



COMMUNIQUE DE PRESSE

Advanced Accelerator Applications reçoit l'approbation du LUTATHERA® de la FDA pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques

Ce traitement d'une nouvelle classe thérapeutique a démontré lors de l'étude de phase III NETTER-1 une amélioration de 79% de la survie sans progression chez les patients atteints de TNE de l'intestin moyen

LUTATHERA® - Première approbation de la FDA d'un traitement par Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV)

26 janvier 2018, Saint-Genis-Pouilly, France - Advanced Accelerator Applications S.A. (NASDAQ:AAAP) (AAA ou la Société), une société de Novartis leader dans le domaine de la médecine nucléaire et de la théranostique, a annoncé aujourd'hui qu'elle a reçu l'approbation de l'agence sanitaire américaine (FDA) pour sa demande d'enregistrement (New Drug Application, NDA) du LUTATHERA® (Lutetium Lu 177 dotatate*) pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques exprimant des récepteurs de la somatostatine (TNE-GEP), y compris les tumeurs neuroendocrines de l'intestin antérieur, l'intestin moyen et l'intestin postérieur chez les adultes. LUTATHERA®, qui a reçu la désignation de médicament orphelin de la FDA, est un médicament de première classe et le premier traitement par radiothérapie interne vectorisée approuvé par la FDA, une thérapie moléculaire ciblée qui se pratique par l'administration intra-veineuse d'un vecteur radio-marqué spécifique de récepteurs de surface cellulaire.

Les tumeurs neuroendocrines constituent un groupe de tumeurs originaires des cellules neuroendocrines présentes dans de nombreux organes, y compris le système gastro-intestinal, le pancréas et les poumons. Certains patients développent des symptômes découlant de la production excessive d'hormones par les cellules tumorales neuroendocrines, tandis que d'autres tumeurs peuvent rester cliniquement silencieuses pendant des années. Aux États-Unis, l'incidence ou le taux estimé de nouveaux cas de TNE diagnostiqués chaque année est d'environ 6.98/100 000, alors que la prévalence estimée pour 2014, selon des données recueillies par le SEER (Surveillance, Epidemiology and end Results) de l'Institut National du Cancer, était de 171 321 nouveaux cas par an.¹ La survie des patients porteurs de TNE-GEP avancées dépend du stade de la maladie et de l'histologie. Les patients atteints de tumeurs bien et moyennement différenciées et des métastases distantes ont une probabilité de survie à 5 ans de 35%.²

"L'approbation du LUTATHERA® représente une innovation et un accomplissement important pour la communauté de patients atteints de TNE" a déclaré Susanne Schaffert, Ph.D., Présidente du Conseil et Présidente d'Advanced Accelerator Applications." En tant que premier traitement par Radiothérapie Interne Vectorisée approuvé aux États-Unis, LUTATHERA® représente une avancée majeure de ce modèle thérapeutique pour ces patients qui, nous l'espérons, permettra d'améliorer la qualité de vie de nombreux patients. Nous croyons que la médecine nucléaire a le potentiel d'offrir de nombreux



avantages aux patients atteints du cancer et nous utiliserons cette approbation comme base pour le développement d'autres traitements anticancéreux ciblés utilisant des ligands radiomarqués.

Stefano Buono, Conseiller et ancien Directeur Général d'Advanced Accelerator Applications, a déclaré, "L'approbation du LUTATHERA[®] est l'aboutissement d'années de travail acharné et de partenariat avec de nombreux médecins et patients. Avec cette approbation, le premier couple théranostique d'AAA qui est radiomarqué soit avec le gallium 68 pour un usage diagnostique, soit avec le lutécium 177 à des fins thérapeutiques, est abouti. NETSPOT[®] (gallium Ga 68 dotatate), premier médicament d'une nouvelle classe diagnostique pour identifier les candidats potentiels pour le traitement avec le LUTATHERA[®] aux Etats-Unis, a été approuvé par la FDA pour la localisation des TNE en utilisant la tomographie par émission de positons (TEP) en 2016."

L'approbation de LUTATHERA[®] s'appuie sur les résultats d'une étude pivot de phase III, NETTER-1, comparant le traitement avec LUTATHERA[®] et soins de support (octréotide LAR 30 mg toutes les 4 semaines) à une dose élevée d'octréotide LAR (60 mg toutes les 4 semaines) chez des patients atteints de tumeurs carcinoïdes de l'intestin moyen, inopérables, progressives sous traitement standard (octréotide LAR), exprimant les récepteurs de la somatostatine; ainsi que d'après un sous-ensemble de données d'efficacité et d'innocuité provenant d'une étude internationale, monocentrique, ouverte, à bras unique menée par Erasmus Medical Center à Rotterdam aux Pays-Bas chez plus de 1 200 patients présentant des tumeurs positives en imagerie des récepteurs de la somatostatine.

Jonathan Strosberg, MD, Professeur Associé, Chef de la section du programme des tumeurs neuroendocrines au Moffitt Cancer Center et investigateur principal de NETTER-1, a commenté: "Il existe très peu d'options thérapeutiques efficaces pour les patients atteints de TNE-GEP inopérables, avancées et progressives sous analogues de la somatostatine. En tant qu'oncologue médical, je vois plus de 500 patients porteurs de TNE chaque année. Je suis reconnaissant de disposer d'un autre outil dans mon arsenal."

Josh Mailman, Président du Northern California Carcinoid/Neuroendocrine Community, a déclaré: "L'approbation de LUTATHERA[®] est une excellente nouvelle pour la communauté de patients atteints de TNE aux États-Unis. Du fait de la rareté des TNE et des difficultés rencontrées par de nombreuses personnes pour obtenir un diagnostic, de nombreux patients ne sont pas diagnostiqués jusqu'à ce que leur maladie soit devenue très avancée et beaucoup plus difficile à gérer. L'approbation de chaque nouvelle thérapie offre de l'espoir à ces patients et à leurs familles."

L'étude NETTER-1 a atteint son critère d'évaluation principal, soit une réduction de 79% du risque de progression de la maladie ou de décès dans le bras LUTATHERA[®] par rapport au traitement de contrôle 60 mg d'octréotide LAR (rapport de risque: 0,21; intervalle de confiance (IC) 95%: 0,13-0,32; $p < 0,0001$).³ La durée médiane de la SSP dans le bras LUTATHERA[®] n'a pas encore été atteinte tandis que la durée médiane est de 8,5 mois dans le bras octréotide LAR (60mg).³ Une analyse intermédiaire préétablie portant sur la survie globale a permis de déterminer que le traitement avec LUTATHERA[®] entraînait une réduction de 48% du risque estimé de décès (rapport de risque: 0,52, IC 95%: 0.32-0.84) par rapport au traitement de contrôle (60 mg d'octréotide LAR).³ Le taux de réponse objective pour le groupe LUTATHERA[®], comprenant des réponses complètes et partielles, était de 13% dans le bras LUTATHERA[®] comparé à 4% dans le bras octréotide LAR 60 mg ($p < 0,0148$).³



Les effets indésirables de grade 3-4 les plus courants se produisant le plus fréquemment parmi les patients de l'étude NETTER-1 recevant un traitement avec LUTATHERA® en concomitance avec des soins de support (octréotide) par rapport aux patients recevant une dose élevée d'octréotide sont: la lymphopénie (44%) , une augmentation de la gamma-glutamyltransférase (20%), des vomissements (7%), des nausées et un taux d'aspartate aminotransférase élevé (5% chacun) et une augmentation de l'alanine aminotransférase, de l'hyperglycémie et de l'hypokaliémie (4% chacune).³

* USAN: lutetium Lu 177 dotatate/INN: lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide

A propos de LUTATHERA® (lutetium Lu 177 dotatate) et mode de fonctionnement

Le Lutathera® (lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotretotide) est un peptide analogue de la somatostatine marqué au ¹⁷⁷Lutécium, ou ¹⁷⁷Lu. Le Lutathera® (lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotretotide) appartient à une forme émergente de traitements appelé Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT ou Radiothérapie Interne Vectorisée RIV), une thérapie moléculaire ciblée qui se pratique par l'administration intra-veineuse d'un vecteur radio-marqué spécifique de récepteurs de surface cellulaire. Le radionucléide se fixe sur les récepteurs surexprimés par les cellules de la tumeur. Une fois internalisé dans la cellule cancéreuse, il irradie la cellule tumorale. LUTATHERA® a reçu la désignation de médicament orphelin auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA) et de l'Agence Américaine des Médicaments (FDA) aux États-Unis. LUTATHERA® a été administré à plus de 2 000 patients traités sous usage compassionnel et pour des patients nommément désignés atteints de tumeurs neuroendocrines et autres tumeurs surexprimant les récepteurs de somatostatine dans dix pays européens et aux États-Unis dans le cadre d'un programme d'accès élargi (EAP).

* USAN: lutetium Lu 177 dotatate/INN: lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotrétotide

Références

- ¹ Dasari A, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017; 3(10):1335-1342.
- ² Yao JC, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26:3063–3072.
- ³ LUTATHERA® [prescribing information]. Millburn, NJ: Advanced Accelerator Applications USA, Inc.; January 2018: http://www.adacap.com/wp-content/uploads/2018/01/Lutathera_lutetium_Lu_-_177_dotatate_PI_2018_01.pdf

A propos de Advanced Accelerator Applications S.A.

Advanced Accelerator Applications (NASDAQ:AAAP) est une société radiopharmaceutique innovante qui développe, produit et commercialise des produits dans le domaine de la médecine nucléaire moléculaire et de la théranostique. La plate-forme théranostique de la société implique un radiomarquage d'une molécule de ciblage avec du gallium ⁶⁸Ga pour le diagnostic ou avec du lutécium ¹⁷⁷Lu pour la thérapie. Le premier couple théranostique de AAA vise une indication orpheline, les tumeurs neuroendocrines (TNE): Le produit diagnostic approuvé en Europe est le SomaKit TOC™ et NETSPOT® aux États-Unis; le produit thérapeutique, Lutathera® (USAN: lutetium Lu 177 dotatate/INN:



lutécium (^{177}Lu) oxodotrétotide, est approuvé en Europe et est actuellement en cours d'examen par l'Agence Américaine des Médicaments (FDA). Les autres couples théranostiques en développement ciblent les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), le cancer de la prostate et le cancer du sein. AAA est également un chef de file dans la production et la commercialisation de radiopharmaceutiques de diagnostic nucléaire moléculaire pour la Tomographie par Emission de Positons TEP/PET et la Tomographie par Emission Mono-Photonique (TEMP/SPECT) principalement utilisés en oncologie clinique, en cardiologie et en neurologie. Le groupe a son siège social à Saint-Genis-Pouilly en France. A ce jour, AAA compte 20 sites de production et de R&D et emploie plus de 600 salariés répartis dans 13 pays (France, Italie, Royaume- Uni, Allemagne, Suisse, Espagne, Pologne, Portugal, Pays-Bas, Belgique, Israël, Etats- Unis et Canada. En 2016, les ventes de AAA se sont élevées à €109.3 millions d'euros (+23% vs. 2015). Les ventes des neuf premiers mois de 2017 ont atteint €106.4 millions d'euros (+31% vs. 9 premiers mois de 2016). AAA est coté sur le Nasdaq Global Select Market sous le symbole "AAAP". Pour de plus amples informations sur AAA, veuillez visiter le site : www.adacap.com

Avvertissements

Le présent communiqué peut contenir des déclarations de nature prospective. Toutes les déclarations, autres que les déclarations de faits historiques, contenues dans ce communiqué de presse, y compris des déclarations concernant la stratégie de l'entreprise, les opérations futures, la situation financière future, les revenus futurs, les coûts projetés, perspectives, plans et objectifs de gestion, sont des déclarations de nature prospective. Les mots «anticipe», «croit», «estime», «s'attend à», «a l'intention de», «peut», «planifie», «prévoit», «projette», «cible», «potentiel», «sera», «serait», «pourrait», «devrait», «continue» et autres expressions similaires visent à identifier des déclarations de nature prospective, même si certaines déclarations prospectives ne contiennent pas ces mots précis. Les déclarations prospectives reflètent les attentes actuelles de la société quant aux événements futurs, y compris le calendrier prévu des dépôts auprès de la FDA et de l'EMA et les dates d'approbation. Ces déclarations prospectives comportent des risques et des incertitudes ainsi que d'autres facteurs qui pourraient rendre les résultats réels notablement différents des résultats, performances ou réalisations futurs annoncés ou impliqués dans ces déclarations. Ces facteurs comprennent, mais ne sont pas limités à, l'évolution des conditions du marché, la conclusion fructueuse et en temps opportun des études cliniques, l'approbation de la FDA et autres approbations réglementaires pour nos produits en développement, l'apparition d'effets secondaires ou effets indésirables graves causés par ou associés à nos produits et produits candidats; notre capacité à obtenir des quantités suffisantes de matériel et matières premières nécessaires pour le Lutathera[®] et autres composés chimiques jugés acceptables pour une utilisation dans nos processus de fabrication, de la part de nos fournisseurs; notre capacité d'assurer une livraison ponctuelle et sûre de nos produits ou produits candidats par des tiers ; tous problèmes liés à la fabrication, la qualité ou la performance de nos produits ou produits candidats; le taux et le degré d'acceptation du marché et l'utilité clinique du Lutathera[®] et de nos autres produits ou produits candidats; nos estimations concernant les débouchés commerciaux pour le Lutathera[®], notre conviction de générer des ventes plus élevées alors que nous diversifions nos produits; notre capacité à mettre en œuvre notre stratégie de croissance, y compris notre expansion aux États- Unis; notre capacité à maintenir et à créer de nouvelles structures pour la vente, commercialisation et distribution; notre propriété intellectuelle et licences détenues; la législation ou la réglementation dans les pays où nous vendons nos produits qui affectent la tarification des produits, la fiscalité, le remboursement, l'accès ou la distribution; les mesures réglementaires ou les litiges; et les conditions économiques,



politiques, démographiques et commerciales générales en Europe, aux États-Unis et ailleurs. AAA fournit les informations contenues dans le présent communiqué de presse à la date d'aujourd'hui et n'est pas tenu de mettre à jour les déclarations prospectives y figurant au vu de nouvelles informations, de futurs événements ou autres, à moins que les lois sur les valeurs mobilières applicables le requièrent.

Contacts:

AAA Corporate Communications

Rachel Levine
Director of Communications
rachel.levine@adacap.com
Tel: + 1-212-235-2395

AAA Investor Relations

Jordan Silverstein
Head of Investor Relations
jordan.silverstein@adacap.com
Tel: + 1-212-235-2394

Relations Médias:

Makovsky & Company

Lee Davies
ldavies@makovsky.com
Tel: +212-508-9651