

**Contact:**Jim Goff, InterMune, Inc., +1 415 466 2228, [jgoff@intermune.com](mailto:jgoff@intermune.com)

**Étude ASCEND de phase 3 sur la Pirfénidone dans  
la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)  
présentée à l'American Thoracic Society (ATS) et  
publiée dans le *New England Journal of Medicine***

– Téléconférence et diffusion sur le Web à  
17 heures, heure, locale à San Diego, Californie

**Brisbane, Calif. – 18 mai 2014** -- InterMune, Inc. (NASDAQ : ITMN) a annoncé aujourd'hui que les résultats de l'étude de Phase 3 ASCEND évaluant la pirfénidone chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) légère à modérée, seraient présentés aujourd'hui à la Conférence internationale de l'American Thoracic Society (ATS), à San Diego, et publiés en ligne dans le *New England Journal of Medicine*. Le Dr. Talmadge King, Professeur et Chef du Département de médecine, Université de Californie, à San Francisco, et Co-président du comité de pilotage du protocole ASCEND, présentera les résultats. Dans l'étude ASCEND, la pirfénidone réduit significativement la détérioration de la fonction pulmonaire telle qu'elle est mesurée par sa variation en pourcentage de la capacité vitale forcée (CVF) théorique ou prédite, entre le début du traitement et la Semaine 52 (rank ANCOVA  $p < 0,000001$ ). De plus, les effets significatifs du traitement sont confirmés par les deux critères secondaires majeurs : la variation de la distance parcourue lors du test de marche de six minutes (6MWD) ( $p = 0,0360$ ) et la survie sans progression (SSP) ( $p = 0,0001$ ). Le critère secondaire de la dyspnée (respiration courte), n'a pas été atteint. Dans l'étude ASCEND, le traitement par pirfénidone est associé à un moindre nombre de décès, bien que la différence de mortalité ne soit pas significative entre les deux groupes, l'étude ne disposant pas d'une puissance statistique suffisante pour atteindre cet objectif. Une analyse pré-spécifiée de la population totale de l'étude ASCEND et des deux études de Phase 3 CAPACITY, montre que le risque de mortalité toutes causes confondues, est réduit de 48 % à la semaine 52 dans le groupe pirfénidone par rapport au groupe placebo (Hazard Ratio [HR]=0,52, log rank  $p = 0,0107$ ). Dans l'étude ASCEND, le traitement par pirfénidone est généralement bien toléré.

La FPI est une maladie pulmonaire chronique, progressive et irréversible, caractérisée par une fibrose des poumons altérant la fonction respiratoire. La durée de survie médiane à partir du diagnostic est de deux à cinq

ans, rendant la FPI plus rapidement létale que de nombreuses affections malignes, comme le cancer du sein, de l'ovaire, du côlon et du rectum.

Le Dr. King souligne que « contrairement au placebo, la pirfénidone réduit la progression de la maladie, en ralentissant la dégradation de la fonction pulmonaire, améliorant la tolérance à l'exercice et la survie sans progression chez les patients atteints de FPI légère à modérée. Le traitement présente un profil de tolérance acceptable et réduit la mortalité.»

Dan Welch, CEO d'InterMune, ajoute : « La présentation des résultats de l'étude ASCEND au congrès de l'ATS et sa publication dans le *New England Journal of Medicine*, représentent des événements importants dans l'histoire de la recherche clinique consacrée à la pirfénidone. Les résultats de l'étude apportent des preuves supplémentaires de l'efficacité thérapeutique de la pirfénidone et confirment son profil de tolérance déjà bien établi. Aussi nous, avons l'intention de resoumettre dans les prochaines semaines une demande de mise sur le marché aux Etats-Unis pour la pirfénidone (New Drug Application - NDA) auprès de la Food and Drug Administration (FDA). »

### **Critère principal**

L'amplitude de l'effet thérapeutique de la pirfénidone a été mesurée en comparant les pourcentages de patients des groupes pirfénidone et placebo présentant une variation cliniquement significative de leur capacité vitale forcée (CVF) ou décédés. Une détérioration de 10 % de la CVF chez un patient atteint de FPI doit être considérée comme cliniquement significative et prédictive d'un risque de mortalité augmenté. À la semaine 52, 16,5 % des patients du groupe pirfénidone présentaient une réduction de 10 % ou plus de leur CVF ou étaient décédés, contre 31,8 % patients du groupe placebo, ce qui représente une réduction de 47,9 %. De plus, à la semaine 52, les résultats montraient que 22,7 % des patients du groupe pirfénidone ne présentaient aucun déclin de leur CVF, contre 9,7 % des patients du groupe placebo ; ce qui représente, une différence relative de 132,5 %

### **Effet thérapeutique sur la CVF confirmé par des analyses complémentaires**

Le *New England Journal of Medicine* contient des analyses complémentaires confirmant l'effet thérapeutique de la pirfénidone sur la variation de la CVF. Ces analyses complémentaires donnent des résultats similaires à ceux de l'analyse principale. En effet, dans le groupe pirfénidone, le déclin moyen de la CVF à la semaine 52, est de 235 ml, contre 428 ml dans le groupe placebo (différence absolue, 193 ml ; différence relative, 45,1 % ;

$p < 0,0001$ ). Dans le groupe pirfénidone, la pente du déclin de la CVF est de 122 ml sur 52 semaines, contre 262 ml dans le groupe placebo (différence absolue, 140 ml ; différence relative, 53,5 % ;  $p < 0,0001$ ).

Le Dr. King a ajouté: « De façon significative, les résultats tirés des premières analyses ont été corroborés par des analyses complémentaires différentes conduisant aux mêmes conclusions : les résultats sont très robustes. »

### **Deux critères secondaires majeurs**

Deux critères secondaires majeurs ont été pré-spécifiés dans le protocole de l'étude ASCEND : les variations entre le début de l'essai et la Semaine 52, de la distance parcourue au cours du test de marche de 6 minutes et la survie sans progression.

Le test de marche de 6 minutes évalue la tolérance à l'exercice ; une diminution de 50 mètres de la distance parcourue étant considérée comme un facteur prédictif indépendant d'augmentation du risque de mortalité pour les patients atteints de FPI. Dans l'étude ASCEND, la pirfénidone réduit de 27,5 % le pourcentage de patients dont la distance parcourue décline de 50 mètres ou plus lors de ce test ou qui décèdent ( $p = 0,0360$ ).

La survie sans progression (SSP) est une mesure du temps séparant d'un événement témoignant de la progression de la maladie défini par : un décès, un déclin confirmé de 10 % de la CVF prédite, ou une diminution confirmée de 50 mètres de la distance parcourue en 6 minutes. Dans l'étude ASCEND, la pirfénidone réduit de 43 % le risque de progression de la maladie par rapport au placebo (HR 0,57 ; intervalle de confiance [IC] de 95 %, 0,43-0,77 ;  $p < 0,001$ ). Les résultats pour chacun des critères dans le groupe pirfénidone vs placebo sont : 3,6 % vs. 5,1 % pour les décès, 6,5 % vs. 17,7 % pour le déclin confirmé de plus de 10 % pour la CVF prédite et 16,5 % vs. 19,5 % pour la réduction confirmée de plus de 50 m de la distance parcourue en 6 minutes.

### **Critères secondaires complémentaires**

Des critères secondaires complémentaires ont été pré-spécifiés dans le protocole de l'étude ASCEND : mortalité toutes causes confondues, mortalité liée à la FPI durant le traitement et aggravation de la dyspnée entre le début de l'essai et la semaine 52.

Le critère secondaire de la dyspnée n'a pas été atteint. L'analyse des scores du questionnaire SOBQ (Shortness of Breath Questionnaire) de l'UCSD (University of California, San Diego) ne montre aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement à la semaine 52 : 29,1 % des patients du groupe pirféridone ont présenté une aggravation de plus 20 points du score du questionnaire SOBQ ou un décès, contre 36,1 % des patients du groupe placebo (différence absolue, 7,0 % ; différence relative, 19,3 % ;  $p=0,1577$ ).

Les deux analyses de mortalité ont été pré-spécifiées à la fois pour l'étude ASCEND et pour l'ensemble des populations des études de phase 3 ASCEND et CAPACITY jusqu'à la semaine 52. Du fait du taux de mortalité globale relativement faible dans les populations de patients faisant partie d'une étude d'un an sur la FPI légère à modérée, la puissance statistique d'une étude comme ASCEND est insuffisante pour mettre en évidence un effet significatif sur la mortalité. Le groupement des données des deux études accroît la puissance statistique permettant de mettre en évidence un effet sur la mortalité et fournit une estimation plus précise de l'importance de cet effet.

L'analyse pré-spécifiée de l'étude ASCEND montre à elle seule que la mortalité toutes causes confondues et que la mortalité liée à la FPI au cours du traitement sont réduites dans le groupe pirféridone par rapport au groupe placebo. Quatre pourcents (4 %) des patients du groupe pirféridone et 7,2 % des patients du groupe placebo sont décédés au cours l'étude (HR 0,55 ; IC à 95 % de 0,26 à 1,15 ;  $p=0,1045$ ). Les décès dus à la FPI et survenus au cours du traitement, ont été observés respectivement chez 1,1 % et 2,5 % des patients des groupes pirféridone et placebo (HR 0,44 ; IC à 95 %, de 0,11 à 1,72 ;  $p=0,2258$ ). Dans l'étude ASCEND, la relation entre les décès et la FPI a été déterminée par un comité indépendant qui a revu les cas en aveugle.

L'analyse pré-spécifiée de la mortalité de la population globale ( $n=1\ 247$ ) regroupant l'étude ASCEND et les deux études CAPACITY montre que la mortalité toutes causes confondues est réduite de 48 % à la semaine 52 dans le groupe pirféridone par rapport au groupe placebo (HR 0,52 ; IC à 95 %, 0,31–0,87 ;  $p=0,0107$ ). En outre, dans cette population le risque de décès lié à la FPI et survenant au cours du le traitement, est réduit de 68 % à la semaine 52 dans le groupe pirféridone par rapport au groupe placebo (HR 0,32 ; IC à 95 %, 0,14–0,76 ;  $p=0,0061$ ).

## **Tolérance**

Dans l'étude ASCEND, la pirféridone est généralement bien tolérée.

Dans les groupes pirfénidone et placebo, à la semaine 52, respectivement 93,5 % et 94,6 % des patients ont terminé l'étude, sont morts ou ont bénéficié d'une greffe pulmonaire. Les événements indésirables (EI) les plus fréquents dans le groupe pirfénidone sont essentiellement gastro-intestinaux (nausées, dyspepsie, etc.) et cutanés (éruptions). Les EI gastro-intestinaux et cutanés sont généralement d'une gravité légère à modérée, gérables, réversibles et conduisent peu fréquemment à des arrêts de traitement. 5,4 % et 1,4 % des patients des groupes pirfénidone et placebo, ont présenté respectivement un EI gastro-intestinal de grade 3. 1,8 % des patients du groupe pirfénidone ont présenté un EI cutané de grade 3, contre 0,4 % des patients du groupe placebo. Dans les deux groupes, aucun patient n'a présenté un EI gastro-intestinal ou cutané de grade 4.

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement pour événement indésirable a été de 14,4 % dans le groupe pirfénidone, contre 10,8 % dans le groupe placebo. L'effet indésirable le plus fréquent entraînant un arrêt de traitement est la progression de la fibrose pulmonaire idiopathique (1,1 % des patients du groupe pirfénidone vs. 5,4 % des patients du groupe placebo). Les autres événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement chez plus de 1 % des patients dans le groupe pirfénidone sont l'augmentation des enzymes hépatiques (1,1 %), une pneumonie (1,1 %), des éruptions (1,1 %) et une perte de poids (1,1 %).

Des événements indésirables graves ont été observés chez 19,8 % des patients du groupe pirfénidone, contre 24,9 % patients du groupe placebo. L'événement indésirable grave le plus fréquent est la progression de la fibrose pulmonaire idiopathique (2,5 % des patients du groupe pirfénidone, contre 9,7 % dans le groupe placebo). Il y a moins de décès dans le groupe pirfénidone que dans le groupe placebo (2,9 % vs. 5,4 %).

Les augmentations des taux d'aminotransférase à au moins trois fois la limite supérieure de la normale s'observent chez 2,9% des patients du groupe pirfénidone (notamment un cas d'augmentation de la bilirubine associée), contre 0,7% des patients du groupe placebo. En général, ces augmentations précoces sont gérables et réversibles, et sont similaires à celles observées dans les précédentes études sur la pirfénidone.

Le profil de tolérance de la pirfénidone est d'une façon générale cohérent avec les observations des précédentes études CAPACITY, avec celles des études d'extension en ouvert et avec l'expérience de la pirfénidone postérieure à sa mise sur le marché.

« Les résultats de l'étude ASCEND confirment le profil de de tolérance observé lors des précédentes études sur

la pirfénidone et en pratique clinique dans les pays où la pirfénidone est actuellement commercialisée, » dit le Dr. Paul W. Noble, chef du département de médecine du Centre médical Cedars-Sinai, Los Angeles, Californie, et co-président du comité de pilotage de l'étude ASCEND. « En tant que pneumologue clinicien, je suis satisfait qu'il y ait une telle évaluation robuste et minutieuse de la tolérance de la pirfénidone, un médicament qui joue un rôle important dans la prise en charge des patients atteints de FPI. »

### **Détails de la téléconférence et de la diffusion sur le Web**

InterMune assurera une diffusion sur le Web en temps réel de la téléconférence d'aujourd'hui, à 17 heures, heures locale à San Diego, Californie, afin de communiquer les derniers résultats de la pirfénidone dans la FPI. Les personnes intéressées peuvent participer à la téléconférence en composant +1 844 825 0513 (depuis les États-Unis) ou +1 484 365 2934 (depuis l'international) ; code d'accès à la conférence 43717876. Une rediffusion de cette téléconférence aura lieu environ deux heures après.

Un accès téléphonique restera disponible pendant les 2 semaines suivantes en composant +1 855 859 2056 (des États-Unis) ou +1 404 537 3406 (pour l'international) : avec le même code d'accès (43717876).

Pour accéder à la diffusion sur le Web, se connecter sur le site Web de la société InterMune [www.intermune.com](http://www.intermune.com), 15 minutes au moins avant le début de la diffusion, le temps nécessaire pour télécharger tout éventuel logiciel qui serait nécessaire à la diffusion.

### **À propos d'ASCEND**

ASCEND (Assessment of Pirfenidone to Confirm Efficacy and Safety in IPF) est un essai de phase 3, international, randomisé, en double aveugle contre placebo, conçu pour évaluer l'efficacité et la tolérance de la pirfénidone chez les patients atteints de FPI légère à modérée. Les patients (n=555) ont été randomisés, dans un rapport 1:1, pour recevoir de la pirfénidone (2403 mg/jour) ou du placebo. Ils ont été recrutés dans 127 centres, aux États-Unis, en Australie, au Brésil, en Croatie, en Israël, au Mexique, en Nouvelle Zélande, au Pérou et à Singapour.

Plus de 95 % des patients éligibles (c'est-à-dire les patients ayant reçu de la pirfénidone ou du placebo), ayant terminé l'étude ASCEND, ont décidé de participer à l'étude d'extension en ouvert RECAP. RECAP est une étude dans laquelle tous les patients reçoivent de la pirfénidone ; elle inclut également les patients provenant des études CAPACITY qui avaient recruté 779 patients. RECAP fournit des données de tolérance à long terme

## **À propos de CAPACITY**

La pirfénidone a été étudiée dans plusieurs essais cliniques de phase 3, chez des patients adultes atteints de FPI légère à modérée, comprenant entre autres les deux essais CAPACITY de phase 3 réalisés par InterMune.

Le programme CAPACITY a consisté en deux essais concomitants de 72 semaines, qui ont recruté un total de 779 patients. Les deux essais étaient internationaux, randomisés, en double aveugle contre placebo. Ces deux études étaient destinées à évaluer l'efficacité et la tolérance de la pirfénidone chez les patients atteints de FPI légère à modérée. Le critère principal des deux études était la variation de la CVF prédite, entre le début de l'essai et la semaine 72. Ce critère a été atteint de façon statistiquement significative dans l'étude CAPACITY 2 ( $p=0,001$ ). Les critères secondaires de survie sans progression (SSP) et de changement catégoriel de la CVF, ont également été atteints de façon statistiquement significative ( $p<0,05$ ). Bien que le critère principal n'ait pas été atteint dans l'étude CAPACITY 1 ( $p=0,501$ ), des données encourageantes sur l'effet thérapeutique de la pirfénidone, ont néanmoins été observées sur la distance parcourue au cours du test de marche de 6 minutes

La pirfénidone a globalement été bien tolérée dans les deux études CAPACITY. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les éruptions cutanées, les symptômes gastro-intestinaux, tels que nausées et dyspepsies et les vertiges.

## **À propos de la pirfénidone**

La pirfénidone est un agent anti-fibrotique, actif oralement, qui inhibe la synthèse du TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$ ), qui joue un rôle clé dans la fibrose. La pirfénidone inhibe également le TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ), une cytokine connue pour son rôle actif dans l'inflammation.

Le 28 février 2011, la Commission Européenne a accordé une autorisation de mise sur le marché d'Esbriet<sup>®</sup> (pirfénidone) pour le traitement des adultes atteints d'une FPI légère à modérée dans les 28 états membres de l'Union Européenne, Esbriet<sup>®</sup> est maintenant disponible dans la majorité des pays européens et notamment sur les marchés clés que sont la France, l'Italie, le Royaume-Uni et l'Allemagne.

Le 1<sup>er</sup> octobre 2012, Health Canada a autorisé Esbriet<sup>®</sup> dans le traitement de la FPI légère à modérée, chez les patients adultes. et Esbriet<sup>®</sup> a été commercialisé au Canada en janvier 2013.

Depuis 2008, la pirféridone est commercialisée par Shionogi & Co. Ltd au Japon sous le nom de Pirespa<sup>®</sup>, et depuis 2012 en Corée du sud. Sous différents noms de marques commerciales, la pirféridone est également autorisée, en Chine, Inde, Argentine et Mexique.

La pirféridone n'a pas d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis.

## **A propos de la FPI**

La FPI est une maladie pulmonaire fibrotique interstitielle irréversible, évolutive et d'issue fatale qui conduit irrémédiablement à la détérioration de la fonction pulmonaire et de la tolérance à l'exercice physique, ainsi qu'à des difficultés respiratoires. La maladie suit un cours différent et imprédictible pour chaque patient affecté, et ainsi il est impossible de prédire si la progression de la maladie sera rapide ou non, ou encore lorsque le taux de déclin peut changer. Les périodes de stabilité clinique passagère, lorsqu'elles arrivent, sont inévitablement suivies d'une progression continue de la maladie. L'espérance de vie médiane au moment du diagnostic est de deux à cinq ans **Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined.**, avec un taux de survie à cinq ans d'à peu près 20-40% **Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined.**, faisant de la FPI une maladie plus rapidement mortelle que nombre de cancers, y compris le cancer du sein, des ovaires et colorectal. En général la FPI touche des personnes âgées de 45 ans et plus et elle est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes.

## **A propos d'InterMune**

InterMune, Inc. est une entreprise de biotechnologie axée sur le développement et la commercialisation de thérapies innovantes en pneumologie et dans les maladies fibrotiques rares. En pneumologie, ses recherches se concentrent sur le développement d'options thérapeutiques pour la fibrose pulmonaire idiopathique, une maladie chronique évolutive d'issue fatale. La pirféridone ; seul médicament au monde approuvé pour la FPI ; est commercialisée dans l'Union Européenne et au Canada sous le nom d'Esbriet<sup>®</sup>. Ses programmes de recherche portent essentiellement sur la découverte de thérapies et de biomarqueurs ciblés visant à traiter et à contrôler les maladies fibrotiques. Pour plus d'informations au sujet d'InterMune et de son pipeline en recherche et développement, consultez le site <http://www.intermune.com>.

## **Déclarations prospectives**

Ce communiqué contient des déclarations prospectives au sens de la section 21E du Securities Exchange Act de 1934, tel que modifié. Elles reflètent l'avis d'InterMune et impliquent des risques et des incertitudes à la date de ce communiqué, entre autres et de façon non exhaustive les espoirs d'InterMune sur l'avancement de la soumission de sa nouvelle demande de mise sur le marché pour la pirféridone auprès de la FDA, les possibilités de rendre la pirféridone accessible, en tant que médicament, aux patients des États-Unis atteints de FPI, et les possibilités pour la pirféridone de jouer un rôle important dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de FPI. Toutes les déclarations prospectives et autres informations contenues dans ce communiqué de presse s'appuient sur les informations dont disposait InterMune à la date du communiqué. InterMune ne reconnaît aucune obligation de mettre à jour les déclarations prospectives et informations dudit communiqué. Les résultats réels obtenus par InterMune peuvent différer matériellement de ceux présentés dans les déclarations prospectives d'InterMune.



Les autres facteurs qui pourraient causer de telles différences ou y contribuer, comprennent de façon non exhaustive les facteurs discutés en détails sous le titre « Facteurs de risque » d'une part dans le rapport annuel le plus récent d'InterMune sous sa Forme 10-K, rédigé selon les règles de la Securities and Exchange Commission (SEC) le 24 février 2014 (le « Formulaire 10-K »), et d'autre part dans les autres rapports périodiques rédigés selon les normes de la SEC, et qui comportent de façon non exhaustive les éléments suivants : (i) les risques dus aux incertitudes, le processus très long et coûteux de développement clinique des candidats médicaments de la société, notamment ceux qui n'ont aucun problème imprévisible, sécuritaire, toxicologique, clinique ou autre, ou qui n'ont aucun résultat imprévisible d'essai clinique, tels que de nouvelles données cliniques imprévisibles ou des analyses complémentaires imprévisibles de données cliniques existantes ; (ii) les risques relevant des procédures réglementaires pour les candidats médicaments de la société, notamment la possibilité que les résultats du nouvel essai clinique de 52 semaines de phase 3 (ASCEND) aient un critère de CVF insuffisamment satisfaisant pour la FDA, pour qu'InterMune reçoive une autorisation réglementaire pour la pifénédone aux États-Unis ; (iii) les risques d'actions ou retards réglementaires imprévisibles, au sujet notamment de notre nouvelle soumission de « Demande de nouveau médicament » de classe 2 auprès de la FDA, en vue d'obtenir l'autorisation de la pifénédone, ou en général, à cause d'autres règlements de l'administration ; (iv) les risques de notre capacité à lancer et commercialiser avec succès la pifénédone aux États-Unis, si elle est autorisée par la FDA, et (v) la capacité d'InterMune à obtenir et conserver le brevet et les protections des autres propriétés intellectuelles attachées aux marques déposées. Les risques et autres facteurs discutés ci-dessus doivent être considérés uniquement dans le cadre des risques pleinement exposés dans le Formulaire 10-K, dans le cadre des autres facteurs discutés en détails dans ledit Formulaire, et dans les autres rapports périodiques d'InterMune rédigés selon les normes de la SEC. Tous ces rapports sont disponibles sur le site Web d'InterMune à l'adresse : [www.intermune.com](http://www.intermune.com)

Contacts :

Investisseurs : Jim Goff, InterMune, Inc., +1 415 466 2228, [jgoff@intermune.com](mailto:jgoff@intermune.com)

Média: Geoff Curtis, Edelman, +1 312 550 8138, [geoff.curtis@edelman.com](mailto:geoff.curtis@edelman.com)

###