



## PRESS RELEASE

### **Ipsen présente les données de la phase III NAPOLI 3 sur Onivyde<sup>®</sup>, démontrant des résultats positifs en matière de survie chez les patients non précédemment traités atteints d'un adénocarcinome canalaire pancréatique métastatique (mPDAC), à l'ASCO GI**

- Le médicament expérimental Onivyde<sup>®</sup> (injection d'irinotécan liposomal) dans le schéma thérapeutique NALIRIFOX démontre 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 gérable.<sup>1</sup>
- Ces résultats représentent une avancée potentielle dans un cancer agressif et difficile à traiter
- Ipsen prévoit de déposer une demande d'approbation auprès des autorités réglementaires américaines (FDA).

**PARIS, FRANCE**, le 20 janvier 2023 — Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) a annoncé aujourd'hui des résultats positifs dans le cadre de son essai pivotal de Phase III, nommé NAPOLI 3, évaluant un traitement expérimental avec Onivyde<sup>®</sup> (injection d'irinotécan liposomal), un inhibiteur liposomal de la topoisomérase à circulation longue, chez les patients non précédemment traités atteints d'un mPDAC. Dans le cadre d'une session de présentation d'abstracts partagés pour la première fois (LBA661) à l'occasion de l'édition 2023 du symposium sur les cancers gastro-intestinaux de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO GI), les données de l'essai NAPOLI 3 sur le nouveau schéma thérapeutique NALIRIFOX (irinotécan liposomal 50 mg/m<sup>2</sup> + 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> + leucovorine 400 mg/m<sup>2</sup> + oxaliplatine 60 mg/m<sup>2</sup>) ont démontré une amélioration de l'OS et de la PFS par rapport au nab-paclitaxel en association avec la gemcitabine.<sup>1</sup> Sur une période de suivi médiane de 16,1 mois, le schéma thérapeutique expérimental d'Onivyde a atteint son critère d'évaluation principal, démontrant une amélioration statistiquement significative de OS à 11,1 mois, par rapport à 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).<sup>1†</sup>

« Pour la première fois, une étude clinique de première ligne pour traiter le mPDAC a démontré une survie globale et une survie sans progression supérieures dans le cadre d'un schéma thérapeutique expérimental par rapport au traitement de référence avec le nab-paclitaxel et la gemcitabine », a déclaré Zev Wainberg, M.D., Professeur de médecine à l'UCLA et Co-directeur du programme d'oncologie sur les cancers gastro-intestinaux de l'UCLA. « Ces résultats sont particulièrement encourageants pour les personnes atteintes de ce cancer agressif et difficile à traiter. Ils démontrent en effet le potentiel de ce médicament expérimental à prolonger la vie des patients, avec un profil de tolérance conforme à celui des composants du traitement. »

« Rares sont les études cliniques ayant démontré une efficacité dans le traitement du mPDAC au cours des dernières décennies. La mise au point d'un médicament pour ce type de cancer du pancréas a progressé lentement et les patients disposent actuellement d'options de traitement limitées. C'est pourquoi les résultats de l'essai NAPOLI 3 représentent une avancée significative pour les personnes non précédemment traitées atteintes d'un mPDAC », a déclaré Howard Mayer, Vice-Président Exécutif et Directeur de la Recherche et du Développement chez Ipsen. « Dans l'ensemble, les données de l'étude démontrent que le traitement expérimental avec Onivyde (NALIRIFOX) présente un réel bénéfice en matière de survie par rapport au nab-paclitaxel en association avec la gemcitabine. Nous planifions de soumettre ces résultats à la FDA. »

Les critères d'évaluation secondaires de l'essai NAPOLI 3 incluaient la PFS, le taux de réponse objective (ORR), l'incidence des effets indésirables associés au traitement, les effets indésirables graves et les anomalies d'analyses biologiques de laboratoire.

- L'étude a atteint ses critères 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 nab-paclitaxel en association avec la gemcitabine (HR 0,69 [IC 95 % : 0,58–0,83] ; p=0,0001).<sup>1†</sup>
- Le 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.<sup>1</sup>
- Le profil de tolérance de NALIRIFOX était gérable et conforme aux profils des composants du traitement. Les EIAT 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 %).<sup>1</sup>

### **À propos de l'essai NAPOLI 3<sup>1</sup>**

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® (injection d'irinotécan liposomal)**

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.

Ipsen prévoit de déposer une demande d'approbation auprès de la FDA pour Onivyde en association avec l'oxaliplatine et le 5-FU/LV dans le traitement des patients non précédemment traités atteints d'un mPDAC, faisant suite à la procédure accélérée (« Fast Track Designation ») accordée en 2020. 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 adénocarcinome métastatique du pancréas.

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 Taïwan.

### **À propos de l'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC)**

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.<sup>2,3</sup> 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).<sup>4</sup> 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.<sup>5</sup> 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.<sup>4</sup> Actuellement, moins de 20 % des personnes diagnostiquées avec un mPDAC 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.<sup>2,3</sup>

## ÉTATS-UNIS INFORMATIONS DE SÉCURITÉ IMPORTANTES

### MISE EN GARDE (BOXED WARNINGS) : 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 ayant reçu 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/mm<sup>3</sup> 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 le 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 loperamide 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 un mois après l'arrêt du traitement.

### Effets indésirables

- Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 20\%$ ) étaient les suivants : diarrhée (59 %), fatigue/asthénie (56 %), vomissements (52 %), nausées (51 %), perte d'appétit (44 %), stomatite (32 %) et pyrexie (23 %).
- Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ) étaient les suivants : 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 avec Onivyde/5-FU/LV. Les effets indésirables ayant conduit le plus fréquemment à un arrêt du traitement par Onivyde étaient les suivants : 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 étaient les suivants : neutropénie, diarrhée, nausées et anémie.
- Le traitement par Onivyde a été arrêté ou retardé en raison d'effets indésirables chez 62 % des patients traités avec Onivyde/5-FU/LV. Les effets indésirables ayant conduit le plus fréquemment à un arrêt ou à un retard de traitement étaient les suivants : neutropénie, diarrhée, nausées et anémie.
- Les anomalies d'analyses biologiques de laboratoire les plus fréquentes ( $\geq 20\%$ ) étaient les suivantes : anémie (97 %), lymphopénie (81 %), neutropénie (52 %), élévations de ALT (51 %), hypoalbuminémie (43 %), thrombocytopenie (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 deux 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 une 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 quatre 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 [relatives à la prescription](#) d'Onivyde aux États-Unis, y compris la mise en garde (boxed warning).

**FIN**

### À 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 de 2,6 milliards d'euros en Médecine de Spécialité pour l'exercice 2021, 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. En dehors de son activité Santé Familiale, Ipsen compte environ 5 000 collaborateurs dans le monde. Le Groupe 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](http://ipsen.com).

### Avertissement Ipsen

Les déclarations prospectives et les objectifs contenus dans cette présentation 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. Ces risques et incertitudes pourraient affecter la capacité d'Ipsen à atteindre ses objectifs financiers qui sont basés sur des conditions macroéconomiques raisonnables, provenant de l'information disponible à ce jour.

L'utilisation des termes « croit », « envisage » et « prévoit » ou d'expressions similaires a pour but d'identifier des déclarations prévisionnelles, notamment les attentes d'Ipsen quant aux événements futurs, y compris les soumissions et décisions réglementaires. De plus, les prévisions mentionnées dans ce document sont établies en dehors d'éventuelles opérations futures de croissance externe qui pourraient venir modifier 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 faire face ou est susceptible d'avoir à faire face à la concurrence des médicaments 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 du taux d'intérêt et du taux de change ; l'incidence de la réglementation de l'industrie pharmaceutique et de la législation en matière de soins de santé ; les tendances mondiales à l'égard de la maîtrise des coûts en matière de soins 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 approbation réglementaire ; 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 autres protections concernant les médicaments novateurs ; et le risque de litiges, notamment des litiges en matière de brevets et/ou des recours réglementaires. Ipsen dépend également de tierces parties pour le développement et la commercialisation de ses médicaments, qui pourraient potentiellement générer des redevances substantielles ; ces partenaires pourraient agir de telle manière que cela pourrait avoir un impact négatif sur les activités d'Ipsen ainsi que sur 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 des partenaires d'Ipsen pourrait engendrer une baisse imprévue de revenus. 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 déclarations prospectives ou objectifs visés dans le présent communiqué afin de refléter les changements qui interviendraient sur les événements, situations, hypothèses ou circonstances sur lesquels ces déclarations sont basées. L'activité d'Ipsen est soumise à des facteurs de risques qui sont décrits dans ses documents de référence 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 du Document d'enregistrement universel 2021 d'Ipsen, disponible sur son site web [ipsen.com](https://www.ipsen.com).

## **Pour plus d'informations :**

### **Contacts**

#### **Investisseurs**

#### **Craig Marks**

Vice-Président, Relations Investisseurs  
+44 7584 349 193

#### **Médias**

#### **Joanna Parish**

Directrice Communication Globale Franchise,  
Oncologie  
+44 7840 023 741

#### **Elizabeth Kalina (pour les médias des États-Unis)**

Vice-Présidente, Communication et Relations patients  
[elizabeth.kalina@ipsen.com](mailto:elizabeth.kalina@ipsen.com)  
+1 857 331 0060

† Les résultats en matière de survie (OS, PFS) reflètent les données incluses dans la présentation de l'ASCO GI. Ces données décrivent l'analyse finale après approbation de l'abstract.

### **Références**

1. Wainberg, Z.A., et al. NAPOLI-3 : étude ouverte randomisée de Phase III sur l'irinotécan liposomal en association avec le 5-FU/LV et l'oxaliplatine (NALIRIFOX), par rapport au nab-paclitaxel en association avec la gemcitabine, chez les patients non précédemment traités atteints d'un mPDAC. Présentation dans le cadre de l'ASCO GI, du 19 au 21 janvier 2023, à San Francisco, en Californie.
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* » (« Adénocarcinome canalaire pancréatique : caractéristiques biologiques, état actuel et perspectives à venir des approches de traitement combinées »). *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>