

Communiqué de presse

Ipsen accorde à Menarini les droits de licence exclusifs européens pour Adenuric[®] (febuxostat), son nouveau traitement de l'hyperuricémie chronique chez les patients souffrant de goutte

- Ipsen assurera la co-promotion en France
- Le lancement est prévu au début de l'année 2010

Paris (France), 20 octobre 2009 – Ipsen (Euronext : FR0010259150 ; IPN), groupe pharmaceutique mondial spécialisé et tourné vers l'innovation, a annoncé aujourd'hui la conclusion d'un accord aux termes duquel Ipsen accorde au Groupe Menarini les droits de licence exclusifs pour Adenuric[®] (febuxostat) dans 41 pays. Ipsen conserve les droits de co-promotion d'Adenuric[®] en France. Avec une forte présence paneuropéenne, Menarini dispose de la quatrième plus grande équipe d'information médicale à destination des médecins. Adenuric[®] a reçu une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne le 21 avril 2008. Adenuric[®] 80 mg et 120 mg (comprimés) est indiqué dans le traitement de l'hyperuricémie chronique après existence/occurrence d'un dépôt d'urate (incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse). En 2003, Teijin Pharma Limited (Tokyo), qui a découvert le febuxostat, avait accordé à Ipsen les droits exclusifs de développement et de commercialisation d'Adenuric[®] en Europe.

Le **Docteur Alberto Aleotti**, Président du Groupe Menarini, a déclaré « *La recherche pour de nouveaux traitements contre la goutte a été absente pendant près de 40 ans, à tel point que cette maladie peut être considérée en quelque sorte comme orpheline. Nous sommes par conséquent extrêmement fiers qu'Ipsen ait choisi Menarini comme partenaire idéal pour contribuer de manière significative à la santé des patients européens avec un médicament innovant dans ce domaine thérapeutique.* »

« *Nous sommes fiers de mettre à la disposition du corps médical la première alternative thérapeutique depuis des décennies pour le traitement de l'hyperuricémie chez les patients souffrant de goutte,* » a déclaré **Jean-Luc Bélingard**, Président d'Ipsen. « *Le médicament répond à un fort besoin médical non satisfait dans un contexte où moins de la moitié des patients reçoivent des conseils hygiéno-diététiques appropriés et/ou un traitement hypouricémiant¹.* » Jean-Luc Bélingard ajoute : « *Adenuric[®] est le premier lancement d'un produit issu de notre riche collaboration bilatérale en Europe et au Japon avec Teijin, notre partenaire privilégié depuis de longues années. Nous sommes ravis de conclure cet accord avec le Groupe Menarini, un partenaire de choix en termes de couverture géographique et de qualité de l'information médicale. En outre, Adenuric[®] renforcera notre franchise de médecine générale en France grâce à notre accord de co-promotion.* »

¹ Michael Doherty, Professeur de Rhumatologie à l'Université de Nottingham (Royaume-Uni) et Co-président du groupe de travail EULAR 2006 pour les recommandations sur le diagnostic et la prise en charge de la goutte

Dans son évaluation¹, la Haute Autorité de Santé en France indique que Adenuric[®] a démontré, dans trois études cliniques à la posologie de 80 mg et de 80 mg et 120 mg, une supériorité par rapport à l'allopurinol à une dose fixe (300, 200 ou 100 mg par jour) pour réduire et maintenir l'uricémie en dessous de l'objectif thérapeutique de 360 µmol/l (6 mg/dl). De plus, Adenuric[®] peut être prescrit sans ajustement de dose chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, et pourrait être une option supplémentaire chez les patients intolérants à l'allopurinol.

A propos de l'accord

Selon les termes de l'accord annoncé aujourd'hui, Ipsen accorde à Menarini les droits de licence exclusifs pour Adenuric[®] dans l'Union européenne, en Russie et dans les pays à l'ouest de la Russie, soit 41 pays au total. En retour, Ipsen recevra des paiements progressifs allant jusqu'à 132 millions d'euros à compter de la signature de la transaction et jusqu'à la réalisation de certaines étapes de lancement et commerciales. Ipsen recevra également des redevances comprises entre 13% et 15% (« low-teens ») sur les ventes nettes de Menarini. Menarini et Ipsen assureront la co-promotion d'Adenuric[®] en France. Menarini prévoit les premiers lancements en Europe début 2010. Le produit sera fourni à Menarini par Teijin. L'accord restera en vigueur pendant dix ans au moins ou à l'expiration de la dernière demande de brevet valide sur tous les territoires (jusqu'en 2023).

A propos de la goutte

La goutte, une forme d'arthrite particulièrement douloureuse, est le type d'arthrite le plus fréquent chez les hommes. Elle est causée par un taux élevé d'acide urique dans l'organisme, l'hyperuricémie. Dans cette affection, des cristaux d'urate de sodium se déposent sur le cartilage articulaire, les tendons et les tissus environnants. La goutte est caractérisée par des crises douloureuses transitoires d'arthrite aiguë déclenchée par la cristallisation de l'urate dans et autour des articulations et peut évoluer en arthrite goutteuse chronique et provoquer le dépôt de masses d'urates dans les articulations et dans d'autres régions, en créant parfois des tophus. En l'absence de traitement, l'hyperuricémie chronique symptomatique est susceptible d'évoluer vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie liés aux atteintes articulaires et/ou rénales (lithiases, néphropathie).²

En 2006, la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR - *European League Against Rheumatism*)³ a établi les recommandations suivantes :

- La prise en charge optimale nécessite des interventions pharmacologiques et non pharmacologiques et doit être adaptée à chaque patient.
- L'objectif thérapeutique du traitement hypouricémiant est de favoriser la dissolution des cristaux et prévenir leur formation. Cela s'obtient en maintenant l'uricémie en dessous du point de saturation de l'urate de sodium ($\leq 360 \mu\text{mol/l}$ ou $\leq 6 \text{ mg/dl}$).

Les données épidémiologiques concernant la goutte sont très limitées⁴. Cependant, selon une étude conduite en 1999⁵, il était estimé que la prévalence de la goutte au Royaume-Uni était de 1,4 %, avec des taux approchant 7 % chez les hommes de plus de 65 ans. Ce chiffre de prévalence a été confirmé par une autre étude⁶ menée de 2000 à 2005 au Royaume-Uni et en Allemagne. Une étude observationnelle⁷ réalisée en France en 1981 sur 4 663 hommes employés d'un organisme public parisien a montré une

¹ Avis de la commission de transparence M04AA03 - ADENURIC - CT-6315

² Avis de la commission de transparence M04AA03 - ADENURIC - CT-6315

³ W. Zhang *et al.* EULAR evidence-based recommendations for gout. Part II: management. Report of a task force of the Eular Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann of Rheum Dis* 2006; 65:1312-1324

⁴ Avis de la commission de transparence M04AA03 - ADENURIC - CT-6315

⁵ Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, *et al.* Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis* 2005;64:267-72.

⁶ Annemans L *et al.* Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2008;67:960-966

⁷ Zalokar J, Lellouch J, Claude JR. Goutte et uricémie dans une population de 4663 hommes jeunes actifs. *Sem. Hôp.* 1981 ;57 : 664-670

prévalence de 1,2 % (0,4 % chez les hommes de 20 à 34 ans ; 1,1 % chez ceux de 35 à 39 ans ; 2 % chez ceux de 40 à 44 ans).

A propos d'Adenuric® (febuxostat)

Le febuxostat, un médicament pris par voie orale une fois par jour, est un nouvel inhibiteur non purique sélectif de la xanthine oxydase qui a été étudié pour ses effets sur la diminution du taux d'acide urique sérique (AUs) chez les patients atteints de goutte.

Dans l'étude APEX¹ (n = 1 072), les pourcentages de patients dont les trois dernières valeurs de l'uricémie étaient inférieures à 6,0 mg/dl (357 µmol/l) (critère principal) ont été respectivement de 0 %, 48 %, 65 %, 69 % et 22 % dans les groupes placebo, febuxostat 80 mg une fois par jour, febuxostat 120 mg une fois par jour, febuxostat 240 mg une fois par jour et allopurinol 300/100 mg une fois par jour. Le febuxostat 80 mg une fois par jour et 120 mg une fois par jour ont tous deux été statistiquement supérieurs par rapport à la dose fixe d'allopurinol 300 mg une fois par jour ($P < 0,001$ pour le febuxostat 80 mg et 120 mg *versus* allopurinol 300/100 mg).

Dans l'étude FACT² (n = 762), les pourcentages de patients dont les trois dernières valeurs de l'uricémie étaient inférieures à 6,0 mg/dl (critère principal) ont été de 53 % (febuxostat 80 mg une fois par jour), 62 % (febuxostat 120 mg une fois par jour) et 21 % (allopurinol 300 mg une fois par jour). Le pourcentage a été significativement plus élevé dans les groupes febuxostat que dans le groupe allopurinol ($P < 0,001$). Le febuxostat, à raison de 80 mg une fois par jour et 120 mg une fois par jour, a été statistiquement supérieur par rapport à la dose fixe de 300 mg une fois par jour d'allopurinol ($P < 0,001$ pour le febuxostat 80 mg et 120 mg *versus* allopurinol 300 mg).

Dans l'étude CONFIRMS³ (n = 2 269 patients), l'efficacité du febuxostat a été évaluée chez des patients atteints de goutte ayant le même profil que les populations des études APEX et FACT, en incluant des patients ayant une insuffisance rénale légère (48 % de l'effectif) à modérée (18 % de l'effectif). L'insuffisance rénale modérée était définie par une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 ml/mn ; et l'insuffisance rénale légère par une clairance de la créatinine comprise entre 60 et 89 ml/mn. Dans le sous-groupe de patients à fonction rénale altérée, la proportion de patients ayant atteint l'objectif thérapeutique (uricémie < 360 µmol/l ou < 6 mg/dl) a été plus importante avec febuxostat 40 mg (49,7 %) et 80 mg (71,6 %) qu'avec l'allopurinol 300/200 mg (42,3 %) ; $P < 0,05$ pour le febuxostat 40 mg *versus* allopurinol ; $P < 0,001$ pour le febuxostat 80 mg *versus* allopurinol et febuxostat 40 mg.

La dose recommandée d'Adenuric® est de 80 mg une fois par jour, administrée par voie orale. L'objectif thérapeutique est de diminuer le taux d'acide urique sérique et de le maintenir en dessous de 360 µmol/l (6 mg/dl). Si l'uricémie est supérieure à 360 µmol/l (6 mg/dl) après 2 à 4 semaines, l'administration d'Adenuric® 120 mg une fois par jour peut être envisagée. Un traitement préventif des crises de goutte est recommandé pendant au moins six mois lors de l'instauration du traitement par Adenuric®.

Les événements indésirables liés au traitement (selon le jugement de l'investigateur) les plus fréquemment rapportés ont été des anomalies du bilan hépatique (3,5 %), des diarrhées (2,7 %), des céphalées (1,8 %), des nausées (1,7 %) et des éruptions (1,5 %).

Comparativement au groupe allopurinol, il a été observé une incidence plus élevée des événements cardiovasculaires rapportés par les investigateurs dans le groupe febuxostat au cours des études pivots de phase III (1,3 événement par 100 patients-années *versus* 0,3) et des études d'extension à long terme (1,4 événement par 100 patients-années *versus* 0,7), bien qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été observée et qu'aucune relation de cause à effet n'ait été établie avec le febuxostat. Chez ces patients, les facteurs de risque identifiés ont été des antécédents d'athérosclérose et/ou d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive.

¹ RAPPORT D'EVALUATION DU CHMP POUR Adenuric Doc Ref : EMEA/258531/2008

² RAPPORT D'EVALUATION DU CHMP POUR Adenuric Doc Ref : EMEA/258531/2008

³ Avis de la commission de transparence M04AA03 - ADENURIC - CT-6315



Teijin Pharma Limited, Tokyo, a accordé à Ipsen la licence du febuxostat pour l'Europe. En 2003, Ipsen a conclu un partenariat de recherche et développement avec Teijin Pharma Limited, la principale société de l'activité produits pharmaceutiques et soins à domicile du Groupe Teijin. Le groupe Teijin est un conglomérat industriel japonais spécialisé dans le domaine des fibres, des films, des plastiques et de l'informatique et dans les produits pharmaceutiques et les soins à domicile. Ce partenariat couvre le développement et la commercialisation ultérieure de quatre produits d'Ipsen par Teijin Pharma au Japon et le développement et la commercialisation par Ipsen en Europe (c'est-à-dire dans l'Union européenne et en Russie) du febuxostat, un produit détenu par Teijin Pharma et connu sous le nom de TMX-67.

A propos de Menarini

Le groupe Menarini est le plus grand groupe pharmaceutique italien au monde. Menarini emploie environ 13 000 personnes, avec une forte présence dans toute l'Europe, dans la Communauté d'états indépendants (CEI), en Afrique et en Amérique du Sud et Centrale. L'entreprise dispose d'une fructueuse expertise dans le développement, l'enregistrement et l'information médicale pour des médicaments dans un large éventail de domaines thérapeutiques, notamment les médicaments issus de ses activités de Recherche et Développement menées à Florence, Rome, Pise, Barcelone et Berlin. Le chiffre d'affaires total du groupe est supérieur à 2,6 milliards d'euros.

A propos d'Ipsen

Ipsen est un groupe pharmaceutique mondial 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.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. 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 Groupe

Téléphone : +33 (0)1 58 33 51 16

Télécopie : +33 (0)1 58 33 50 58

E-mail : didier.veron@ipsen.com

Communauté financière

David Schilansky

Directeur des Relations investisseurs et des
Financements

Téléphone : +33 (0)1 58 33 51 30

Télécopie : +33 (0)1 58 33 50 63

E-mail : david.schilansky@ipsen.com

Pierre Kemula

Responsable des Relations
investisseurs

Téléphone : +33 (0)1 58 33 60 08

Télécopie : +33 (0)1 58 33 50 63

E-mail : pierre.kemula@ipsen.com

Groupe Menarini

Médias

Valeria Speroni Cardì

Relations publiques et Communication Groupe

Tél. : +39 055 56 80 1

E-mail : pressoffice@menarini.com