

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

GENFIT : Étape historique franchie avec l'approbation accélérée d'Iqirvo[®] d'Ipsen dans la Cholangite Biliaire Primitive par la FDA américaine

- **Iqirvo[®] (élafibranor) 80 mg comprimés d'Ipsen reçoit l'approbation accélérée de la FDA américaine en tant que traitement *first-in-class* de la Cholangite Biliaire Primitive (PBC)**
- **Premier médicament développé en interne par GENFIT à obtenir l'approbation de la FDA américaine**
- **GENFIT est éligible à un paiement d'étape de 48,7 millions d'euros d'Ipsen lors de la première vente commerciale d'Iqirvo aux États-Unis, ainsi qu'à des *royalties* échelonnées à deux chiffres pouvant atteindre 20%.**

Lille (France), Cambridge (Massachusetts, États-Unis), Zurich (Suisse), 10 juin 2024 - GENFIT (Nasdaq et Euronext : GNFT), une société biopharmaceutique de stade clinique avancé engagée dans l'amélioration de la vie des patients atteints de maladies rares du foie pouvant engager le pronostic vital, a annoncé aujourd'hui la réalisation d'une étape historique pour l'entreprise : L'approbation accélérée par la Food and Drug Administration (FDA) américaine d'Iqirvo¹ (élafibranor)² 80 mg comprimés, annoncée aujourd'hui par Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY), en tant que traitement *first-in-class* de la PBC en combinaison avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes dont la réponse à l'AUDC est insuffisante, ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'AUDC.

Élafibranor sera mis sur le marché et commercialisé par Ipsen sous la marque Iqirvo et pourra être prescrit immédiatement aux États-Unis pour les patients éligibles.

Cette indication a été approuvée selon une procédure accélérée sur la base de la diminution du taux de phosphatases alcalines (ALP). L'amélioration de la survie ou la prévention des événements de décompensation au niveau du foie n'ont pas été démontrées. 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. Iqirvo n'est pas recommandé aux personnes qui sont atteintes ou développent une cirrhose décompensée (par exemple : ascite, saignement d'une varice, encéphalopathie hépatique).

¹ Iqirvo[®] et ELATIVE[®] sont des marques déposées.

² En décembre 2021, Ipsen a acquis les droits mondiaux de développement et de commercialisation de la molécule (à l'exception de la Chine, de Hong Kong, de Taïwan et de Macao, où Terns Pharmaceuticals détient la licence exclusive de développement et de commercialisation de l'élafibranor)

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Pascal Prigent, Directeur Général de GENFIT, a commenté : *"Cette approbation est une grande fierté pour tous les collaborateurs de GENFIT. Nous avons développé élafibranor de la phase de découverte jusqu'à la fin de la phase 3 et désormais, grâce à notre partenariat avec Ipsen, il sera mis à la disposition des professionnels de santé et constituera une alternative thérapeutique précieuse pour les patients. Le lancement prochain est à la fois une réalisation majeure et le début d'un nouveau chapitre, dans la mesure où les revenus qui devraient résulter de la commercialisation d'élafibranor contribueront au financement du développement d'un nouveau portefeuille de programmes prometteurs concentré principalement sur l'ACLF ».*

En 2024, comme précédemment communiqué, GENFIT s'attend à recevoir d'Ipsen des paiements d'étape d'environ 89 millions d'euros au total, dont 48,7 millions d'euros qui seront versés au moment de la première vente commerciale d'Iqirvo aux États-Unis, et 13,3 millions d'euros de paiements d'étape facturés en décembre 2023 et reçus en février 2024.

Ces revenus offrent à GENFIT de nouvelles opportunités financières et contribueront au financement du pivot stratégique initié vers l'Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) et d'autres maladies du foie.

FIN

INFORMATIONS DE SÉCURITÉ IMPORTANTES

Myalgie, myopathie et rhabdomyolyse : Une rhabdomyolyse entraînant une lésion rénale aiguë est survenue chez un patient traité par IQIRVO qui souffrait d'une cirrhose dès le début de l'étude et prenait également une dose stable d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine). Des myalgies ou myopathies, avec ou sans élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK), sont survenues chez des patients traités par IQIRVO uniquement ou traités concomitamment avec une dose stable d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. Il convient d'évaluer la myalgie et la myopathie avant de débuter la prise d'IQIRVO. Une évaluation périodique (examen clinique, mesure de la CPK) doit être envisagée pendant le traitement par IQIRVO, en particulier chez les personnes qui présentent des signes et symptômes d'apparition ou d'aggravation de douleurs musculaires ou de myopathie. Interrompre le traitement par IQIRVO en cas d'apparition ou d'aggravation de douleurs musculaires, de myopathie ou de rhabdomyolyse.

Fractures : Des fractures sont survenues chez 7 % des patients traités par IQIRVO contre 0% des patients sous placebo. Envisager le risque de fractures dans le suivi des patients traités par IQIRVO et surveiller la santé osseuse conformément aux traitements de référence actuels.

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Effets indésirables sur le développement du fœtus et du nouveau-né : IQIRVO présente un risque de toxicité fœtale lorsqu'il est administré pendant la grossesse. S'agissant des femmes en âge de procréer, il est nécessaire de vérifier que la patiente n'est pas enceinte avant de débiter le traitement. Conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode efficace de contraception non hormonale ou d'utiliser une méthode de contraception barrière conjointement avec une méthode de contraception hormonale systémique pendant le traitement par IQIRVO et durant trois semaines à compter de l'administration de la dernière dose d'IQIRVO.

Lésions hépatiques induites par la prise de médicament : Des lésions hépatiques suspectées d'être d'origine médicamenteuse sont survenues chez un patient ayant pris 80 mg d'IQIRVO une fois par jour et chez deux patients ayant pris 1,5 fois la dose recommandée d'IQIRVO, dont un patient qui présentait une hépatite auto-immune. Le délai médian avant une élévation des taux observée dans les résultats des tests hépatiques était de 85 jours. Obtenir des évaluations cliniques et en laboratoire ainsi que des imageries correspondant à la situation de référence au moment de débiter le traitement par IQIRVO et surveiller ces données par la suite conformément à la prise en charge de routine du patient. Interrompre le traitement par IQIRVO si les résultats des tests hépatiques (ALT, AST, bilirubine totale [BT] et/ou phosphatases alcalines [ALP]) s'aggravent, ou si le patient développe des signes et des symptômes évocateurs d'une hépatite clinique (par exemple, jaunisse, douleur dans le quadrant supérieur droit, éosinophilie). Envisager un arrêt définitif si les résultats des tests hépatiques se détériorent après la reprise d'IQIRVO.

Réactions d'hypersensibilité : Des réactions d'hypersensibilité ont été observées lors d'un essai clinique avec la prise de 1,5 fois la dose recommandée d'IQIRVO. Trois patients (0,2 %) ont présenté une éruption cutanée ou une réaction allergique non spécifiée survenue 2 à 30 jours après le début de la prise d'IQIRVO. Les réactions d'hypersensibilité ont disparu après l'arrêt d'IQIRVO et la prise d'un traitement par stéroïdes et/ou antihistaminiques. En cas de réaction d'hypersensibilité grave, arrêter définitivement IQIRVO. Si une réaction d'hypersensibilité légère ou modérée est observée, interrompre IQIRVO et traiter rapidement l'hypersensibilité. Surveiller le patient jusqu'à ce que les signes et symptômes disparaissent. Si une réaction d'hypersensibilité est de nouveau observée après la ré-administration d'IQIRVO (« rechallenge »), arrêter définitivement IQIRVO.

Obstruction des voies biliaires : Éviter d'utiliser IQIRVO chez les patients présentant une obstruction complète des voies biliaires. Si une obstruction des voies biliaires est suspectée, interrompre IQIRVO et traiter comme indiqué cliniquement.

Interactions médicament-médicament

IQIRVO peut réduire l'exposition systémique au progestatif et à l'éthinylestradiol (substrats du CYP3A4), ce qui peut entraîner un échec contraceptif et/ou une augmentation des saignements inter-menstruels. Recommander l'utilisation d'une méthode efficace de contraception non hormonale ou l'utilisation d'une méthode de contraception barrière conjointement avec une méthode de contraception hormonale pendant le traitement par IQIRVO et pendant au moins trois semaines après l'administration de la dernière dose.

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Une élévation du taux de CPK et/ou une myalgie ont été observées chez des patients sous IQIRVO en monothérapie. L'administration d'IQIRVO conjointement avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peut augmenter le risque de myopathie. Surveiller les signes et symptômes de lésions musculaires. Envisager une évaluation périodique (examen clinique, CPK) pendant le traitement. Interrompre le traitement par IQIRVO en cas d'apparition ou d'aggravation de douleurs musculaires ou de myopathie.

L'administration d'IQIRVO conjointement avec la rifampicine, un inducteur d'enzymes métabolisantes, peut réduire l'exposition systémique d'élafibranor, entraînant une réponse biochimique retardée ou sous-optimale. Surveiller la réponse biochimique (par exemple, les taux d'ALP et de bilirubine) lorsque les patients commencent à utiliser la rifampicine pendant le traitement par IQIRVO.

Les chélateurs d'acides biliaires peuvent interférer sur l'absorption de l'IQIRVO et l'exposition systémique, ce qui peut réduire l'efficacité du traitement. Administrer IQIRVO au minimum 4 heures avant ou après un chélateur d'acides biliaires, ou à un intervalle aussi grand que possible.

Utilisation dans les populations spéciales

Grossesse : D'après les données issues d'études sur la reproduction animale, IQIRVO présente un risque de toxicité fœtale lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Il n'existe pas suffisamment de données sur les femmes enceintes exposées à IQIRVO pour permettre une évaluation du risque associé au médicament de malformations congénitales majeures, de fausse couche ou d'autres issues maternelles ou fœtales indésirables. Signaler toute grossesse à Ipsen Pharmaceuticals, Inc. sur la ligne de signalement des effets indésirables au +1-855-463-5127 ou rendez-vous sur : <https://www.ipсен.com/contact-us/>.

Allaitement : Aucune donnée n'est disponible sur la présence d'IQIRVO ou de ses métabolites dans le lait maternel humain, ni sur les effets d'IQIRVO sur l'enfant allaité ou les effets sur la production de lait. IQIRVO n'est pas recommandé pendant l'allaitement et pendant au moins trois semaines après la dernière dose d'IQIRVO, car le risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

Femmes et hommes en âge de procréer : IQIRVO présente un risque de toxicité fœtale, lorsque celui-ci est administré chez la femme enceinte. Vérifier que la patiente en âge de procréer n'est pas enceinte avant de lancer IQIRVO. Il convient d'informer les femmes en âge de procréer qu'elles doivent utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement par IQIRVO, et pendant trois semaines après la prise de la dernière dose.

Les événements indésirables les plus fréquemment survenus chez ≥ 10 % des patients étaient la prise de poids (23%), les douleurs abdominales (11 %), les nausées (11 %), les vomissements (11 %) et la diarrhée (11 %).

Nous vous encourageons à signaler à la FDA tout effet secondaire. Pour cela, composez le numéro +(800) FDA-1088 ou rendez-vous sur le site www.fda.gov/medwatch. Vous pouvez également signaler tout effet secondaire à Ipsen Pharmaceuticals au +1-855-463-5127.

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Veillez consulter les [Informations complètes](#) relatives à la prescription d'IQIRVO.

À PROPOS D'IQIRVO

Iqirvo (prononcé EYE-KER-VO) est un agoniste des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR), administré par voie orale une fois par jour, qui est indiqué pour le traitement de la cholangite biliaire primitive (PBC) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez l'adulte présentant une réponse inadéquate à l'AUDC, ou en monothérapie chez les patients intolérants à l'AUDC. Bien que le mécanisme n'ait pas encore été entièrement élucidé à ce jour, l'activité pharmacologique potentiellement pertinente pour les effets thérapeutiques d'Iqirvo comprend l'inhibition de la synthèse des acides biliaires par l'activation des PPAR alpha et delta. En 2019, Iqirvo a obtenu la désignation « Breakthrough Therapy » de la Food and Drug Administration aux États-Unis chez les adultes atteints de PBC et présentant une réponse inadéquate à l'acide ursodésoxycholique (AUDC), le traitement de première ligne existant pour la PBC. Iqirvo n'a reçu aucune approbation des autorités réglementaires en dehors des États-Unis. Iqirvo fait actuellement l'objet d'une revue réglementaire par l'Agence européenne du médicament (AEM) et l'Agence de réglementation des médicaments et des produits de santé (MHRA) au Royaume-Uni. Iqirvo a été découvert et développé par GENFIT. Ipsen a obtenu auprès de GENFIT, dans le cadre d'un accord de licence, les droits exclusifs mondiaux d'élafibranor (à l'exception de la Chine, de Hong Kong, de Taiwan et de Macao) en 2021.

Iqirvo a obtenu l'approbation de la FDA dans le cadre de son programme d'approbation accélérée, qui permet d'approuver des médicaments traitant des maladies graves et répondant à un besoin médical non satisfait sur la base d'un critère de substitution. Dans le cadre de ce programme, Ipsen doit mener un essai pour confirmer le bénéfice clinique attendu. L'essai de confirmation d'Iqirvo, ELFIDENCE, est en cours.

Iqirvo est un comprimé de 80 mg administré par voie orale une fois par jour. Afin de garantir aux personnes éligibles aux États-Unis l'accès à Iqirvo, le programme de soutien aux patients [IPSEN CARES](#)[®] est disponible pour les personnes atteintes d'une PBC et leurs aidants afin de fournir un accompagnement éducatif et de répondre aux questions en matière de couverture, d'accès et de remboursement (tél. : 1-866-435-5677).

À PROPOS DE L'ESSAI DE PHASE III ELATIVE[®]

ELATIVE¹ est un essai clinique de Phase III multicentrique, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo (n = 161) qui a consisté à évaluer le profil de tolérance et d'efficacité d'Iqirvo

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

80 mg administré une fois par jour avec l'AUDC (n = 108) par rapport au placebo avec l'AUDC (n = 53). Iqirvo ou un placebo ont été administrés en association avec l'AUDC chez 95 % des patients et en monothérapie chez 5 % des patients intolérants à l'AUDC. L'étude de 52 semaines a été menée à terme pour 92 % des participants ; parmi eux, 97 % ont poursuivi le traitement dans le cadre d'une étude d'extension. Ces résultats ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine*³.

- L'essai ELATIVE a démontré qu'Iqirvo présentait un bénéfice thérapeutique statistiquement significatif, 51 % des patients sous Iqirvo ont présenté une réponse biochimique, contre 4 % dans le groupe placebo, soit un bénéfice thérapeutique de 47 % (IC à 95 % 32, 57 ; p < 0,0001). La réponse biochimique a été définie comme un taux d'ALP inférieur à 1,67 fois la limite supérieure de la valeur normale (Upper Limit of Normal - ULN), une diminution du taux d'ALP supérieure ou égale à 15 % par rapport à la situation de référence et un taux de bilirubine totale (BT) inférieur ou égal à l'ULN à la semaine 52.
- La normalisation du taux d'ALP à la semaine 52 était un critère d'évaluation secondaire clé, 15 % des patients traités par Iqirvo ont démontré une normalisation contre 0 % des patients sous placebo (p = 0,002).
- La réponse biochimique significative à Iqirvo a en outre été corroborée par des données démontrant que les diminutions des taux d'ALP observées par rapport à la situation de référence ont été maintenues jusqu'à la semaine 52 ; et que la réponse a été rapide, puisqu'elle a été observée dès la semaine 4 dans le groupe Iqirvo.
- Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous Iqirvo, dans ≥ 10 % des cas, étaient la prise de poids, les douleurs abdominales, la diarrhée, les nausées et les vomissements.

A PROPOS DE GENFIT

GENFIT est une société biopharmaceutique de stade clinique avancé engagée dans l'amélioration de la vie des patients atteints de maladies rares du foie pouvant engager le pronostic vital, dont les besoins médicaux restent largement insatisfaits. GENFIT est pionnier dans la recherche et le développement dans le domaine des maladies du foie avec une histoire riche et un héritage scientifique solide de plus de deux décennies. Aujourd'hui, GENFIT s'est construit un portefeuille de R&D diversifié et en pleine expansion composé de programmes aux stades de développement variés. La Société se focalise sur l'Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF). Sa franchise ACLF inclut

³ Kowdley. K.V, et al. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. NEJM. 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2306185

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

cinq actifs en cours de développement : VS-01, NTZ, SRT-015, CLM-022 et VS-02-HE, basés sur des mécanismes d'action complémentaires s'appuyant sur des voies d'administration différentes. D'autres actifs ciblent d'autres maladies graves, telles que le cholangiocarcinome (CCA), le trouble du cycle de l'urée (UCD) et l'acidémie organique (OA). L'expertise de GENFIT dans le développement de molécules à haut potentiel des stades précoces jusqu'aux stades avancés et dans la pré-commercialisation, a été démontrée avec le succès de l'étude de Phase 3 ELATIVE® à 52 semaines évaluant élafibranor dans la Cholangite Biliaire Primitive (PBC). Au-delà des thérapies, GENFIT dispose également d'une franchise diagnostique incluant NIS2+® dans la Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH, autrefois connue sous le nom de stéatohépatite non-alcoolique (NASH)) et TS-01 qui cible les niveaux d'ammoniac dans le sang. GENFIT, installée à Lille, Paris (France), Zurich (Suisse) et Cambridge, MA (États-Unis), est une société cotée sur le Nasdaq Global Select Market et sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, Compartiment B (Nasdaq et Euronext : GNFT). En 2021, Ipsen est devenu l'un des actionnaires les plus importants de GENFIT avec une prise de participation de 8 % au capital de la Société. www.genfit.fr

A PROPOS D'IPSEN

Ipsen est une société biopharmaceutique internationale dont l'objectif est d'apporter des médicaments innovants aux patients dans trois domaines thérapeutiques : l'oncologie, les maladies rares et les neurosciences. Le pipeline d'Ipsen est alimenté par l'innovation externe et soutenu par près de 100 ans d'expérience en matière de développement et par des centres mondiaux aux États-Unis, en France et au Royaume-Uni. Ses équipes dans plus de 40 pays et ses partenariats dans le monde entier permettent à Ipsen de mettre des médicaments à la disposition des 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 de niveau I (ADR : IPSEY). Pour plus d'informations, visitez ipsen.com.

AVERTISSEMENT

Ce communiqué de presse contient des déclarations prospectives à propos de GENFIT, y compris au sens où l'entend le Private Securities Litigation Reform Act de 1995 et en particulier des déclarations prospectives relatives au développement futur et à la commercialisation d'Iqirvo® par Ipsen, au niveau de ses ventes et aux paiements d'étapes et royalties que GENFIT anticipe de recevoir en conséquence. L'utilisation de certains mots, comme « penser », « potentiel », « espérer », « devrait », « pourrait », « si » et d'autres tournures ou expressions similaires, a pour but d'identifier ces déclarations prospectives. Bien que la Société considère que ses projections sont basées sur des hypothèses et attentes raisonnables de sa Direction Générale, ces déclarations

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

prospectives peuvent être remises en cause par un certain nombre d'aléas et d'incertitudes connus ou inconnus, ce qui pourrait donner lieu à des résultats substantiellement différents de ceux décrits, induits ou anticipés dans lesdites déclarations prospectives. Ces aléas et incertitudes comprennent, parmi d'autres, les incertitudes inhérentes à la recherche et développement, en ce compris celles liées à la sécurité d'emploi des candidats-médicaments, au progrès, aux coûts et aux résultats des essais cliniques prévus et en cours, aux examens et autorisations d'autorités réglementaires aux Etats-Unis, en Europe et au niveau mondial concernant les candidats-médicaments et solutions diagnostiques, au succès commercial potentiel d'élafibranor s'il était approuvé par les autorités réglementaires, à la fluctuation des devises, à la capacité de la Société à continuer à lever des fonds pour son développement. Ces aléas et incertitudes comprennent également ceux développés au chapitre 2 « Facteurs de Risques et Contrôle Interne » du Document d'Enregistrement Universel 2023 de la Société déposé le 5 avril 2024 (n° D.24-0246) auprès de l'Autorité des marchés financiers (« AMF ») qui est disponible sur les sites internet de GENFIT (www.genfit.fr) et de l'AMF (www.amf.org) et ceux développés dans les documents publics et rapports déposés auprès de la Securities and Exchange Commission américaine (« SEC »), dont le Document de Form 20-F déposé auprès de la SEC à la même date et dans les documents et rapports consécutifs déposés auprès de l'AMF et de la SEC. De plus, même si les résultats, la performance, la situation financière et la liquidité de la Société et le développement du secteur industriel dans lequel elle évolue sont en ligne avec de telles déclarations prospectives, elles ne sauraient être prédictives de résultats ou de développements dans le futur. Ces déclarations prospectives ne sont valables qu'à la date de publication du présent document. Sous réserve de la réglementation applicable, la Société ne prend aucun engagement de mise à jour ou de révision des informations contenues dans le présent communiqué, que ce soit en raison de nouvelles informations, d'évènements futurs ou autres.

CONTACT

GENFIT | Investisseurs

Tel : +33 3 2016 4000 | investors@genfit.com

GENFIT | Médias – Relations presse

Stephanie Boyer | Tel : +333 2016 4000 | stephanie.boyer@genfit.com