

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Ipsen et Sevier présentent les premières données cliniques de Phase II/III évaluant l'irinotécan liposomal (ONIVYDE®) en traitement de seconde ligne du cancer du poumon à petites cellules (SCLC) lors de la Conférence mondiale sur le cancer du poumon de l'IASLC 2019

- 44% des patients ont répondu au traitement et près de la moitié (48%) ont maintenu un contrôle de la maladie à la semaine 12 (critère d'évaluation secondaire : efficacité) –
- Des événements indésirables de Grade 3 ou supérieur liés au traitement ont été signalés chez 10 des 25 patients (critère d'évaluation principal : sécurité) –

Paris, France, le 8 septembre 2019 – **Ipsen** (Euronext : IPN; ADR: IPSEY) et **Servier** ont annoncé aujourd'hui la présentation de données préliminaires de sécurité et d'efficacité issues de la première partie de l'étude de Phase II/III RESILIENT portant sur l'utilisation de l'irinotécan liposomal (ONIVYDE®) chez les patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules (SCLC), dont la maladie a progressé après un traitement en première ligne à base de platine. Les résultats, qui incluent les données d'efficacité et de sécurité préliminaires, ont fait l'objet d'une présentation orale lors de la Conférence mondiale sur le cancer du poumon de l'*International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC), qui s'est tenue à Barcelone, du 7 au 10 septembre 2019.

RESILIENT (NCT03088813) est une étude ouverte randomisée de Phase II/III en deux parties évaluant la sécurité, la tolérance et l'efficacité de l'irinotécan liposomal en monothérapie chez les patients atteints d'un SCLC, dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement en première ligne à base de platine. Elle comprend deux parties : la première partie inclut des études de détermination de la posologie et escalade de dose afin de définir la dose optimale pour l'étude. Les critères d'évaluation principaux sont la sécurité et la tolérance. La deuxième partie de l'étude, vient de démarrer. Elle se concentrera sur les évaluations d'efficacité en comparaison avec le traitement de référence actuel, le topotécan, qui incluent la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS). Les premiers patients ont été randomisés.

“Les immunothérapies et les thérapies d'association ont démontré leur bénéfice en traitement de première ligne. Cependant, malgré ces progrès, les patients atteints de cancer du poumon à petites cellules connaissent rapidement une rechute en raison de la nature agressive de la maladie,” a déclaré Luis G. Paz Ares, M.D., Ph.D., investigateur principal de l'étude et médecin en chef à l'Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. “Aujourd'hui, le traitement de référence en seconde ligne permet d'améliorer la survie mais la toxicité du traitement empêche plusieurs patients de recevoir la dose totale recommandée. Il est donc essentiel que nous mettions au point de nouvelles options thérapeutiques pour offrir davantage de possibilités aux patients pour poursuivre leur traitement. À cet égard, la poursuite de l'étude RESILIENT représente un espoir.”

ONIVYDE® (irinotécan liposomal) est un inhibiteur de la topoisomérase, comprenant une formulation liposomale de l'irinotécan conçue pour augmenter la durée de sa circulation avant qu'elle ne devienne active. Ce mécanisme unique d'administration a été évalué dans le cadre de l'étude de Phase III NAPOLI-1. À la suite de cette étude, les autorités réglementaires américaines (FDA) et l'Agence européenne des

médicaments (EMA) ont approuvé ONIVYDE® en association avec le fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV) dans le traitement du cancer du pancréas métastatique après un traitement à base de gemcitabine. ONIVYDE® n'est pas indiqué en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome métastatique du pancréas.

“ONIVYDE® a permis à de nombreux patients atteints de cancer du pancréas métastatique de vivre plus longtemps après progression de la maladie à la suite d'un traitement à base de gemcitabine”, a déclaré Yan Moore, M.D., Vice-Président Senior d'Ipsen, Head of Oncology Therapeutic Area. “En appliquant ces recherches à d'autres cancers difficiles à traiter, comme le cancer du poumon à petites cellules, nous souhaitons évaluer les bénéfices potentiels que pourrait apporter ONIVYDE® aux patients dont les options thérapeutiques sont actuellement limitées.”

“Les données présentées aujourd'hui montrent que nos recherches sont justifiées. Nous souhaitons poursuivre notre collaboration avec Ipsen et les investigateurs pour identifier toutes les nouvelles options thérapeutiques potentielles que nous pourrions offrir aux patients atteints de cancer du poumon à petites cellules”, a ajouté Patrick Therasse, M.D., Ph.D., Head of Research & Development Oncology, Servier.

30 patients (âge médian = 60 (48-73) ans) ont été inclus dans la première partie de l'étude. Les patients ont été traités toutes les deux semaines pendant 12 semaines, avec évaluation de la tumeur toutes les six semaines. Pendant la phase de détermination de la posologie, cinq patients ont reçu une dose de 85 mg/m² d'irinotécan liposomal. Cette dose a été jugée non tolérable en raison de la toxicité limitant la dose. 12 patients supplémentaires ont reçu 70 mg/m² d'irinotécan liposomal, ce qui a été jugé tolérable. Treize patients de plus ont été inclus dans la phase d'extension de l'étude à cette dose. Au 8 mai 2019, un total de 25 patients ont reçu la dose de 70 mg/m² d'irinotécan liposomal.

Résultats de sécurité :

- La dose de 70 mg/m² d'irinotécan liposomal a été généralement bien tolérée. Des événements indésirables de Grade 3 ou supérieur liés au traitement ont été signalés chez 10 des 25 patients.
- L'événement indésirable de Grade 3 le plus fréquent a été : diarrhée (n=5).
- Les événements hématologiques indésirables de Grade 3 ou supérieur ont été : neutropénie (n=4), anémie (n=2) et thrombocytopénie (n=2).
- Un cas de fatigue de Grade 3 ou supérieur a été signalé.

Résultats d'efficacité :

- La meilleure réponse globale (réponse partielle plus maladie stable) était de 72%, avec un taux de réponse objective de 44%.
- 44% des patients (11/25) ont obtenu une réponse partielle avec 68% des patients (17/25) ayant obtenu une réduction de leur tumeur.
- 48% des patients ont maintenu un contrôle de la maladie à la semaine 12 (DCR12wks PR+SD).
- Les données concernant l'OS et la PFS ne sont pas encore matures.

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

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, Servier 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.

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 1500/mm³ ou d'une neutropénie fébrile. Surveiller périodiquement la numération de la 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 administrer 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 loperamide 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 Grades 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 constatées

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'hypersensibilité sévères: L'irinotécan HCl peut entraîner des réactions d'hypersensibilité 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 ($\geq 20\%$) 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 RESILIENT

RESILIENT est une étude ouverte randomisée de Phase II/III destinée à évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité d'ONIVYDE® en comparaison avec le topotécan chez les patients atteints de cancer du poumon à petits cellules, dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement à base de platine. 486 patients répartis sur 34 sites aux États-Unis, en Espagne, en Allemagne, en France, à Taïwan et en Australie ont été inclus dans l'étude.

Elle comprend deux parties :

- Partie 1 : étude ouverte de détermination de la posologie d'ONIVYDE® ; 30 patients ont été inclus dans la première partie de l'étude.
- Partie 2 : étude randomisée de l'efficacité d'ONIVYDE® en comparaison avec le topotécan IV ; environ 450 patients seront inclus dans la deuxième partie de l'étude.

Le critère d'évaluation principal de l'étude est la survie globale, définie comme le temps écoulé entre la randomisation et le décès. Les critères secondaires incluent la survie sans progression, le taux de réponse objective, la proportion de patients présentant une amélioration des symptômes, l'incidence des événements indésirables liés au traitement, les effets indésirables graves et les anomalies d'analyses biologiques de laboratoire. Le taux de développement de métastases CNS et les biomarqueurs associés à l'efficacité et à la toxicité seront étudiés. Pour plus d'informations, consultez le site clinicaltrials.gov et l'identifiant NCT03088813.

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 Depository 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 générique) 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. Servier propose également des solutions de e-santé en complément des médicaments.

Servier s'est donné comme objectif à long terme de devenir un acteur clé en oncologie. Actuellement, douze entités moléculaires sont en développement clinique dans ce domaine, ciblant les cancers de l'estomac, du poumon, et d'autres tumeurs solides ainsi que diverses leucémies et lymphomes. Ce portefeuille de traitements innovants contre les cancers est développé avec des partenaires dans le monde entier, et couvre différentes stratégies anticancéreuses incluant les cytotoxiques, les proapoptotiques, les thérapies ciblées, les immunothérapies et les thérapies cellulaires, pour mettre à disposition des patients des médicaments qui changent la vie.

Plus d'information : www.servier.com

Suivez Servier sur les réseaux sociaux :

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
+33 (0) 1 55 72 40 21 / + 33 (0) 7 84 28 76 13

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