



## PRESS RELEASE

### **Onivyde® démontre une amélioration statistiquement significative de la survie globale chez les patients atteints d'un adénocarcinome canalaire pancréatique métastatique non précédemment traités**

- L'essai clinique a atteint le critère d'évaluation principal avec Onivyde® (injection d'irinotécan liposomal) dans le schéma thérapeutique NALIRIFOX, démontrant une amélioration statistiquement significative de la survie globale comparé au nab-paclitaxel en association avec la gemcitabine.
- L'étude a atteint le principal critère d'évaluation secondaire en matière de survie sans progression avec un profil de tolérance comparable à celui de l'étude précédente.
- Les résultats de l'essai clinique seront présentés à l'occasion d'une prochaine conférence médicale.

**PARIS, FRANCE**, 9 Novembre 2022 – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) a annoncé aujourd'hui que son essai NAPOLI 3 de Phase III pour Onivyde® (injection d'irinotécan liposomal) en association avec le 5-fluorouracile/leucovorine (5-FU/LV) et l'oxaliplatine (schéma thérapeutique NALIRIFOX) a atteint le critère d'évaluation principal de survie globale, démontrant une amélioration clinique et statistique significatives par rapport au nab-paclitaxel en association avec la gemcitabine chez 770 patients non précédemment traités atteints d'un adénocarcinome canalaire pancréatique métastatique (mPDAC). Le principal résultat d'efficacité secondaire en matière de survie sans progression (PFS) a également montré une amélioration significative par rapport au traitement comparateur. Le profil de tolérance d'Onivyde dans le cadre de l'essai NAPOLI 3 était comparable à celui observé dans le cadre de la précédente étude de Phase I/II chez les patients atteints d'un mPDAC.

Ipsen prévoit de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès des autorités réglementaires américaines (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. Les résultats de l'essai clinique seront présentés à l'occasion d'une prochaine conférence médicale.

« Les résultats positifs de l'essai NAPOLI 3 ont démontré que, par rapport au traitement de référence, le schéma thérapeutique expérimental d'Onivyde permettait d'étendre la durée de vie des patients non précédemment traités atteints d'un adénocarcinome canalaire pancréatique métastatique », a déclaré Howard Mayer, Vice-Président Exécutif et Directeur de la Recherche et du Développement chez Ipsen. « Le pronostic des personnes diagnostiquées avec un cancer du pancréas est extrêmement sombre. Nous prévoyons de soumettre ces nouveaux résultats à l'autorité réglementaire compétente et, s'il sont approuvés, sommes convaincus que ce schéma thérapeutique pourrait représenter une nouvelle option de traitement importante pour les patients qui luttent contre un cancer agressif et difficile à traiter. Nous remercions les patients ayant participé à l'étude, leurs familles ainsi que les équipes soignantes. »

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>1,2</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>3</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>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>1,2</sup>

### **Essai NAPOLI 3 de Phase III**

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 adénocarcinome canalaire pancréatique métastatique. Onivyde, en association avec l'oxaliplatine et le 5-FU/LV, a été 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 administrée trois fois par mois (jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours). Environ 770 patients ont participé à l'essai dont le critère d'évaluation principal était la survie globale. Les critères d'évaluation secondaires incluent la survie sans progression, le taux de réponse objective, la qualité de vie, l'incidence des effets indésirables liés au traitement, les effets indésirables graves et les anomalies d'analyses biologiques de laboratoire. Les effets indésirables et les analyses de laboratoire ont également été évalués.

### **Onivyde® (injection d'irinotécan liposomal)**

Onivyde est un inhibiteur liposomal de la topoisomérase à circulation longue, destiné à interrompre la réplication de l'ADN dans les cellules cancéreuses. Onivyde pénètre dans les cellules cancéreuses en utilisant un processus naturel (perméabilité et rétention améliorées ou effet EPR) et lorsque les macrophages libèrent les liposomes, Onivyde est activé afin de faciliter la libération de la charge utile cytotoxique dans la tumeur, y compris l'irinotécan et le SN-38, son métabolite actif. 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 forte 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.

Onivyde est actuellement approuvé sur la plupart des marchés importants, y compris aux États-Unis, en Europe et en Asie, en association avec le fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (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.

## **Etats-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 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/mm<sup>3</sup> ou d'une neutropénie fébrile. Surveiller périodiquement la numération de la 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 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 l'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 effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents (≥ 10 %) ont été : 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 %) ont été : 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 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 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 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.

Veillez consulter les Informations complètes. Veuillez consulter les [Informations complètes relatives à la prescription](#) d'Onivyde aux États-Unis.

## 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 4 500 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 [www.ipсен.com](http://www.ipсен.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 connus ou non, et d'éléments aléatoires qui peuvent entraîner une divergence significative entre les résultats, performances ou événements effectifs et ceux envisagés dans ce communiqué. Ces risques et éléments aléatoires 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 pré cliniques 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 homologations 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 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 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 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 du Document d'enregistrement universel 2021 d'Ipsen, disponible sur son site web [ipsen.com](http://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

##### **Rachel Reiff**

Directrice Communication Franchise, États-Unis  
+1 908 616 1680

#### **Références**

1. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
2. <https://www.cancer.net/cancer-types/pancreatic-cancer/statistics>
3. 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>
4. <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>