

## **Les investigateurs de l'étude PRIMARYS observent des résultats cliniquement pertinents dans cette étude prospective de phase III évaluant Somatuline<sup>®</sup> Autogel<sup>®</sup> 120 mg chez des patients ayant une acromégalie**

**Réduction du volume tumoral chez une majorité de patients acromégales sans atteindre le seuil statistiquement significatif pour le critère d'évaluation principal.**

**Paris (France), le 17 juin 2013.** Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) a annoncé aujourd'hui les résultats de l'étude PRIMARYS, étude internationale de phase IIIB évaluant expérimentalement l'effet de Somatuline<sup>®</sup> Autogel<sup>®</sup> (lanréotide) 120 mg en traitement de première intention chez des patients atteints d'acromégalie récemment diagnostiquée et porteurs d'un macroadénome. Bien que dans le seuil de significativité statistique n'ait pas été atteint pour le critère d'évaluation principal dans l'étude PRIMARYS, les investigateurs ont observé une réduction cliniquement pertinente du volume tumoral chez la majorité des patients. Les critères d'évaluation secondaire, appuient ces résultats avec une diminution des taux de l'hormone de croissance (GH) et du facteur de croissance insulino-mimétique 1 (IGF-1). Le taux de GH avant l'initiation du traitement a été identifié comme étant le principal facteur potentiellement prédictif de la réponse tumorale au traitement. Les données ont été présentées le 16 juin 2013 lors du congrès d'Endocrinologie (Endocrine Society<sup>1</sup>, San Francisco, États-Unis).

PRIMARYS est la première étude testant un analogue de la somatostatine dans une population aussi large et homogène (90 patients atteints d'acromégalie avec macroadénome, naïfs de tout traitement) avec comme critère d'évaluation principal la réduction du volume tumoral déterminée par imagerie par résonance magnétique (IRM) suivant une méthodologie robuste, rigoureuse et centralisée.

**Le Pr John S. Bevan, co-investigateur principal de l'étude, Chef du service d'endocrinologie à l'Aberdeen Royal Infirmary et Professeur honoraire de l'Université d'Aberdeen (Royaume-Uni) a déclaré :** « *Les résultats indiquent non seulement un effet cliniquement pertinent sur le volume tumoral, mais également une diminution des taux de GH et d'IGF-1 et l'amélioration des symptômes cliniques. Tous ces effets bénéfiques sont observés dès la 3<sup>ème</sup> injection de*

<sup>1</sup> Oral presentation: OR27-3 High Dose Lanreotide Autogel Treatment Produces Early and Sustained Reductions in Tumor Volume and GH/IGF-1 Levels in Treatment-Naïve Acromegalic Patients with GH-Secreting Pituitary Macroadenoma: The PRIMARYS Study - Featured poster presentation: FP27-1 Potential Predictors of Macroadenoma Volume Reduction After Primary Therapy With Lanreotide Autogel in a Large Treatment-Naïve Acromegalic Population

*Somatuline® Autogel® 120 mg. Le profil de tolérance observé au cours de cette étude de 12 mois était comparable à celui habituellement observé de Somatuline® chez les patients acromégales ; en dépit des fortes doses administrées, aucun patient n'a dû arrêter le traitement pour cause d'effets indésirables gastro-intestinaux. L'étude confirme le rapport bénéfice-risque positif de Somatuline® Autogel® 120 mg chez ces patients acromégales et fournit de nouvelles données pour évaluer son utilisation potentielle en première intention comme alternative à la chirurgie pour les patients naïfs de tout traitement présentant un macroadénome sécrétant de l'hormone de croissance. »*

**Le Pr Philippe J. Caron, Investigateur de l'étude PRIMARYS, Chef du service Endocrinologie et Maladies métaboliques, Toulouse (France)** ajoute : *« Nous pouvons être très fiers de cette étude, pour son originalité, son schéma et la méthodologie utilisée. Bien que le seuil de significativité statistique n'ait pas été atteint pour le critère d'évaluation principal, nous avons observé des résultats très intéressants d'un point de vue clinique car Somatuline® Autogel® 120mg a été associé à une réduction précoce et prolongée du volume de l'adénome hypophysaire avec 63 % des patients ayant obtenu une réduction du volume tumoral d'au moins 20 %, ainsi qu'une diminution des taux de GH/IGF-1 et une amélioration des symptômes cliniques ».*

**Claude Bertrand, Vice-Président Exécutif, Recherche et développement – Chief Scientific Officer** a conclu : *« Non seulement l'étude PRIMARYS confirme l'efficacité et la tolérance de Somatuline® Autogel® 120 mg mais fournit également des données scientifiques très informatives sur l'utilisation potentielle de Somatuline® Autogel® sur une large cohorte de patients atteints d'acromégalie récemment diagnostiquée. Ipsen démontre par cette étude son engagement dans le domaine de l'endocrinologie en explorant des solutions innovantes pour le traitement des patients atteints d'acromégalie récemment diagnostiquée. »*

#### **À propos de l'étude de phase IIIB PRIMARYS**

PRIMARYS (PRIMARY treatment in macroadenoma acromegaly with Somatuline®) est une étude unique ayant évalué en ouvert et pendant 1 an l'usage expérimental de Somatuline® Autogel® 120 mg (lanréotide) chez 90 patients atteints d'acromégalie récemment diagnostiquée. Cette étude, qui s'est déroulée dans 9 pays, est la seule étude d'un analogue de la somatostatine évaluant la réduction du volume tumoral en critère principal d'évaluation et utilisant une méthodologie rigoureuse de lecture centralisée réalisée par 3 neuroradiologues.

Somatuline® Autogel® 120 mg a été administré à des patients présentant un macroadénome, à raison d'une injection toutes les 4 semaines ; le volume tumoral (par IRM), les taux de GH et d'IGF-1, les symptômes cliniques, les paramètres biochimiques, la qualité de vie et la tolérance ont été évalués tous les 3 mois sur une durée totale de 48 semaines. Dans la population en intention de traiter (ITT), le pourcentage de patients obtenant une réduction du volume tumoral  $\geq 20$  % après les 48 semaines de traitement était de 63 % (IC 95 %, 52 %-73 %), selon l'évaluation du neuroradiologue avec la meilleure répétabilité et l'intravariabilité la plus faible (analyse principale) et entre 72 % (IC 95 %, 61-81 %) et 75 % (IC 95 %, 65-84 %) selon deux autres évaluateurs pour lesquels l'intervalle de confiance (IC), pour le pourcentage de patients ayant une réponse tumorale, était supérieur au seuil arbitraire prédéfini de 55 %.

Cinq patients ont arrêté prématurément l'étude, parmi lesquels 3 arrêts considérés comme étant en rapport avec le traitement selon l'investigateur (fuite de liquide céphalo-rachidien, aggravation d'une hypertension, alopecie). La plupart des patients ont rapporté des événements indésirables d'intensité faible (57/90, 63%) et/ou modérée (36/90, 40%), et seulement 5/90 ont arrêté l'étude en raison d'effets indésirables (6%). En

l'absence de groupe contrôle, il est délicat de déterminer le lien entre les événements indésirables et le traitement de l'étude. Le profil de tolérance observé durant cette étude était comparable à celui habituellement observé avec Somatuline<sup>®</sup>. Les événements indésirables les plus fréquemment observés durant l'étude ont été des troubles gastro-intestinaux, une alopécie, des lithiases vésiculaires et de la fatigue.

### **À propos de Somatuline<sup>®</sup>**

Le principe actif de Somatuline<sup>®</sup> Depot et de Somatuline<sup>®</sup> Autogel<sup>®</sup> est l'acétate de lanréotide, un analogue de la somatostatine qui inhibe la sécrétion de plusieurs fonctions endocrines, exocrines et paracrines. Il est particulièrement efficace pour inhiber la sécrétion de GH et de certaines hormones sécrétées par le système digestif.

Somatuline<sup>®</sup> est commercialisé dans certains pays sous une nouvelle présentation, dont les améliorations consistent en une seringue préremplie, qui évite d'avoir à reconstituer le produit, et une aiguille rétractable qui renforce la sécurité pour les personnels soignants. Somatuline<sup>®</sup> a été initialement élaboré et continue d'être utilisé pour le traitement de l'acromégalie. Il a été ensuite développé et est maintenant utilisé pour le traitement des symptômes associés aux tumeurs neuroendocrines dans de nombreux pays, à l'exception des États-Unis où il est encore en cours de développement et ne dispose pas de cette indication.

En date du 13 mai 2013, Somatuline<sup>®</sup> (30 mg) et Somatuline<sup>®</sup> Autogel<sup>®</sup> (60 mg, 90 mg, 120 mg) étaient commercialisés dans plus de 55 pays (dont 29 pays européens) et enregistrés dans 70 pays (dont 30 pays européens) pour le traitement de l'acromégalie et/ou des tumeurs neuroendocrines.

### **A propos d'Ipsen**

Ipsen est un groupe pharmaceutique de spécialité à vocation mondiale qui a affiché en 2012 des ventes supérieures à 1,2 milliard d'euros. L'ambition d'Ipsen est de devenir un leader dans le traitement des maladies invalidantes. Sa stratégie de développement s'appuie sur 3 franchises : neurologie / Dysport<sup>®</sup>, endocrinologie / Somatuline<sup>®</sup> et uro-oncologie / Décapeptyl<sup>®</sup>. Par ailleurs, le Groupe a une politique active de partenariats. La R&D d'Ipsen est focalisée sur ses plateformes technologiques différenciées et innovantes en peptides et en toxines. En 2012, les dépenses de R&D ont atteint près de 250 millions d'euros, soit plus de 20% du chiffre d'affaires. Le Groupe rassemble près de 4 900 collaborateurs dans le monde. Les actions Ipsen sont négociées sur le compartiment A d'Euronext Paris (mnémonique : IPN, code ISIN : FR0010259150) et sont éligibles au SRD (« Service de Règlement Différé »). Le Groupe fait partie du SBF 120. Ipsen a mis en place un programme d'American Depositary Receipt (ADR) sponsorisé de niveau I. Les ADR d'Ipsen se négocient de gré à gré aux États-Unis sous le symbole IPSEY. Le site Internet d'Ipsen est [www.ipsen.com](http://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. 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.

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 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. 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. A 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.

### **Pour plus d'informations :**

#### **Médias**

##### **Didier Véron**

Vice-Président, Affaires Publiques et  
Communication  
Tel.: +33 (0)1 58 33 51 16  
Fax: +33 (0)1 58 33 50 58  
E-mail: [didier.veron@ipsen.com](mailto:didier.veron@ipsen.com)

##### **Brigitte Le Guennec**

Responsable Relations Publiques et Médias  
Tél. : +33 (0)1 58 33 51 17  
Fax : 01 58 33 50 58  
E-mail : [brigitte.le.guennec@ipsen.com](mailto:brigitte.le.guennec@ipsen.com)

#### **Communauté financière**

##### **Pierre Kemula**

Vice-Président, Corporate Finance, Trésorerie  
et Marchés Financiers  
Tel.: +33 (0)1 58 33 60 08  
Fax: +33 (0)1 58 33 50 63  
E-mail: [pierre.kemula@ipsen.com](mailto:pierre.kemula@ipsen.com)

##### **Thomas Peny-Coblentz**

Chargé de Relations Investisseurs  
Tel.: +33 (0)1 58 33 56 36  
Fax: +33 (0)1 58 33 50 63  
E-mail: [thomas.peny-coblentz@ipsen.com](mailto:thomas.peny-coblentz@ipsen.com)