

Ipsen annonce que les résultats de l'étude de Phase III CLARINET[®] présentés à l'European Cancer Congress 2013 démontrent l'effet anti-prolifératif de Somatuline[®] (lanréotide) 120 mg en injection dans le traitement des tumeurs non fonctionnelles neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP)

- **Les données ont montré que Somatuline[®] retardait de façon significative la progression de la maladie ou le décès chez les patients atteints de TNE-GEP non fonctionnelles (p=0,0002 ; hazard ratio 0,47; IC95% : 0.30–0.73)**
- **Après 2 ans de traitement avec Somatuline[®], la progression de la maladie ou le décès ont été réduits de 53% : 62% des patients atteints de TNE-GEP traités par Somatuline[®] n'avaient pas présenté de progression de la maladie ou n'étaient pas décédés, contre 22% dans le groupe placebo**
- **Les analyses pré-spécifiées par sous-groupes ont montré que l'effet anti-prolifératif de Somatuline[®] est statistiquement significatif sur les tumeurs de l'intestin moyen, cliniquement pertinent sur les tumeurs pancréatiques et qu'il est indépendant du grade tumoral et de l'envahissement hépatique**
- **Les données d'innocuité de l'étude sont cohérentes avec le profil d'innocuité connu de Somatuline[®]**

Paris (France), le 28 septembre 2013 – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) a annoncé aujourd'hui que les résultats de l'étude CLARINET[®] ont été présentés le samedi 28 septembre à l'European Cancer Congress 2013 à Amsterdam. Les résultats ont été présentés dans l'abstract LBA3 : « A randomized, double-blind, placebo-Controlled study of Lanreotide Antiproliferative Response in patients with gastroenteropancreatic NeuroEndocrine Tumours (CLARINET). »

Critère principal

L'étude CLARINET[®] a atteint son critère principal en démontrant que le traitement par Somatuline[®] Autogel[®] / Somatuline[®] Depot[®] (lanréotide) 120 mg en injection (« Somatuline[®] ») est associé à une réduction statistiquement significative du risque de progression de la maladie

ou de décès de 53% par rapport au placebo (hazard ratio 0,47, 95% CI : 0,30–0,73 ; p=0,0002). Ce résultat s'appuie sur l'observation que 62% des patients atteints de TNE-GEP traités par Somatuline® n'ont pas progressé ou ne sont pas décédés contre 22% dans le groupe placebo sur la période de suivi (estimations Kaplan-Meier). La médiane de survie sans progression de la maladie n'a pas été atteinte au bout de 2 ans dans le groupe Somatuline® alors qu'elle est de 18 mois dans le groupe placebo.

Le Professeur Martyn Caplin, Professeur de gastro-entérologie et de neuro-endocrinologie gastro-intestinale, au Royal Free Hospital (Londres, Royaume-Uni) et Investigateur Principal de l'étude CLARINET® a déclaré : *« L'étude CLARINET® a permis d'obtenir des preuves convaincantes de l'effet anti-prolifératif de Somatuline® sur les tumeurs neuro-endocrines gastro-entéro et pancréatiques. Il s'agit des premiers résultats d'une étude prospective, en double aveugle, démontrant que la survie sans progression est augmentée avec un analogue de la somatostatine dans le traitement des TNE-GEP non fonctionnelles. Il est important de souligner que l'analyse par sous-groupes indique un bénéfice statistiquement significatif chez les patients ayant des tumeurs de l'intestin moyen, avec des tumeurs bien ou faiblement différenciées et un envahissement hépatique important. »*

Claude Bertrand, Vice-Président Exécutif, Recherche et développement et Chief Scientific Officer, Ipsen a ajouté : *« CLARINET® est la première étude internationale de phase III de grande ampleur à démontrer l'effet anti-prolifératif de Somatuline®, l'analogue de la somatostatine à longue durée d'action d'Ipsen, chez des patients atteints de TNE-GEP non fonctionnelles. Nous sommes satisfaits des résultats robustes obtenus dans cette étude, qui viennent compléter les données disponibles concernant le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro et pancréatiques. »*

Analyse par sous-groupes

L'effet de Somatuline® sur la progression de la maladie a été observé dans différentes analyses pré-spécifiées par sous-groupes de patients. Des résultats statistiquement significatifs ont été obtenus chez les patients présentant une tumeur de l'intestin moyen, chez les patients avec des tumeurs de grade 1 ou 2 (indice de prolifération Ki67<10%), et chez les patients avec un envahissement hépatique modéré ($\leq 25\%$) ou important ($>25\%$).

Les données sur Somatuline® concernant la survie sans progression ont montré une différence cliniquement pertinente par rapport au placebo chez des patients atteints de tumeurs pancréatiques, même si l'analyse dans ce sous-groupe n'est pas statistiquement significative.

Les résultats par sous-groupe sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Sous-groupes	Survie sans progression (SSP)	Résultats statistiques
TNE intestin moyen (n=73)	SSP (médiane) : • Somatuline® : > 2 ans • Placebo : 21,1 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Hazard ratio : 0,35 • IC 95 % : 0,16 - 0,80 • p=0,0091
TNE pancréatiques (n=91)	SSP (médiane) : • Somatuline® : > 2 ans • Placebo : 12,1 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Hazard ratio : 0,58 • IC 95 % : 0,32 - 1,04 • p=0,0637
Tumeurs de grade 1 (classement OMS) (n=141)	SSP (médiane) : • Somatuline® : > 2 ans • Placebo : 18,3 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Hazard ratio : 0,43 • IC 95 % : 0,25 - 0,74 • p=0,0016
Tumeurs de grade 2 (classement OMS) (n=61)	SSP (médiane) : • Somatuline® : > 2 ans • Placebo : 12,1 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Hazard ratio : 0,45 • IC 95 % : 0,22 - 0,91 • p=0,0235
Charge tumorale hépatique (≤ 25 %) (n=133)	SSP (médiane) : • Somatuline® : > 2 ans • Placebo : 21,1 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Hazard ratio : 0,34 • IC 95 % : 0,18 - 0,62 • p=0,0002
Charge tumorale hépatique (> 25 %) (n=67)	SSP (médiane) : • Somatuline® : 24,1 mois • Placebo : 9,4 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Hazard ratio : 0,45 • IC 95 % : 0,23 - 0,88 • p=0,0170

Profil d'innocuité

Les données d'innocuité générées par l'étude CLARINET® étaient cohérentes avec le profil d'innocuité connu pour Somatuline®. Des événements indésirables liés au traitement ont été rapportés chez 50% des patients traités par Somatuline® contre 28% dans le bras placebo et très peu ont été considérés comme sévères (3% sous Somatuline® versus 1% sous placebo). Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents incluaient la diarrhée (26% avec Somatuline® vs 9% avec placebo), les douleurs abdominales (14% avec Somatuline® vs 2% avec placebo), et la formation de calculs biliaires (10% avec Somatuline® vs 3% avec placebo).

Les données de CLARINET® sont considérées comme étant expérimentales, dans la mesure où Somatuline® n'est pas spécifiquement approuvé pour traiter les TNE-GEP non fonctionnelles dans aucun marché. Somatuline® est approuvé pour le traitement des symptômes associés aux tumeurs neuroendocrines, qui peuvent inclure le traitement des patients ayant des TNE-GEP souffrant de symptômes liés au syndrome carcinoïde, dans de nombreux marchés où il est commercialisé sous le nom de Somatuline® Autogel®. Somatuline® n'est pas approuvé aux Etats-Unis pour traiter les tumeurs neuroendocrines ou les symptômes associés, où il est commercialisé sous le nom de Somatuline® Depot®.

À propos de CLARINET®

CLARINET® est une étude randomisée, contrôlée contre placebo et en double aveugle de la réponse anti-proliférative du lanréotide chez les patients atteints de tumeurs neuro-endocrines non fonctionnelles gastro-entéro-pancréatiques (ClinicalTrials.gov NCT00353496). Cette étude internationale de 96 semaines a été réalisée en collaboration avec la UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society (UKI NETS) et la société européenne des tumeurs neuro-endocrines (ENETS).

Au total, 265 patients ont été inclus dans 44 centres de 14 pays, et 204 patients avec TNE-GEP non fonctionnelles bien ou faiblement différenciées et un indice de prolifération (Ki67) inférieur à 10 % ont

alors été affectés de façon aléatoire au traitement (n=101 dans le groupe Somatuline[®] Autogel[®] 120 mg et n=103 dans le groupe placebo). À l'inclusion, les principaux sites de localisation de la tumeur étaient le pancréas (44%), l'intestin moyen (36%), l'intestin postérieur (7%) et des sites inconnus (13%). La plupart des patients avaient des tumeurs stables (96%) et n'avaient pas reçu de traitement (84%). 30% des patients avaient un Ki67 de 3%–10% (grade OMS 2) et 33 % un envahissement hépatique supérieur à 25%.

Le critère d'efficacité principal était le délai jusqu'à la progression de la maladie (évalué selon les critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides, RECIST) ou le décès. Deux tomodensitométries ont été réalisées à au moins 12 semaines d'intervalle, suivies de tomodensitométries effectuées toutes les 12 semaines pendant la première année et toutes les 24 semaines pendant la deuxième année jusqu'à la semaine 96.

À propos des tumeurs neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques

Les tumeurs neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) sont rares mais leur incidence est en progression. Elles constituent un groupe hétérogène de tumeurs pour lesquelles la tumeur principale est située dans la muqueuse gastrique, le pancréas, l'intestin grêle ou le gros intestin. Les TNE-GEP fonctionnelles sécrètent des hormones et des neuroamines qui sont responsables de symptômes, notamment du syndrome carcinoïde associant diarrhée et bouffées vasomotrices (flush). Cependant, les TNE-GEP non fonctionnelles ne sécrètent pas d'hormones responsables de symptômes et peuvent rester cliniquement silencieuses, ce qui retarde le diagnostic jusqu'à un stade avancé de la maladie, qui se manifeste alors par une perte de poids ou des symptômes liés à la masse tumorale, comme des douleurs abdominales.

A propos de Somatuline[®]

La substance active de Somatuline[®] est le lanréotide acetate, un analogue de la somatostatine qui inhibe la sécrétion de plusieurs fonctions endocrines, exocrines et paracrines. Le produit a démontré son efficacité dans l'inhibition de la sécrétion d'hormones de croissance et de certaines hormones du système digestif. Somatuline[®] est commercialisé en tant que Somatuline[®] Depot[®] aux États-Unis et Somatuline[®] Autogel[®] dans les autres pays où il est commercialisé.

Somatuline[®] a été initialement élaboré et est encore principalement utilisé pour le traitement de l'acromégalie dans de nombreux pays, dont les États-Unis, où il est indiqué dans le traitement sur la durée des patients touchés par l'acromégalie qui ont eu une réponse inadéquate ou ne peuvent pas être traités par chirurgie et/ou radiothérapie. Somatuline[®] n'est pas indiqué pour son effet antiprolifératif sur les TNE-GEP. Somatuline[®] est approuvé dans le traitement des symptômes associés aux tumeurs neuroendocrines dans de nombreux marchés, mais n'est pas approuvé dans cette indication aux États-Unis.

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, endocrinologie et uro-oncologie. 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.

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 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. 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.

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 Senior, 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

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

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

Brigitte Le Guennec

Res **Brigitte Le Guennec**

Responsable Relations Publiques et Médias

Tél.

Fax Tél. : +33 (0)1 58 33 51 17

E-r Fax : 01 58 33 50 58

E-mail : brigitte.le.guennec@ipsen.com

Stéphane Durant des Aulnois

Directeur Adjoint aux Relations Investisseurs

Tel.: +33 (0)1 58 33 60 09

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

E-mail: stephane.durant.des.aulnois@ipsen.com