

SOUS EMBARGO JUSQU'AU VENDREDI 5 JUILLET 9h20 CEST**Ipsen et Servier présenteront les premières données cliniques de phase 1/2 évaluant l'irinotécan liposomal (ONIVYDE®) en traitement de première ligne du cancer du pancréas métastatique lors de la 21^e Conférence internationale d'oncologie digestive de l'ESMO**

- Des événements indésirables de grade 3 ou supérieur liés au traitement ont été signalés chez 20 des 32 patients de l'analyse de patients regroupés à la dose 50/60 ; aucun patient n'a présenté de fatigue ou de neuropathie périphérique (critère d'évaluation principal) de grade 3 ou supérieur
- Environ trois quarts des patients (71,9 %) ont obtenu un contrôle de la maladie à la semaine 16, et 34 % ont répondu au traitement (critère d'évaluation secondaire)

Paris (France), le 5 juillet 2019 – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) et Servier ont annoncé aujourd'hui la présentation de données préliminaires de l'étude de phase 1/2 sur l'utilisation de l'irinotécan liposomal (ONIVYDE®) en association avec du 5-fluorouracile/leucovorine (5-FU/LV) et de l'oxaliplatine (OX) chez des patients présentant un adénocarcinome canalaire pancréatique métastatique (PDAC) non traité antérieurement, dans le cadre de la 21^e Conférence internationale d'oncologie digestive de l'ESMO qui se tiendra à Barcelone (Espagne) du 3 au 6 juillet 2019. Les résultats, qui ont déjà fait l'objet d'une brève présentation orale, comprenaient des données préliminaires de tolérance et d'efficacité provenant d'une étude multicentrique ouverte d'escalade de dose encore en cours, dont l'objectif est de déterminer la dose maximale tolérée et la dose recommandée à utiliser dans de futures études cliniques.

« Le cancer du pancréas est agressif et difficile à traiter. La plupart des patients n'étant pas diagnostiqués avant la propagation de la maladie, le pronostic est mauvais et certains médecins hésitent à envisager l'utilisation de nouvelles options thérapeutiques », a déclaré Zev Wainberg, M.D., investigateur principal et professeur de médecine associé, Université de Californie, Los Angeles. « Il est indispensable que les médecins puissent proposer à leurs patients un plus grand nombre d'options, en particulier en traitement de première ligne. »

« ONIVYDE® est le seul et unique traitement de deuxième ligne autorisé par les autorités réglementaires américaines (FDA) et européennes (EMA) pour le cancer du pancréas métastatique après un traitement à base de gemcitabine. Les premières données présentées aujourd'hui montrent que ce traitement expérimental pourrait être utilisé au début de la séquence thérapeutique », a déclaré Yan Moore, M.D., Vice-Président Senior d'Ipsen, Head of Oncology Therapeutic Area. « Nous sommes impatients de poursuivre les analyses de ces données préliminaires afin de pouvoir faire progresser le traitement de

référence du cancer du pancréas métastatique. »

« Servier et Ipsen partagent le même objectif essentiel : faire progresser la recherche de nouvelles approches de traitement pour les patients atteints d'un cancer du pancréas », a déclaré Patrick Therasse, Head of R&D Oncology, Servier.

ONIVYDE[®] est un inhibiteur de la topoisomérase indiqué en association avec le 5-FU/LV pour le traitement du cancer du pancréas métastatique après progression de la maladie à la suite d'un traitement à base de gemcitabine. L'essai de phase 1/2 en ouvert (NCT02551991) encore en cours a été mis au point pour évaluer la sécurité, la tolérance et les toxicités limitant la dose (DLLT) de l'irinotécan liposomal, en association avec le 5-FU/LV et l'OX, ou NAPOX, en traitement de première ligne des patients atteints de cancer du pancréas métastatique. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'efficacité clinique, à savoir le taux de réponse globale (ORR), le taux de contrôle de la maladie (DCR) et la meilleure réponse globale (BOR). Les données sur la médiane de survie sans progression et la médiane de survie globale ne sont pas assez matures pour permettre une analyse préliminaire..

Au 19 février 2019, date limite de collecte des données, 56 patients avaient été inclus dans l'étude (âge médian = 58 (39-76) ans) et traités dans 15 sites aux États-Unis, en Espagne et en Australie. L'analyse intermédiaire a été réalisée après que tous les participants à l'étude dans les quatre cohortes d'exploration de dose soient arrivés au terme de leur deuxième évaluation tumorale programmée au bout de 16 semaines. Les patients de la phase 1A-cohorte B (n=7) et les patients de la phase d'expansion partie 1B (n=25) ont reçu le niveau de dose sélectionné d'irinotécan liposomal 50 mg/m² [équivalent base libre ; FBE], LV 400 mg/m², 5-FU 2 400 mg/m² et OX 60 mg/m² (dose 50/60) Ces 32 patients ont fait l'objet d'une analyse groupée (PP) (n=29 mPDAC ; n=3 cancer pancréatique localement avancé).

Tolérance :

- Aucune fatigue ou neuropathie périphérique de grade 3 ou supérieur n'a été signalée.
- Un sujet de la phase d'exploration de dose partie 1A-cohorte B a présenté une DLT (neutropénie fébrile).
- Les effets indésirables liés au traitement (TEAE) de grade 3 ou supérieur signalés chez 20 des 32 patients de l'étude dans la PP 50/60 ont été : neutropénie (n=9) ; neutropénie fébrile (n=4) ; hypokaliémie (n=4) ; diarrhée (n=3) ; nausées (n=3) ; anémie (n=2) ; vomissements (n=2).
- Quatre patients de la PP 50/60 ont signalé des TEAE entraînant l'arrêt du traitement (n=4/32), 23 patients nécessitant un ajustement de la dose suite à des évènements indésirables.
- À la fin de la période de collecte des données, 15 patients sur 32 de la PP 50/60 étaient encore sous traitement.

Efficacité :

- Une réponse complète (CR ; sujet diagnostiqué avec une maladie de stade III localement

avancée), 10 réponses partielles (PR) chez 31,3 % (10/32) des sujets et 15 maladies stables (SD) chez 46,9 % (15/32) des sujets (CR+PR+SD = 81,3 %) ont été observés.

- 71,9 % (23/32) des patients de l'étude dans la PP 50/60 ont obtenu un contrôle de la maladie au bout de 16 semaines.
- Globalement, 34 % des patients ont répondu au traitement.

À PROPOS D'ONIVYDE® (injection d'irinotécan liposomal)

ONIVYDE® est une formulation d'encapsulation de l'irinotécan, disponible sous forme de flacon-dose unique à 43 mg/10 mL. Cette forme liposomale est destinée à augmenter la durée d'exposition de la tumeur à l'irinotécan et au SN-38, son métabolite actif.

Ipsen dispose des droits exclusifs de commercialisation pour les indications actuelles et futures d'ONIVYDE® aux États-Unis. Selon l'accord de licence exclusive conclu avec Ipsen, Servier¹ est responsable du développement et de la commercialisation d'ONIVYDE® en dehors des États-Unis et de Taïwan.

ONIVYDE® est approuvé par les autorités réglementaires américaines (FDA) en association avec le fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV) dans le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome métastatique du pancréas dont la maladie a progressé après un traitement comportant la gemcitabine. Limites d'utilisation : ONIVYDE® n'est pas indiqué en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome métastatique du pancréas.

¹ Servier est un laboratoire pharmaceutique international, gouverné par une fondation à but non lucratif, dont le siège se trouve en région parisienne.

INFORMATIONS DE SÉCURITÉ IMPORTANTES - ÉTATS-UNIS

MISE EN GARDE (BOXED WARNINGS) : NEUTROPÉNIE SÉVÈRE et DIARRHÉE SÉVÈRE

Un sepsis neutropénique d'issue fatale se manifeste chez 0,8 % des patients traités avec ONIVYDE®. On observe une neutropénie fébrile sévère ou engageant le pronostic vital ou encore un sepsis dans 3 % des cas, et une neutropénie sévère ou engageant le pronostic vital dans 20 % des cas de patients recevant un traitement d'ONIVYDE® en association avec le 5-FU et à la LV. S'abstenir de tout cycle de traitement par ONIVYDE® en présence d'un nombre absolu de neutrophiles inférieur à 1 500/mm³ ou d'une neutropénie fébrile. Surveiller périodiquement la numération formule sanguine au cours du traitement.

Des cas de diarrhée sévère ont été observés chez 13 % des patients traités avec ONIVYDE® en association avec 5-FU/LV. Ne jamais prescrire ONIVYDE® chez les patients présentant une occlusion intestinale. S'abstenir de tout cycle de traitement par ONIVYDE® en cas de diarrhée de grade 2 à 4. Administrer de la lopéramide en cas de diarrhée tardive quelle que soit la sévérité. Administrer de l'atropine, si ce n'est pas contre-indiqué, en cas de diarrhée précoce, quelle que soit la sévérité.

CONTRE-INDICATIONS

ONIVYDE® est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité sévère à l'ONIVYDE® ou à l'irinotécan HCl.

Mises en garde et précautions d'emploi

Neutropénie sévère : voir MISE EN GARDE. Au cours d'un traitement par ONIVYDE®/5-FU/LV, l'incidence d'une neutropénie de grade 3 et 4 est accrue chez les sujets de type asiatique (18/33 [55 %]) comparativement à ceux de type caucasien (13/73 [18 %]). Une neutropénie fébrile et un sepsis neutropénique ont été observés chez 6 % des patients asiatiques contre 1 % des patients caucasiens.

Diarrhée sévère : voir MISE EN GARDE. Une diarrhée tardive (survenue > 24 heures après chimiothérapie [9 %]) et une diarrhée précoce (survenue ≤ 24 heures après chimiothérapie [3 %], parfois accompagnée d'autres symptômes liés à une réaction cholinergique), sévère ou engageant le pronostic vital, ont été

constatés.

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID) : l'irinotécan HCl peut entraîner une PID sévère et mortelle. Le traitement par ONIVYDE® doit être immédiatement interrompu en cas d'apparition d'une dyspnée, de dyspnée évolutive, de toux et de fièvre. Arrêter tout traitement par ONIVYDE® chez les patients pour lesquels le diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse a été confirmé.

Réactions d'hypersensibilités sévères : l'irinotécan HCl peut entraîner des réactions d'hypersensibilités sévères, dont des réactions anaphylactiques. Arrêter définitivement tout traitement par ONIVYDE® chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité sévère.

Toxicité embryonnaire et fœtale : ONIVYDE® présente un risque de toxicité fœtale, lorsque celui-ci est administré chez la femme enceinte. Il convient d'informer les femmes en âge de procréer qu'elles doivent recevoir une méthode de contraception efficace au cours du traitement par ONIVYDE®, et pendant 1 mois après l'arrêt du traitement.

Effets indésirables

- Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) ont été : diarrhée (59 %), fatigue/asthénie (56 %), vomissements (52 %), nausées (51 %), perte d'appétit (44 %), stomatite (32 %) et pyrexie (23 %).
- Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents (≥ 10 %) étaient : diarrhée (13 %), fatigue/asthénie (21 %) et vomissements (11 %).
- Les effets indésirables ont conduit à un arrêt permanent du traitement par ONIVYDE® chez 11 % des patients traités par ONIVYDE®/5-FU/LV. Les effets indésirables ayant conduit le plus fréquemment à un arrêt du traitement par ONIVYDE® ont été : diarrhée, vomissements et sepsis
- Des réductions de la dose d'ONIVYDE® liées à un effet indésirable sont survenues chez 33 % des patients ayant reçu ONIVYDE®/5-FU/LV. Les effets indésirables ayant conduit le plus fréquemment à une réduction de dose ont été : neutropénie, diarrhée, nausées et anémie.
- Le traitement par ONIVYDE® a été arrêté ou retardé en raison d'effets indésirables chez 62 % des patients traités par ONIVYDE®/5-FU/LV. Les effets indésirables ayant conduit le plus fréquemment à un arrêt ou à un retard de traitement ont été : neutropénie, diarrhée, nausées et anémie.
- Les anomalies d'analyses biologiques de laboratoire les plus fréquentes (≥ 20 %) étaient : anémie (97 %), lymphopénie (81 %), neutropénie (52 %), élévations de ALT (51 %), hypoalbuminémie (43 %), thrombocytopénie (41 %), hypomagnésémie (35 %), hypokaliémie (32 %), hypocalcémie (32 %), hypophosphatémie (29 %), et hyponatrémie (27 %)

Interactions médicamenteuses

- Il est recommandé de ne pas utiliser, autant que possible, des inducteurs de l'enzyme CYP3A4 et de substituer tout traitement concomitant par des thérapies n'ayant aucune action sur l'expression des enzymes, au moins 2 semaines avant d'administrer ONIVYDE®.
- Il est conseillé de ne pas utiliser des inhibiteurs du CYP3A4 ou de l'UGT1A1, autant que possible, et de cesser toute association avec des inhibiteurs du CYP3A4 au moins 1 semaine avant le début du traitement.

Populations spéciales

- Grossesse et femme en âge de procréer : voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI. Les hommes dont les partenaires sont des femmes en âge de procréer doivent faire usage de préservatifs au cours du traitement par ONIVYDE®, et pendant 4 mois après l'arrêt du traitement.
- Allaitement : les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement et dans le mois suivant la dernière administration d'ONIVYDE®.

Veuillez consulter les Informations complètes **relatives à la prescription d'ONIVYDE® aux États-Unis.**

À propos de l'étude de phase 1/2

Cette étude comparative ouverte de phase 1/2 a été conçue pour évaluer la sécurité, la tolérance et les toxicités limitant la dose d'injection d'irinotécan liposomal (ONIVYDE®) en association avec du 5-fluorouracile/leucovorine (5-FU/LV) et de l'oxaliplatine (OX) en traitement de première ligne chez les patients atteints d'un adénocarcinome canalaire pancréatique métastatique. Dans cette étude, 56 patients ont été inclus dans 15 sites aux États-Unis, en Espagne et en Australie. Elle comprenait deux parties :

- partie 1a : phase de surveillance de la sécurité par exploration de la dose initiale ;
- partie 1b : augmentation de la dose du schéma d'administration nal-IRI + 5-FU/LV + oxaliplatine.

Les critères d'évaluation principaux de l'étude étaient la sécurité et la tolérance. Les critères d'évaluation secondaire de l'efficacité clinique comprenaient le taux de réponse globale, le taux de contrôle de la maladie et la meilleure réponse globale. Pour plus d'informations, consultez le site clinicaltrials.gov et l'identifiant NCT02551991.

À propos d'Ipsen

Ipsen est un groupe biopharmaceutique mondial 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 plus de 2,2 milliards d'euros en 2018, 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 du vivant (Paris-Saclay, France ; Oxford, UK ; Cambridge, US). Le Groupe rassemble plus de 5 700 collaborateurs dans le monde. Ipsen est coté à Paris (Euronext : IPN) et aux États-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

À propos de Servier

Servier est un laboratoire pharmaceutique international gouverné par une Fondation, et son siège se trouve en France à Suresnes. S'appuyant sur une solide implantation internationale dans 149 pays et sur un chiffre d'affaires de 4,2 milliards d'euros en 2018, Servier emploie 22 000 personnes dans le monde. Totalement indépendant, le Groupe réinvestit 25 % de son chiffre d'affaires (hors activité génériques) en Recherche et Développement et utilise tous ses bénéfices au profit de son développement. La croissance du Groupe repose sur la recherche constante d'innovation dans cinq domaines d'excellence : les maladies cardiovasculaires, immuno-inflammatoires et neurodégénératives, les cancers et le diabète, ainsi que sur une activité dans les médicaments génériques de qualité. Plus d'informations : www.servier.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 de 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. À 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 2018 du Groupe disponible sur son site web (www.ipsen.com).

Pour plus d'informations :

Christian Marcoux
Corporate Communications
+33 (0) 1 58 33 67 94
christian.marcoux@ipsen.com

Kelly Blaney
Corporate Communications
+44 (0) 7903 402275
kelly.blaney@ipsen.com

Maryann Quinn
Director, Product Communications
+1-857-529-1151
maryann.quinn@ipsen.com

Communauté financière
Eugenia Litz
Vice-Présidente Relations Investisseurs
+44 (0) 1753 627721
eugenia.litz@ipsen.com

Myriam Koutchinsky
Responsable Relations Investisseurs

+33 (0)1 58 33 51 04
myriam.koutchinsky@ipsen.com

Contacts presse Servier :

Sonia MARQUES: media@servier.com – Tél.: +33 (0)1 55 72 40 21 / + 33 (0)7 84 28 76 13

Jean-Clément VERGEAU: media@servier.com – Tél.: +33 (0)1 55 72 46 16 / +33 (0)6 79 56 75 96