsmöglichkeit für das Management von PBC sein kann.“

ELATIVE untersuchte die Wirkung der Behandlung mit Elafibranor auf Pruritus (starken Juckreiz) anhand von drei separaten Bewertungsverfahren zur Erfassung patientenberichteter Behandlungsergebnisse (Patient-Reported Outcome Measures). Beim wichtigsten sekundären Endpunkt, dem PBC Worst Itch NRS Score, war die für Elafibranor im Vergleich zu Placebo beobachtete Verringerung des Juckreizes statistisch nicht signifikant (LS-Mittelwert, -1,93 versus -1,15; Differenz, -0,78; 95% CI, -1,99 bis 0,42;  $P=0,20$ ). Zur Bewertung des Juckreizes wurden zwei weitere sekundäre Bewertungsverfahren herangezogen. In Woche 52 wurde unter Elafibranor im Vergleich zu Placebo eine stärkere Verringerung des Juckreizes beobachtet, und zwar in Bezug auf den Fragenbereich zum Juckreiz des PBC-40 quality of life questionnaire (LS-Mittelwertdifferenz -2,3; 95% KI, -4,0 bis -0,7) und den 5-D Itch total score (LS-Mittelwertdifferenz, -3,0; 95% KI, -5,5 bis -0,5).

„Wir glauben, dass diese Daten darauf hindeuten, dass Elafibranor eine paradigmenerändernde Behandlung darstellen könnte, die den ungedeckten Bedarf an einer wirksamen Zweitlinienoption deckt“, sagte Christelle Huguet, EVP und Leiterin der Abteilung Forschung und Entwicklung bei Ipsen. „Diese Daten aus ELATIVE haben uns ein besseres Verständnis dafür vermittelt, wie wir sowohl das Fortschreiten der Erkrankung als auch die Symptombelastung, unter der viele Menschen mit PBC immer noch leiden, wirksam behandeln können. Es wäre uns nicht möglich gewesen, das Potenzial für neue innovative Behandlungen zu erforschen, wenn wir nicht die Betroffenen, ihre Familien und Betreuer\*innen einbezogen hätten, denen wir unendlich dankbar sind. Wir sind auch den Prüfarzt\*innen der Studie sehr dankbar, die uns bei der Planung und Durchführung dieser Studie unterstützt und uns ihr Fachwissen zur Verfügung gestellt haben.“

PBC ist eine seltene, cholestatische Autoimmunerkrankung der Leber, von der etwa zu 90 Prozent Frauen betroffen sind. Eine Ansammlung von Gallenflüssigkeit und Giftstoffen (Cholestase) und chronischen Entzündungen führen zu einer irreversiblen Fibrose (Vernarbung) der Leber und zur Zerstörung der Gallengänge. Es handelt sich um eine lebenslange Erkrankung, die sich im Laufe der Zeit verschlimmern kann, wenn sie nicht wirksam behandelt wird. Dies kann zu einer Lebertransplantation und in einigen Fällen zu einem vorzeitigen Tod führen. Die PBC beeinträchtigt das tägliche Leben der Betroffenen durch lähmende Symptome, zu denen in den meisten Fällen Juckreiz und Fatigue gehören. Derzeit gibt es keine zugelassenen Therapien, mit denen sowohl das Fortschreiten der Krankheit als auch die lebensbeeinträchtigenden Symptome wirksam behandelt werden können.

„Das Leben mit PBC kann für viele Menschen eine große Herausforderung sein. Die Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung schwebt über einem, und man muss so gut wie möglich mit der täglichen Symptomlast zurechtkommen. Die Symptome können manchmal so lähmend sein, dass man jedes Quäntchen Kraft braucht, um einen weiteren Tag zu überstehen“, erklärt Mo Christie, Vorsitzende der Patientenvereinigung PBC Foundation, Vereinigtes Königreich. „Als jemand, der mit PBC lebt, weiß ich, wie wichtig es ist, dass das medizinische Fachpersonal, andere Patient\*innen und deren Familien die Erkrankung und deren Effekte verstehen, die die Auseinandersetzung mit einer unheilbaren Erkrankung auf das Leben eines Menschen haben kann. Die Auswirkungen können enorm sein, daher ist es für alle Aspekte unseres Lebens von entscheidender Bedeutung, dass wir Zugang zu Wissen, Pflege und wirksamen Medikamenten haben, wenn wir unsere Ärzt\*innen aufsuchen.“

Elafibranor wurde in der Studie gut vertragen. Bei einem ähnlichen Prozentsatz der Patient\*innen in der Behandlungs- und der Placebogruppe traten unerwünschte Ereignisse, behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, schwere oder schwerwiegende unerwünschte

Ereignisse oder unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, auf. Zu den unerwünschten Ereignissen, die bei mehr als 10 Prozent der Patient\*innen auftraten und unter Elafibranor häufiger waren als unter Placebo, gehörten Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen. Elafibranor hat ein gut dokumentiertes Sicherheitsprofil in einer breiten Patientenpopulation und steht im Einklang mit den kumulativen Sicherheitsdaten aus früheren Elafibranor-Studien in anderen Indikationen, einschließlich NASH.

Die Daten von ELATIVE werden bei der Einreichung von Anträgen für Elafibranor als Behandlung für PBC bei den Zulassungsbehörden weltweit verwendet.

## **ELATIVE**

ELATIVE ist eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, placebo-kontrollierte klinische Studie der Phase III mit einer Open-Label-Extension (NCT04526665). ELATIVE untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von 80 mg Elafibranor einmal täglich im Vergleich zu Placebo für die Behandlung von Patient\*innen mit PBC, die nicht ausreichend auf Ursodeoxycholsäure (UDCA), die derzeitige Erstlinientherapie für PBC, ansprechen oder diese nicht vertragen. An der Studie nahmen 161 Betroffene teil, die im Verhältnis 2:1 randomisiert wurden und einmal täglich entweder 80 mg Elafibranor oder Placebo erhielten. Patient\*innen, die unzureichend auf UDCA ansprachen, erhielten weiterhin UDCA in Kombination mit Elafibranor oder Placebo, während Patient\*innen, die UDCA nicht vertragen, nur Elafibranor oder Placebo erhielten.

## **Elafibranor**

Elafibranor ist ein neuartiger, einmal täglich oral einzunehmender, dualer Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor (PPAR) alpha/delta ( $\alpha,\delta$ )-Agonist, der derzeit zur Behandlung von Patient\*innen mit PBC, einer seltenen Lebererkrankung, untersucht wird. Die gleichzeitige  $\alpha,\delta$ -Aktivierung zielt auf Entzündung, Cholestase und Fibrose bei PBC ab. Im Jahr 2019 erhielt Elafibranor von der FDA eine Breakthrough Therapy designation für Erwachsene mit PBC, die unzureichend auf UDCA ansprechen. Elafibranor hat aktuell weltweit keine Zulassung durch die Regulierungsbehörden erhalten.

## **Ipsen**

Ipsen ist ein globales, mittelständisches biopharmazeutisches Unternehmen, das sich auf transformative Medikamente in den Bereichen Onkologie, seltene Erkrankungen und Neurologie konzentriert. Mit einem Gesamtumsatz von 3,0 Mrd. € im Geschäftsjahr 2022 vertreibt Ipsen Medikamente in über 100 Ländern. Neben seiner Strategie der externen Innovation konzentriert sich das Unternehmen in der Forschung und Entwicklung auf seine innovativen und differenzierten technologischen Plattformen, die sich im Herzen führender biotechnologischer

und biowissenschaftlicher Zentren befinden: Paris-Saclay, Frankreich; Oxford, Großbritannien; Cambridge, USA; Shanghai, China. Ipsen beschäftigt weltweit rund 5.300 Mitarbeiter und ist in Paris (Euronext: IPN) und in den USA über ein Sponsored Level I American Depositary Receipt Programm (ADR: IPSEY) notiert. Weitere Informationen finden Sie unter [ipson.com](http://ipson.com).

## **GENFIT**

GENFIT ist ein biopharmazeutisches Unternehmen im Spätstadium der Entwicklung, das sich zum Ziel gesetzt hat, das Leben von Patient\*innen mit seltenen und lebensbedrohlichen Lebererkrankungen zu verbessern, für die es einen hohen medizinischen Bedarf gibt. GENFIT ist ein Pionier in der Erforschung und Entwicklung von Lebererkrankungen mit einer bewegten Geschichte und einem starken wissenschaftlichen Erbe, das sich über mehr als zwei Jahrzehnte erstreckt. Heute verfügt GENFIT über eine wachsende und diversifizierte Pipeline mit Programmen in verschiedenen Entwicklungsstadien. Der Schwerpunkt des Unternehmens liegt im Bereich des akuten und chronischen Leberversagens (ACLF). Das ACLF-Franchise besteht aus fünf Produkten in der Entwicklung: VS-01, NTZ, SRT-015, CLM-022 und VS-02-HE. Sie alle beruhen auf differenzierten Wirkmechanismen, die komplementäre Signalwege nutzen. Weitere Wirkstoffe zielen auf andere lebensbedrohliche Krankheitsindikationen wie Cholangiokarzinom (CCA) und Harnstoffzyklusstörungen (UCD)/Organische Azidämien (OA). GENFITs Erfolgsbilanz bei der Entwicklung von Wirkstoffen im Frühstadium mit hohem Potenzial bis in die späten Entwicklungs- und Vorvermarktungsphasen wird durch die erfolgreiche 52-wöchige Phase-III-Studie ELATIVE® zur Evaluierung von Elafibranor bei PBC unterstrichen. Neben den Therapeutika umfasst die Pipeline von GENFIT auch ein Diagnostikprogramm, das sich auf MASH (früher bekannt als NASH) und Ammoniak konzentriert. GENFIT verfügt über Standorte in Lille und Paris (Frankreich), Zürich (Schweiz) und Cambridge, MA (USA). GENFIT ist ein börsennotiertes Unternehmen, das am Nasdaq Global Select Market und im Fach B des geregelten Marktes der Euronext in Paris notiert ist (Nasdaq und Euronext: GNFT). Im Jahr 2021 wurde Ipsen einer der größten Aktionäre von GENFIT und hält acht Prozent des Aktienkapitals des Unternehmens. Weitere Informationen finden Sie unter [www.genfit.com](http://www.genfit.com)

### **Pressekontakte**

Stefanie Gerhardt  
Director Communications & External Affairs  
Ipsen DACH  
+49 172 8431474  
[stefanie.gerhardt@ipson.com](mailto:stefanie.gerhardt@ipson.com)

Dr. Sybill Hessler  
Medical Director  
Ipsen DACH  
+49 160 97281138  
[sybill.hessler@ipson.com](mailto:sybill.hessler@ipson.com)