

Ipsen reçoit un avis favorable du CHMP à l'octroi d'une AMM pour Xermelo[®] (télotristat éthyl), dans le traitement de la diarrhée associée au syndrome carcinoïde chez les patients insuffisamment contrôlés par un analogue de la somatostatine

- **Avis favorable fondé sur les résultats de deux études randomisées de phase 3, TELESTAR et TELECAST**

Paris (France), le 21 juillet 2017 — Ipsen (Euronext: IPN; ADR: IPSEY) a annoncé aujourd'hui que le Comité des médicaments à usage humain (CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use), comité scientifique de l'Agence européenne du médicament (EMA : European Medicines Agency), avait émis un avis favorable pour l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour Xermelo[®] (télotristat éthyl) 250 mg, trois fois par jour, dans le traitement de la diarrhée associée au syndrome carcinoïde en association avec un analogue de la somatostatine (ASS) chez les patients insuffisamment contrôlés par ASS. L'avis favorable du CHMP va maintenant être examiné par la Commission Européenne (CE), qui est habilitée à approuver les médicaments dans les 28 pays de l'Union européenne, ainsi qu'en Norvège, au Liechtenstein et en Islande.

David Meek, Directeur général d'Ipsen, a déclaré: « *L'avis favorable du CHMP pour Xermelo[®] constitue une étape importante dans notre effort d'offrir des thérapies innovantes tout au long du paradigme de soins des tumeurs neuroendocrines. Xermelo[®] est une option thérapeutique innovante ; il est le premier inhibiteur par voie orale de l'enzyme tryptophane hydroxylase, étudié en combinaison avec un analogue de la somatostatine, à avoir démontré un soulagement significatif pour les patients et permet d'améliorer leur qualité de vie. Nous sommes très heureux d'être bientôt en mesure d'apporter une nouvelle option thérapeutique pour les patients souffrant de cette affection invalidante en Europe.* »

« *La communauté médicale est très satisfaite de disposer de Xermelo[®] comme nouvelle option thérapeutique pour les patients atteints de syndrome carcinoïde* », a déclaré **Professeur Juan Valle, University of Manchester and The Christie à Manchester, Royaume-Uni**. Il a ajouté « *Les données favorables d'efficacité et de sécurité à l'emploi de télotristat éthyl étaient déjà intégrées à la majorité des recommandations internationales dont celles de l'ENETS¹, ce qui témoigne pour cette maladie d'un important besoin médical non couvert*».

¹ European Neuroendocrine Tumor Society

Les recommandations détaillées relatives à l'utilisation de ce produit seront décrites dans le résumé des caractéristiques du produit (SmPC), disponible dès que le médicament recevra l'autorisation de mise sur le marché de la part de la commission européenne.

À propos de l'étude pivotale de phase 3, TELESTAR

L'efficacité et la sécurité d'emploi de télotristat éthyl 250 mg trois fois par jour ont été établies lors d'une étude randomisée de phase 3 multicentrique, en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 12 semaines. Cette étude se prolongeait en ouvert sur une durée de 36 semaines, pendant laquelle tous les patients ont été traités par une dose supérieure de télotristat éthyl. Au total, 135 patients ont été recrutés dans 12 pays (AU, BE, CA, FR, DE, IL, IT, NL, ES, SE, UK, USA). L'âge moyen était de 64 ans (compris entre 37 à 88 ans) et 52% étaient des hommes. Tous les patients avaient une tumeur neuroendocrine bien différenciée métastasée, avec des antécédents documentés de syndrome carcinoïde. Ils étaient traités par une dose stable d'ASS depuis au moins 3 mois avant leur inclusion dans l'étude. Les patients avaient en moyenne au moins 4 selles par jour : à l'inclusion, la fréquence moyenne des selles était respectivement de 5,2 et 6,1 par jour dans le groupe placebo et dans le groupe télotristat éthyl 250 mg. L'étude comportait une période de traitement en double aveugle d'une durée de 12 semaines, durant laquelle les patients recevaient trois fois par jour un placebo (n=45), télotristat éthyl 250 mg (n=45) ou une dose supérieure (télotristat éthyl 500 mg; n=45).

Au cours de l'étude, les patients étaient autorisés à recourir à des médicaments de secours (traitement par SSA à courte durée d'action) et à des médicaments anti-diarrhéiques pour le soulagement des symptômes mais devaient être traités par une dose stable d'ASS à longue durée d'action durant la période en double aveugle.

Le critère principal d'évaluation était la variation de la fréquence quotidienne des selles par rapport à l'inclusion, calculée en moyenne sur les 12 semaines de la période en double aveugle. La différence estimée de fréquence quotidienne des selles par rapport au placebo sur les 12 semaines était de -0,81 pour télotristat éthyl 250mg ($p < 0.001$).

Une réponse durable, définie comme une diminution d'au moins 30% du nombre quotidien de selles pendant au moins la moitié de la période en double aveugle de 12 semaines, a été obtenue chez une proportion nettement plus importante de patients sous télotristat éthyl 250 mg trois fois par jour : 44 %, par rapport à 20 % dans le groupe placebo ($p < 0.040$). Lorsque le plein effet de télotristat éthyl est obtenu (durant les 6 dernières semaines de la période en double-aveugle), la proportion de répondeurs, présentant au moins 30% de réduction de la fréquence des selles, était de 51% (23/45) dans le groupe 250 mg contre 22% (10/45) dans le groupe placebo (analyse *post-hoc*).

Télotristat éthyl a permis par rapport au placebo une réduction significativement plus importante du pourcentage moyen de variation entre l'inclusion et la semaine 12 du taux d'acide-5-hydroxyindolacétique urinaire ($p < 0.001$).

À propos de l'étude de phase 3, TELECAST

L'étude de phase 3 TELECAST a été conçue selon la même méthodologie que l'étude TELESTAR comme étude supportive de l'étude pivotale de phase 3 afin d'apporter des informations supplémentaires d'efficacité et de tolérance chez les patients atteints de syndrome carcinoïde traités par télotristat éthyl. L'efficacité a été évaluée sur un total de 76 patients. L'âge moyen était de 63 ans (compris entre 35 à 84 ans) et 55% étaient des hommes. Tous les patients présentaient une tumeur neuroendocrine bien différenciée métastatique et un syndrome carcinoïde.

La plupart des patients (92.1%) avait moins de 4 selles par jour et tous, hormis 9 patients, étaient traités par ASS.

Le critère principal d'évaluation était le pourcentage moyen de variation entre l'inclusion et la semaine 12 du taux d'acide-5-hydroxyindolacétique urinaire et l'incidence des effets secondaires liés au traitement.

A l'inclusion, le taux d'excrétion moyen de 5HIAA était de 69,1 mg/24 heures dans le groupe 250 mg (n=17) et de 84,8 mg/24 heures dans le groupe placebo (n=22). Le pourcentage de variation de l'excrétion du 5HIAA à la semaine 12 par rapport à l'inclusion était de +97,7% dans le groupe placebo contre -33,2% dans le groupe 250 mg.

Il est à noter qu'une diminution de la fréquence des selles $\geq 30\%$ pendant au moins 50% de la période randomisée a été observée chez 40% des patients du groupe télotristat éthyl 250 mg, alors qu'il n'y a eu aucun répondeur dans le groupe placebo (p=0.001)

Informations générales concernant la sécurité d'emploi de Xermelo®

Dans les essais cliniques, plus de 230 patients atteints de syndrome carcinoïde ont été traités par Xermelo®. Les analyses de sécurité d'emploi contre placebo sont basées sur les données cumulées des périodes en double-aveugle contre placebo de 12 semaines au cours des 2 études de phase 3. Dans cet ensemble de données de sécurité, 71 patients ont reçu un placebo et 70 patients ont reçu Xermelo® 250 mg trois fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par télotristat éthyl étaient des douleurs abdominales (26%), une augmentation de la gamma-glutamyl transférase (11%) et la fatigue (10%). Ils étaient généralement d'intensité légère ou modérée. L'effet indésirable conduisant le plus fréquemment à l'arrêt du traitement par télotristat éthyl était la douleur abdominale chez 7,1% des patients (5/70).

À propos du syndrome carcinoïde (SC)

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) bien différenciées sont des tumeurs rares provenant des cellules du système neuroendocrine. Le syndrome carcinoïde (SC) apparaît lorsque la TNE bien différenciée sécrète de grandes quantités de sérotonine et d'autres substances vasoactives dans la circulation systémique. En général, le SC est associé aux symptômes suivants : bouffées vasomotrices, diarrhée, respiration sifflante, douleurs abdominales et parfois à long-terme, une valvulopathie cardiaque.

Les analogues de la somatostatine (ASS) constituent le traitement de référence pour soulager les symptômes du SC et contrôler la tumeur. Les ASS inhibent la libération de sérotonine par les TNE ; ils sont utilisés en traitement de première intention du SC. Du fait de la morbidité importante du SC et du manque d'options thérapeutiques établies, la population de patients atteints de SC nécessitant un meilleur contrôle de leurs symptômes en complément du traitement par ASS représente un important besoin médical non satisfait.

À propos de Xermelo® (télotristat éthyl)

Xermelo® est un nouvel inhibiteur de l'enzyme tryptophane hydroxylase (TPH), administré par voie orale. De par l'inhibition de l'enzyme TPH, étape limitante de la synthèse de la sérotonine, le composé a été conçu pour réduire la production de sérotonine dans les tumeurs neuroendocrines.

Le 22 octobre 2014, Ipsen et Lexicon ont annoncé la signature d'un accord exclusif de licence par lequel Ipsen commercialisera Xermelo® (télotristat éthyl) sur tous les territoires, hors États-Unis et Japon, pays dans lesquels Lexicon conserve ses droits. Le 28 février 2017, Lexicon a reçu des autorités réglementaires américaines (FDA, Food and Drug Administration) l'autorisation de mise sur le marché pour Xermelo® comme premier et unique traitement administré par voie orale autorisé par la FDA chez les patients atteints

de tumeurs neuroendocrines métastatiques souffrant d'une diarrhée associée à un syndrome carcinoïde, en association avec un analogue de la somatostatine (ASS) chez les patients insuffisamment contrôlés par ASS.

À propos d'Ipsen

Ipsen est un groupe biopharmaceutique mondial de spécialité focalisé sur l'innovation et la médecine de spécialité. Le groupe développe et commercialise des médicaments innovants dans trois domaines thérapeutiques ciblés – l'oncologie, les neurosciences et les maladies rares. L'engagement d'Ipsen en oncologie est illustré par son portefeuille croissant de thérapies visant à améliorer la vie des patients souffrant de cancers de la prostate, de tumeurs neuroendocrines, de cancers du rein et du pancréas. Ipsen bénéficie également d'une présence significative en santé familiale. Avec un chiffre d'affaires de près de 1,6 milliards d'euros en 2016, Ipsen commercialise plus de 20 médicaments dans plus de 115 pays, avec une présence commerciale directe dans plus de 30 pays. La R&D d'Ipsen est focalisée sur ses plateformes technologiques différenciées et innovantes situées au cœur des clusters mondiaux de la recherche biotechnologique ou en sciences de la vie (Paris-Saclay, France ; Oxford, UK ; Cambridge, US). Le Groupe rassemble environ 5 100 collaborateurs dans le monde. Ipsen est coté à Paris (Euronext: IPN) et aux Etats-Unis à travers un programme d'American Depositary Receipt (ADR: IPSEY) sponsorisé de niveau I. Pour plus d'informations sur Ipsen, consultez www.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. 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 du Groupe 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 du Groupe 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 le Groupe 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 produit 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. Le Groupe doit faire face ou est susceptible d'avoir à faire face à la concurrence des produits génériques qui pourrait se traduire par des pertes de parts de marché. En outre, le processus de recherche et 5 / 6 développement comprend plusieurs étapes et, lors de chaque étape, le risque est important que le Groupe ne parvienne pas à atteindre ses objectifs et qu'il soit conduit à renoncer à poursuivre ses efforts sur un produit dans lequel il a investi des sommes significatives. Aussi, le Groupe 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 produit concerné. Il ne saurait être garanti qu'un produit 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 produits et les brevets obtenus par la concurrence ; les problèmes inhérents au développement de nouveaux produits, notamment l'obtention d'une homologation ; la capacité du Groupe 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 du Groupe et autres protections concernant les produits novateurs ; et le risque de litiges, notamment des litiges en matière de brevets et/ou des recours réglementaires. Le Groupe dépend également de tierces parties pour le développement et la commercialisation de ses produits, qui pourraient potentiellement générer des redevances substantielles ; ces partenaires pourraient agir de telle manière que cela pourrait avoir un impact négatif sur les activités du Groupe ainsi que sur ses résultats financiers. Le Groupe ne peut être certain que ses partenaires tiendront leurs engagements. A ce titre, le Groupe pourrait ne pas être en mesure de bénéficier de ces accords. Une défaillance d'un de ses partenaires pourrait engendrer une baisse imprévue de revenus. De telles situations pourraient avoir un impact négatif sur l'activité du Groupe, sa situation financière ou ses résultats. Sous réserve des dispositions légales en vigueur, le Groupe 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 du Groupe 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 de Référence 2016 du Groupe, disponible sur son site web (www.ipsen.com).

Pour plus d'informations:

Ipsen

Médias

Didier Véron

Senior Vice-Président Affaires Publiques et
Communication

Tél.: +33 (0)1 58 33 51 16

E-mail: didier.veron@ipsen.com

Brigitte Le Guennec

Responsable Communication Externe Groupe

Tél.: +33 (0)1 58 33 51 17

E-mail : brigitte.le.guennec@ipsen.com

Communauté financière

Eugenia Litz

Vice-Présidente Relations Investisseurs

Tél.: +44 (0) 1753 627721

E-mail: eugenia.litz@ipsen.com

Côme de La Tour du Pin

Chargé de Relations Investisseurs

Tél.: +33 (0)1 58 33 53 31

E-mail: come.de.la.tour.du.pin@ipsen.com