

Communiqué de presse

De nouvelles données préliminaires encourageantes disponibles pour le traitement des enfants de petite taille avec un faible taux d'IGF-1

Les résultats préliminaires d'une étude de phase II d'un traitement associant une co-administration de rhGH et de rhIGF-1 et ceux d'autres études ont été présentés lors d'un important congrès d'endocrinologie pédiatrique (8^e congrès organisé conjointement par la LWPES et la ESPE, New York, Etats-Unis)

Paris (France), le 15 septembre 2009 - Ipsen (Euronext : FR0010259150 ; IPN) a annoncé aujourd'hui les résultats préliminaires d'un essai clinique de phase II en ouvert (étude MS316) évaluant la co-administration de l'hormone de croissance humaine recombinante (rhGH) et du facteur de croissance insulino-mimétique humain recombinant de type 1 (rhIGF-1) en deux injections quotidiennes distinctes comme traitement potentiel pour les enfants de petite taille par ailleurs inexplicée avec un faible taux d'IGF-1. Ipsen a également communiqué les résultats d'une étude à long terme du rhIGF-1 (étude 1419) chez des patients présentant un déficit primaire sévère en facteur de croissance insulino-mimétique (IGFD primaire sévère), qui montrent que le traitement biquotidien au long cours par le rhIGF-1 a amélioré la taille adulte finale et la taille adulte presque finale des patients atteints d'IGFD primaire sévère de taille extrêmement réduite. Les données de ces deux études ont été présentées, ainsi que des posters sur le rhIGF-1 (Increlex[®], mécasérmine [origine ADNr], solution injectable) lors du 8^e congrès organisé conjointement par la *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society* et la *European Society for Pediatric Endocrinology* (LWPES/ESPE) à New York, New York, Etats-Unis.

Ces études ont été conduites dans le cadre de la procédure pour les protocoles de nouveaux médicaments expérimentaux (*Investigational New Drugs*, IND) et la co-administration de rhGH et de rhIGF-1 n'est pas un schéma d'administration autorisé pour Increlex[®]. A l'heure actuelle, Increlex[®] est commercialisé aux Etats-Unis et dans d'autres pays du monde pour le traitement des retards de croissance chez l'enfant présentant un IGFD primaire sévère à raison de deux injections par jour.

« *La mise en place de sa plateforme américaine a permis à Ipsen non seulement d'établir une présence commerciale aux Etats-Unis, mais également d'accéder à un portefeuille de molécules prometteur. Le Groupe va capitaliser sur sa franchise unique en endocrinologie et dans les troubles de la croissance. Les données intermédiaires présentées lors du congrès LWPES/ESPE valident nos investigations en cours et nous allons poursuivre nos efforts de recherche avec nos partenaires* », a précisé **Jean-Luc Bélingard**, Président d'Ipsen. « *Le Groupe Ipsen confirme son engagement pour poursuivre la recherche en endocrinologie et le développement de produits dans ce domaine thérapeutique hautement spécialisé et en rapide évolution.* »

L'étude MS316 est une étude de phase II en cours, randomisée, en ouvert, contrôlée contre un traitement actif, évaluant l'efficacité et la tolérance d'une co-administration de rhGH et de rhIGF-1 *versus* rhGH seule chez 106 enfants de petite taille avec un faible taux d'IGF-1. Tous les participants ont reçu des injections matinales soit de rhGH seule (45 µg/kg une fois par jour) soit de rhGH co-administrée avec le rhIGF-1 (45 µg/kg de rhGH et 50, 100 ou 150 µg/kg de rhIGF-1 en deux injections). Les sujets avaient un écart type standard (*standard deviation score*, SDS) de taille moyen initial de -2,5. Trente-six des enfants inclus dans l'étude ont reçu le traitement pour une durée de 1 an. Les vitesses de croissance au cours de la première année ont été de 9,2 cm pour les patients recevant la rhGH seule et de 10,4, 10,7 et 12,1 cm pour les trois groupes recevant rhGH/rhIGF-1. A la fin de la première année, les modifications du SDS moyen de la taille étaient de 0,72 pour les patients recevant la rhGH seule et de 0,88, 0,91 et 1,11 pour les trois groupes recevant rhGH/rhIGF-1. Parmi tous les patients, les événements indésirables les plus fréquents (> 15 %) ont été : céphalées, infections des voies respiratoires supérieures, réactions au site d'injection et fièvre. Les autres événements indésirables, notables mais moins fréquents, incluent : vomissement, hypoglycémie et gynécomastie. De plus, deux cas transitoires d'oedèmes papillaires (probable hypertension intracrânienne) sont survenus. Dans les deux cas, le traitement a été arrêté, puis repris sans réapparition de l'évènement.

“Les résultats préliminaires de l'étude MS316 sur le traitement en co-administration d'IGF-1 recombinant et d'hormone de croissance recombinante chez des enfants de petite taille avec un faible taux d'IGF-1 sont encourageants”, a indiqué L. Kurt Midyett, MD, Directeur médical, Children's Mercy Hospital and Clinics, Kansas City, Missouri, Etats-Unis. “Bien que l'utilisation d'une co-administration thérapeutique est incontestablement justifiée d'un point de vue scientifique, ce traitement reste pour l'heure au stade expérimental et j'attends avec impatience que les données complètes relatives à cette option thérapeutique potentielle en co-administration soient compilées et analysées.”

Ipsen a également communiqué les données concernant 16 patients atteints d'IGFD primaire sévère traités par Increlex[®] jusqu'à ce qu'ils atteignent la taille adulte finale ou presque finale. Ces patients participaient à l'étude initiale d'enregistrement d'Increlex[®] (étude 1419), qui a été poursuivie afin de recueillir des données de suivi à long terme sur le traitement jusqu'à ce que les patients atteignent la taille adulte. L'analyse a été réalisée chez 9 patients de sexe masculin et 7 patients de sexe féminin. Les patients ont reçu une dose moyenne de 112 µg/kg d'Increlex[®] deux fois par jour pendant en moyenne 9,9 ans. Cinq patients ont également reçu un traitement par analogues de la GnRH. Le gain de taille moyen estimé jusqu'au moment de la taille adulte « presque finale » chez les patients traités par Increlex[®] a été de 13,2 cm (extrêmes : -0,4 et 23,4) et le gain moyen de taille adulte a été estimé, de manière prudente, à 10,5 cm (extrêmes : -2,9 et 22,3). Si le traitement au long cours par Increlex[®] a amélioré la taille adulte pour les patients de taille extrêmement réduite atteints d'IGFD primaire sévère, la plupart des patients n'a pas présenté de rattrapage du retard de croissance suffisant pour ramener leur taille dans l'intervalle des valeurs normales de l'adulte. Les effets indésirables les plus fréquents associés à Increlex[®] sont : sensations vertigineuses, céphalées, nausées et vomissements.

« Les données étayant l'efficacité et la tolérance de l'IGF-I humain recombinant (rhIGF-I) (Increlex[®]) sont de plus en plus nombreuses et ces résultats montrent que les enfants qui présentent un déficit primaire sévère en IGF-I peuvent améliorer leur taille adulte finale/presque finale grâce à un traitement au long cours par IGF-I », a précisé Philippe F. Backeljauw, MD, Professeur de pédiatrie, Cincinnati Children's Hospital Medical Center. « Ces résultats viennent



renforcer la confiance accordée au rhIGF-1 (Increlex[®]) pour le traitement des patients atteints d'IGFD primaire sévère. »

D'autres posters ont fait l'objet de présentations par Ipsen et ont porté sur la tolérance et l'efficacité d'Increlex[®] selon la base de données du Registre IGFD, qui compte désormais plus de 700 patients inclus depuis mai 2006, et d'une étude en ouvert de 86 semaines de l'administration unique quotidienne de rhIGF-1 basée sur la pharmacocinétique (PK) chez 45 enfants prépubères de petite taille avec un faible taux d'IGF-1 naifs de traitement.

A propos d'Increlex[®] (mécasermine (origine : ADNr), solution injectable)

Le principe actif d'Increlex[®] est un facteur de croissance insulino-mimétique humain recombinant de type 1 (IGF-1). L'IGF-1 est le médiateur direct de nombre des effets de l'hormone de croissance (GH) sur la croissance staturale et doit être présent pour assurer une croissance normale des os et des cartilages chez l'enfant. Sans IGF-1 en quantité suffisante, l'enfant ne peut atteindre une taille normale.

Increlex[®] est commercialisé aux Etats-Unis depuis début 2006 et en Europe depuis la fin 2007 pour le traitement des retards de croissance chez l'enfant présentant un déficit primaire sévère en IGF-1 (IGFD primaire sévère). L'IGFD primaire sévère se définit comme une taille d'au moins trois écarts-type au-dessous de la moyenne et, aux Etats-Unis, un taux d'IGF-1 d'au moins trois écarts-type au-dessous de la moyenne pour l'âge et le sexe et la présence d'un taux normal ou élevé de GH, et, en Europe, un taux d'IGF-1 inférieur au 2,5^e centile pour l'âge et le sexe et une GH en suffisance. Chez l'enfant souffrant de cette affection, les faibles taux d'IGF-1 peuvent être dus à une résistance à l'hormone de croissance ou une insensibilité à l'hormone de croissance associée à des mutations des récepteurs de la GH, de la voie de transmission de signalisation du récepteur post-GH ou des altérations du gène de l'IGF-1.

A propos d'Ipsen

Ipsen est un groupe pharmaceutique international spécialisé, tourné vers l'innovation, qui commercialise actuellement plus de 20 médicaments et rassemble près de 4 200 collaborateurs dans le monde. Sa stratégie de développement repose sur une complémentarité entre les activités de médecine de spécialité, moteurs de sa croissance, dans les domaines thérapeutiques qu'il cible (oncologie, endocrinologie, neurologie et hématologie), et les produits de médecine générale qui contribuent notamment au financement de sa recherche. La localisation de ses quatre centres de Recherche et Développement (Paris, Boston, Barcelone, Londres) et sa plate-forme d'ingénierie des peptides et des protéines lui permettent d'être en relation avec les meilleures équipes universitaires et d'accéder à un personnel de grande qualité. Plus de 800 personnes sont affectées aux activités de R&D, avec pour mission la découverte et le développement de médicaments innovants au service des patients. Cette stratégie est également soutenue par une politique active de partenariats. En 2008, les dépenses de R&D ont atteint environ 183 millions d'euros, soit près de 19% du chiffre d'affaires consolidé, qui s'est élevé à 971 millions d'euros. Le produit des activités ordinaires a dépassé 1 milliard d'euros au terme du même exercice. Les actions Ipsen sont négociées sur le compartiment A d'Euronext Paris (mnémonique : IPN, code ISIN : FR0010259150). Ipsen est membre du SRD (« Service de Règlement Différé ») et fait partie du SBF 120. Le site Internet d'Ipsen est 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. 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. 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 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 précliniques 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, ou que les autorités réglementaires se satisferont des données et informations présentées par le Groupe. 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 risque qui sont décrits dans ses documents d'information enregistrés auprès de l'Autorité des marchés financiers.

Pour plus d'informations :

Ipsen

Médias

Didier Véron

Directeur des Affaires publiques et de la Communication

Tél. : +33 (0)1 58 33 51 16

Fax : +33 (0)1 58 33 50 58

E-mail : didier.veron@ipsen.com

Communauté financière

David Schilansky

Directeur des Relations investisseurs et des Financements

Tél. : +33 (0)1 58 33 51 30

Fax : +33 (0)1 58 33 50 63

E-mail : david.schilansky@ipsen.com

Pierre Kemula

Directeur adjoint aux Relations investisseurs

Tél. : +33 (0)1 58 33 60 08

Fax : +33 (0)1 58 33 50 63

E-mail : pierre.kemula@ipsen.com