

Communiqué de presse

Le partenaire d'Ipsen, Roche, confirme le profil d'efficacité prometteur du Taspoglutide

- **Le taspoglutide, seul ou associé à la metformine a réduit de manière significative le taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1c) et le poids corporel avec un faible risque d'hypoglycémie**
- **Le taspoglutide est associé à des réductions comparables ou supérieures du taux d'HbA1c avec un faible risque d'hypoglycémie versus l'exénatide, la sitagliptine et l'insuline glargine**

Paris (France), 26 Juin 2010 – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY), groupe biopharmaceutique de dimension mondiale, a annoncé aujourd'hui que son partenaire Roche a rendu publics les résultats de cinq études de Phase III de 24 semaines sur son médicament expérimental le taspoglutide dans le traitement de diabète de type 2 lors des 70^{èmes} Rencontres Scientifiques Annuelles de l'*American Diabetes Association*. Le taspoglutide, issu de la recherche Ipsen et développé par Roche, est le premier analogue du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) réalisé selon une séquence humaine permettant une administration hebdomadaire. Cette molécule est similaire au GLP-1 naturel, hormone jouant un rôle clé dans la régulation de la glycémie.

Trois comparaisons directes avec l'exénatide, la sitagliptine et l'insuline glargine ont montré que le taspoglutide était associé à des réductions comparables ou supérieures du taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1c) avec un faible risque d'hypoglycémie, permettant à plus de patients d'atteindre le taux cible d'HbA1c inférieur à 7,0 % recommandé par l'ADA, ainsi qu'à des pertes de poids cliniquement significatives.

Deux études de Phase III supplémentaires ont montré que le taspoglutide, seul ou associé à la metformine (traitement de première intention le plus couramment utilisé pour le diabète de type 2), a réduit de manière significative le taux d'HbA1c et le poids corporel, avec un faible risque d'hypoglycémie. D'autres études suggèrent que le taspoglutide pourrait contribuer à la normalisation de la réponse insulinaire, et préserver potentiellement les cellules bêta productrices d'insuline, les protégeant de la mort cellulaire.

Dans les études, le taspoglutide était administré une fois par semaine avec une seringue à usage unique pré-remplie disposant d'une aiguille de faible diamètre.

Les événements indésirables les plus couramment observés avec le taspoglutide, d'après les données recueillies sur 24 semaines, sont liés à la tolérance digestive et aux réactions au site d'injection. Des nausées et des vomissements d'intensité légère à modérée ont été observés généralement au début du traitement, le jour de l'injection, mais ils étaient principalement limités à un seul épisode. Roche a annoncé récemment la mise en place d'un plan de contrôle des risques dans le programme de Phase III, destiné à identifier les patients avec un risque potentiel de réactions d'hypersensibilité. Même si les réactions d'hypersensibilité décrites comme étant liées au taspoglutide ont été plus fréquentes que prévu dans la population des études de Phase III, leur incidence reste faible (< 1%).

Jean-Luc Bélingard, Président du Groupe Ipsen a déclaré : « *Ces cinq études cliniques ont clairement démontré le profil d'efficacité marqué et reproductible du taspoglutide sur le contrôle glycémique et la perte de poids. Le programme T-emerge fournit à la communauté médicale des données étendues sur le positionnement compétitif de cette molécule prometteuse dans le traitement du diabète de type 2. Nous sommes convaincus que le*

programme clinique en cours va consolider les progrès apportés par le taspoglutide, médicament potentiellement meilleur de sa classe, et dont les modalités d'administration sont améliorées grâce à l'injection hebdomadaire. »

A propos du programme T-EMERGE

Les essais cliniques de phase III de Roche se présentent comme une série d'études ouvertes et en double aveugle, contrôlées (traitement actif ou placebo), randomisées, multi-pays et multicentriques. Plus de 6 000 patients ont été inclus dans les 8 études du programme T-EMERGE. Les études évaluent deux groupes parallèles, l'un sous taspoglutide 10 mg une fois par semaine, l'autre sous taspoglutide 10 mg une fois par semaine titré jusqu'à 20 mg une fois par semaine après 4 semaines. Quatre de ces huit études impliquent des traitements comparatifs incluant l'exenatide, la sitagliptine, l'insuline glargine et le pioglitazone.

Sauf indication contraire dans les tableaux ci-dessous, les études T-emerge présentées lors des sessions de l'ADA étaient composées de deux bras parallèles, avec d'une part le taspoglutide 10 mg et d'autre part le taspoglutide 20 mg (dose initiale de 10 mg et augmentée après 4 semaines). Des analyses prédéterminées ont été effectuées après 24 semaines de traitement. Les mesures correspondent aux variations observées par rapport aux valeurs initiales. Toutes les études de Phase III du programme T-emerge sont maintenues pendant au moins 52 semaines, et certaines pendant trois ans.

T-emerge 1

Numéro: **399-PP**: « Le taspoglutide, un analogue du GLP-1 humain à administration hebdomadaire, en monothérapie réduit de manière significative le taux d'HbA1c et le poids corporel de patients avec un diabète de type 2 (DT2) »

Cette étude a évalué l'efficacité et le profil de sécurité du taspoglutide administré seul une fois par semaine chez des patients naïfs de tout traitement et dont le diabète n'était pas contrôlé par des mesures diététiques et des exercices physiques. Au total, 373 patients avec un taux d'HbA1c compris entre 6,5 et 10,0 % ont été randomisés dans trois groupes de traitement pour recevoir le taspoglutide 10 mg, le taspoglutide 20 mg, ou un placebo.

Résumé de l'efficacité à 24 semaines	Taspoglutide 10mg (N=112)	Taspoglutide 20mg (N=127)	Placebo (N=115)
HbA1c initial	7,5%	7,7%	7,6%
Critère d'évaluation principal : Modification moyenne d'HbA1c par rapport à la valeur initiale (p<0,001)	-1,01 %	-1,18 %	-0,09 %
% de patients ayant atteint la valeur cible d'HbA1c <7%*	65 %	71 %	20 %
Poids initial (kg)	88 kg	85 kg	87 kg
Changement moyen du poids par rapport à la valeur initiale (p<0,05)	-1,5 kg	-2,3 kg	-1,2 kg

Événements indésirables les plus courants à 24 semaines	Taspoglutide 10mg (N=116)	Taspoglutide 20mg (N=129)	Placebo (N=123)
Nausées	25,9 % (30)	31 % (40)	4,1 % (5)
Vomissements	17,2 % (20)	17,8 % (23)	-

Réactions au site d'injection	28,5 % (33)	27,1 % (35)	1,6 % (2)
Hypoglycémie			
Signalée	5,2 % (6)	3,9 % (5)	0,8% (1)
Confirmée (<55 mg/dL)	-	0,8 % (1)	-
% d'arrêt du traitement à cause d'événements indésirables digestifs	3,4 % (4)	4,7 % (6)	-

*sans compter les patients dont l'HbA1c au moment de leur entrée dans l'étude était <7,0 %

T-merge 2

Numéro: **62-OR**: « Le taspoglutide, un analogue du GLP-1 humain à administration hebdomadaire, offre un meilleur contrôle de la glycémie que l'exenatide administré deux fois par jour dans le diabète de type 2 (DT2) mal contrôlé par les hypoglycémifiants oraux: l'étude T-merge 2 » Samedi 26 juin, 8 H (GMT+1)

L'étude a comparé l'efficacité et le profil de sécurité du taspoglutide administré une fois par semaine à l'exenatide (10 mcg) administré deux fois par jour, chez des patients dont le diabète était mal contrôlé avec la metformine +/- thiazolidinedione. Au total, 1 189 patients avec un taux d'HbA1c compris entre 7,0 et 10,0 % ont été randomisés dans trois groupes de traitement pour recevoir le taspoglutide 10 mg, le taspoglutide 20 mg, ou l'exenatide, en plus de leurs traitements habituels.

Résumé de l'efficacité à 24 semaines	Taspoglutide 10 mg + metformine +/- thiazolidinedione (N=399)	Taspoglutide 20 mg + metformine +/- thiazolidinedione (N=398)	Exenatide 10 mcg + metformine +/- thiazolidinedione (N=392)
HbA1c initial	8,1%	8,1%	8,1%
Critère d'évaluation principal : Modification moyenne d'HbA1c par rapport à la valeur initiale (p<0,001)	-1,24 %	-1,31 %	-0,98 %
% de patients ayant atteint la valeur cible d'HbA1c <7 %*	62 %	63 %	46 %
Poids initial (kg)	95 kg	93 kg	95 kg
Modification moyenne du poids par rapport à la valeur initiale (p<0,05)	-1,6 kg	-2,3 kg	-2,3 kg

Événements indésirables les plus courants à 24 semaines	Taspoglutide 10 mg (N=394)	Taspoglutide 20 mg (N=394)	Exenatide 10 mcg (N=385)
Nausées	40,1 % (158)	47,2 % (186)	29,9 % (115)
Vomissements	20,8 % (82)	23,6 % (93)	10,9 % (42)
Réactions au site d'injection	24,7 % (97)	31,7 % (125)	1,4 % (5)
Hypoglycémie			
Signalée	8,6 % (34)	9,9 % (39)	9,9 % (38)
Confirmée (<55 mg/dL)	0,5 % (3)	2,3 % (5)	1,8 % (3)
% d'arrêt du traitement à cause d'événements indésirables digestifs (p<0,001)	4,1 % (16)	7,6 % (30)	6,5 % (25)

Analyse d'un sous-groupe de l'étude T-merge 2, numéro: **719-P**: Un test de tolérance après un repas a été effectué dans un sous-groupe de 148 patients, randomisés dans trois groupes pour recevoir le taspoglutide 10 mg, le taspoglutide 20 mg ou l'exenatide. Les taux postprandiaux de glucagon et de glucose ont été mesurés au départ et à la Semaine 24. La réduction postprandiale moyenne de glucagon était similaire dans les trois groupes (-4,5 pour le taspoglutide 10 mg, -5,0 pour le taspoglutide 20 mg, -4,3 pour l'exenatide), et l'amélioration de la glycémie postprandiale était aussi similaire (-32,1, -35,3, -31,7, respectivement). Une augmentation significative du taux d'insuline a été observée chez les patients ayant reçu le taspoglutide 10 mg (23,1) et le taspoglutide 20 mg (7,3), tandis que l'augmentation du taux d'insuline n'était pas significative dans le groupe exenatide (-10,1). Ces résultats sont basés sur un intervalle de confiance de 95%.

T-merge 2 : données à 52 semaines

Les données des essais à 52 semaines issues des études T-merge 2 ainsi que d'autres du programme T-merge seront bientôt disponibles et publiées lors d'un prochain congrès scientifique. Roche est convaincu que les données à 52 semaines vont lui permettre de mieux renseigner le profil d'efficacité et de tolérance du taspoglutide dans le diabète.

T-merge 4

Numéro: **58-OR**: « Le taspoglutide, un analogue du GLP-1 humain à administration hebdomadaire, est supérieur à la sitagliptine pour améliorer le contrôle glycémique et la perte de poids chez des patients avec un diabète de type 2 (DT2): Résultats de l'étude T-merge 4 » Samedi 26 juin, 8H (GMT+1)

Cette étude a comparé l'efficacité et le profil de sécurité du taspoglutide administré une fois par semaine à la sitagliptine administrée quotidiennement par voie orale chez des patients dont le diabète était mal contrôlé avec la metformine. Au total, 666 patients avec un taux d'HbA1c compris entre 7,0 et 10,0 % ont été randomisés dans quatre groupes de traitement pour recevoir le taspoglutide 10 mg, le taspoglutide 20 mg, la sitagliptine, ou un placebo, en plus de leurs traitements habituels.

Résumé de l'efficacité à 24 semaines	Taspoglutide 10mg + metformine (N=182)	Taspoglutide 20mg + metformine (N=187)	Sitagliptine 100mg + metformine (N=177)	Placebo (N=90)
HbA1c initial	8,0%	8,0%	7,9%	8,0%
Critère d'évaluation principal : Modification moyenne d'HbA1c par rapport à la valeur initiale (p<0,001)	-1,23 %	-1,30 %	-0,89 %	-0,10 %
% de patients ayant atteint la valeur cible d'HbA1c <7%* (p<0,001)	64 %	65 %	50 %	14 %
Poids initial (kg)	94 kg	92 kg	93 kg	91 kg
Modification moyenne du poids par rapport à la valeur initiale	-1,8 kg (p<0,01 vs. placebo) (p<0,05 vs. sitagliptine)	-2,6 kg (p<0,001 vs. placebo et vs. sitagliptine)	-0,9 kg	-0,5 kg

Événements indésirables les plus courants à 24 semaines	Taspoglutide 10 mg (N=187)	Taspoglutide 20 mg (N=192)	Sitagliptine 100 mg (N=184)	Placebo (N=93)
Nausées	43,9 % (82)	42,2 % (81)	10,3 % (19)	8,6 % (8)
Vomissements	21,4 % (40)	28,1 % (54)	4,3 % (8)	1,1 % (1)
Réactions au site d'injection	21,9 % (41)	50,4 % (77)	9,2 % (17)	7,7 % (7)
Hypoglycémie				
Signalée	7 % (13)	4,7 % (9)	5,4 % (10)	1,1 % (1)
Confirmée (<55 mg/dL)	-	0,5 % (1)	1,1 % (2)	-
% d'arrêt du traitement à cause d'événements indésirables digestifs (p<0,001)	12,3 % (23)	8,3 % (16)	0,5 % (1)	-

T-emerge 5

Numéro: **60-OR**: « Le taspoglutide, un analogue du GLP-1 humain à administration hebdomadaire, offre un contrôle glycémique comparable à l'insuline glargine, avec une perte de poids supérieure et moins d'hypoglycémie dans le diabète de type 2 (DT2): une étude de Phase III, ouverte, » Samedi 26 juin, 8 H (GMT+1)

L'étude a comparé l'efficacité et le profil de sécurité du taspoglutide administré une fois par semaine à l'insuline glargine administrée quotidiennement chez des patients dont le diabète était mal contrôlé avec la metformine + la sulfonyleurée. Au total, 1 049 patients avec un taux d'HbA1c compris entre 7,0 et 10,0 % ont été randomisés dans trois groupes de traitement pour recevoir le taspoglutide 10 mg, le taspoglutide 20 mg, ou l'insuline glargine, en plus de leurs traitements habituels. La sulfonyleurée était arrêtée cinq jours avant la randomisation.

Résumé de l'efficacité à 24 semaines	Taspoglutide 10mg + metformine (N=361)	Taspoglutide 20mg + metformine (N=348)	Insuline glargine + metformine (N=319)
HbA1c initial	8,2%	8,3%	8,3%
Critère d'évaluation principal : Modification moyenne d'HbA1c par rapport à la valeur initiale (p<0,001)	-0,77 %	-0,98 %	-0,84 %
% de patients ayant atteint la valeur cible d'HbA1c <7 %*	34 %	41 %	28 %
Poids initial (kg)	90 kg	91 kg	91 kg
Modification moyenne du poids par rapport à la valeur initiale (p<0,001)	-3,3 kg	-4,1 kg	-0,4 kg

Événements indésirables les plus courants à 24 semaines	Taspoglutide 10mg (N=364)	Taspoglutide 20mg (N=351)	Insuline glargine (N=322)
Nausées	39,3 % (143)	45,3 % (159)	1,9 % (6)
Vomissements	19,8 % (72)	22,8 % (80)	1,2 % (4)
Réactions au site d'injection	17,8 % (65)	20,5 % (72)	0,3 % (1)

Hypoglycémie Signalée	4,9 % (18)	6,0 % (21)	17,4 % (56)
Confirmée (<55 mg/dL)	0,3 % (1)	0,9 % (3)	3,1 % (10)
% d'arrêt du traitement à cause d'événements indésirables digestifs	4,4 % (16)	6,6 % (23)	-

T-emerge 7

Numéro: **585-P**: « Le taspoglutide, un analogue du GLP-1 humain à administration hebdomadaire, offre un meilleur contrôle glycémique et une perte de poids supérieure comparé au placebo chez des patients obèses avec un diabète de type 2 (DT2) mal contrôlé avec la metformine en monothérapie »

Cette étude a évalué l'efficacité et le profil de sécurité du taspoglutide 20 mg administré seul une fois par semaine chez des patients obèses dont le diabète était non contrôlé avec la metformine en monothérapie. Au total, 305 patients obèses avec un taux d'HbA1c compris entre 6,5 % et 9,5 % ont été randomisés dans deux groupes pour recevoir le taspoglutide 20 mg ou un placebo en plus de leurs traitements habituels.

Résumé de l'efficacité à 24 semaines	Taspoglutide 20mg + metformine (N=149)	Placebo + metformine (N=143)
HbA1c initial	7,5%	7,5%
Critère d'évaluation principal : Modification moyenne d'HbA1c par rapport à la valeur initiale (p<0,001)	-0,81 %	-0,09 %
% de patients ayant atteint la valeur cible d'HbA1c <7 %*	53 %	21 %
Poids initial (kg)	104 kg	101 kg
Modification moyenne du poids par rapport à la valeur initiale (p<0,01)	-3,2 kg	-1,9 kg

Événements indésirables les plus courants à 24 semaines	Taspoglutide 20mg + metformine (N=154)	Placebo + metformine (N=150)
Nausées	35,1 % (54)	5,3 % (8)
Vomissements	24 % (37)	3,3 % (5)
Réactions au site d'injection	50,6 % (78)	8,1 % (12)
Hypoglycémie Signalée	9,7 % (15)	2,7 % (4)
Confirmée (<55 mg/dL)	-	0,7 (1)
% d'arrêt du traitement à cause d'événements indésirables digestifs	3,9 % (6)	-

*sans compter les patients dont l'HbA1c au moment de leur entrée dans l'étude était <7,0 %

Les données complètes d'efficacité et de sécurité de chacune des études seront présentées lors des sessions de l'ADA.

Posters sur le taspoglutide qui seront présentés lors de la réunion :

« Effet du taspoglutide, un analogue du GLP-1 humain, sur la sécrétion d'insuline chez des patients avec un diabète de type 2 (DT2), » Poster, Lundi 28 juin, 12 H, numéro **588-P**

« Le taspoglutide, un analogue original du GLP-1 humain à administration hebdomadaire, améliore la survie des cellules bêta chez des rats ZDF, » Poster, Lundi 28 juin, 12 H, numéro **544-P**

A propos du taspoglutide (R1583)

Le taspoglutide a été sélectionné à partir d'un groupe d'analogues du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) à durée d'action hebdomadaire chez l'homme et dotés de modifications structurelles conférant des propriétés de relargage lent contrôlé. Ipsen est l'initiateur de ce concept de formulation à libération prolongée exempte de matrice et appliqué à des peptides et des protéines à visée thérapeutique. Le taspoglutide est développé par Roche comme un traitement innovant pour les patients atteints de diabète de type 2, la quatrième cause la plus répandue de décès dans les pays industriels. La structure de la molécule est similaire à celle de l'hormone humaine naturelle GLP-1 et pourrait permettre un intervalle d'administration allant jusqu'à deux semaines, sans recours à une quelconque matrice.

A propos de l'accord

En 2006, Roche a exercé son droit d'option portant sur l'acquisition de la licence du taspoglutide d'Ipsen et a acquis les droits exclusifs de développement et de commercialisation de cette molécule dans le monde entier, sauf au Japon où ces droits sont partagés avec Teijin et en France où Ipsen a fait valoir ses droits de co-marketing.

A propos d'Ipsen

Ipsen est un groupe biopharmaceutique de dimension mondiale, dont les ventes dépassent 1 milliard d'euros, et rassemble plus de 4 400 collaborateurs dans le monde. Sa stratégie de développement s'appuie, d'une part sur des médicaments de spécialité à forte croissance en oncologie, endocrinologie, neurologie et hématologie, et d'autre part sur une activité de médecine générale qui contribue notamment au financement de la recherche. Cette stratégie est également soutenue par une politique active de partenariats. Les centres de Recherche et Développement (R&D) d'Ipsen et sa plate-forme d'ingénierie des peptides et des protéines permettent au Groupe d'avoir un avantage compétitif. Près de 900 personnes ont pour mission la découverte et le développement de médicaments innovants au service des patients. En 2009, les dépenses de R&D ont atteint près de 200 millions d'euros, soit plus de 19% du chiffre d'affaires consolidé. 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. Ipsen a mis en place un programme d'American Depositary Receipt (ADR) sponsorisé de niveau I avec Deutsche Bank, banque dépositaire du Groupe. Les ADR d'Ipsen se négocient de gré à gré (over-the-counter, OTC) aux Etats-Unis sous le symbole IPSEY. 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. 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. 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

Tel, : +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

Vice Président, Finances

Tel, : +33 (0)1 58 33 51 30

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

E-mail: david.schilansky@ipsen.com

Pierre Kemula

Directeur des Relations Investisseurs

Tel, : +33 (0)1 58 33 60 08

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

E-mail: pierre.kemula@ipsen.com