

Ipsen annonce lors du Symposium sur les Cancers Gastro-intestinaux (ASCO GI) que le critère principal de l'essai clinique ELECT[®] évaluant Somatuline[®] sur le contrôle des symptômes chez les patients atteints de tumeurs neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques avec un antécédent de syndrome carcinoïde a été atteint

- **Les résultats de l'étude de phase III ELECT[®] ont montré que le traitement par Somatuline[®], comparativement à un placebo, a permis de réduire de manière statistiquement significative le recours en nombre de jours à un traitement symptomatique aigu pendant la phase en double-aveugle de 16 semaines de cette étude**
- **Le profil de tolérance est comparable avec celui habituellement observé avec Somatuline[®]**

Paris (France), le 17 janvier 2014 – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) a annoncé aujourd'hui que les résultats de l'étude clinique de phase III ELECT[®], évaluant l'effet de Somatuline[®] Autogel[®] / Somatuline[®] Depot (lanréotide) par injection (ci-après dénommé Somatuline[®]) seront présentés le vendredi 17 janvier 2014 lors du Symposium sur les Cancers Gastro-intestinaux (Gastrointestinal Cancers Symposium) à San Francisco (CA ; États-Unis).

Les résultats de l'étude de phase III ELECT[®] (poster 268) montrent que le traitement par Somatuline[®] 120mg s'est avéré supérieur au placebo, de manière statistiquement significative, pour diminuer le nombre de jours où les patients ont eu recours à l'octréotide à libération immédiate comme traitement symptomatique aigu, avec une différence moyenne de -14,8 % (IC 95 % : -26,8, -2,8 ; p = 0,017). Les taux de succès thérapeutique total ou partiel ont été significativement plus importants avec Somatuline[®] qu'avec le placebo (odds ratio = 2,4 ; IC 95 % : 1,1, 5,3 ; p = 0,036).

Le profil de tolérance observé pendant l'étude ELECT[®] est comparable à celui habituellement observé avec Somatuline[®].

Somatuline[®] est approuvé pour le traitement des symptômes associés au syndrome carcinoïde chez les patients atteints de tumeurs neuro-endocrines (TNE) sur de nombreux marchés internationaux où il est commercialisé sous le nom de Somatuline[®] Autogel[®] ; en revanche, aux États-Unis, il est



commercialisé sous la dénomination Somatuline[®] Depot et est indiqué uniquement pour l'acromégalie. Ainsi, aux Etats-Unis, les données de l'étude ELECT[®] peuvent être considérées comme provenant d'un usage expérimental de Somatuline[®] Depot.

Claude Bertrand, Vice-Président Exécutif Recherche & Développement et Chief Scientific Officer d'Ipsen a déclaré : « *Les résultats observés dans l'étude multinationale ELECT[®] apportent de nouvelles preuves sur l'efficacité et la tolérance de Somatuline[®] sur le contrôle des symptômes des patients atteints de tumeurs neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques avec un syndrome carcinoïde. Avec les récents résultats de l'étude CLARINET[®] démontrant l'effet antiprolifératif de Somatuline[®], les résultats de l'étude ELECT[®] apportent de nouvelles données pour démontrer l'efficacité et la tolérance de Somatuline[®] dans les tumeurs neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques.* »

Edward M. Wolin, MD, Co-Directeur, Carcinoid and Neuroendocrine Tumor Program Medical Oncology, Samuel Oschin Cancer Center, Cedars-Sinai (États-Unis) a déclaré : « *Dans l'étude ELECT[®], tous les patients des groupes Somatuline[®] et placebo pouvaient avoir recours selon leurs besoins à l'octréotide à libération immédiate, comme traitement symptomatique aigu pour contrôler leurs symptômes. Cette étude a démontré un moindre recours à l'octréotide comme traitement symptomatique aigu, chez les patients traités par Somatuline[®] 120 mg par rapport à ceux du groupe placebo, qu'ils aient ou non déjà été traités par un analogue de la somatostatine.* »

Lors du Symposium sur les Cancers Gastro-intestinaux (Gastrointestinal Cancers Symposium), Ipsen a également présenté les résultats de l'étude observationnelle SYMNET[®] évaluant l'effet de Somatuline[®] sur le contrôle des symptômes (diarrhée et bouffées vasomotrices) chez des patients atteints de tumeurs neuro-endocrines avec syndrome carcinoïde (poster 273).

À propos d'ELECT[®]

ELECT[®] [A double-blind, randomized placebo controlled Clinical Trial investigating the efficacy and safety of Somatuline[®] Depot (lanreotide) injection in the treatment of carcinoid syndrome ; Étude clinique contrôlée contre placebo, randomisée, en double-aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de Somatuline[®] Depot (lanréotide) par injection versus placebo dans le traitement du syndrome carcinoïde] est une étude de phase III sur 48 semaines réalisée chez des patients avec un antécédent de syndrome carcinoïde. Il s'agit d'une étude avec une période de 16 semaines en double-aveugle, randomisée (soit Somatuline[®] Depot 120 mg toutes les 4 semaines, soit un placebo), suivie d'une période en ouvert de 32 semaines. Durant l'étude, les patients ont été autorisés à prendre un traitement symptomatique aigu sous la forme d'analogues de la somatostatine (octréotide) administrés par voie sous-cutanée pour contrôler leurs symptômes, selon leurs besoins. Le critère principal était l'utilisation d'octréotide par voie sous-cutanée pour contrôler les symptômes associés au syndrome carcinoïde ; il a été évalué par le pourcentage de jours où l'octréotide par voie sous-cutanée a été administré comme traitement symptomatique aigu, pendant la phase de l'étude en double-aveugle de 16 semaines. Les critères secondaires incluaient la fréquence de la diarrhée et des bouffées

vasomotrices, l'utilisation d'autres traitements symptomatiques aigus, la qualité de vie, les marqueurs tumoraux et la tolérance. L'essai est enregistré sur ClinicalTrials.gov (NCT00774930).

Les résultats d'ELECT[®] ont été présentés dans le poster numéro 268 intitulé « ELECT: A phase 3 study of efficacy and safety of Somatuline Autogel/ Depot treatment for carcinoid syndrome in patients with neuroendocrine tumors (NETs). » (ELECT : une étude de phase 3 sur l'efficacité et la tolérance d'un traitement par Somatuline Autogel/ Depot pour le syndrome carcinoïde chez des patients atteints de tumeurs neuro-endocrines [TNE]). Au total, 115 patients ont été randomisés dans l'étude (n=59 dans le groupe Somatuline[®] et n=56 dans le groupe placebo).

L'étude ELECT[®] a évalué l'effet d'une injection mensuelle de Somatuline[®] 120 mg sur le contrôle des symptômes chez des patients atteints de tumeurs neuro-endocrines (TNE) avec syndrome carcinoïde. ELECT[®] a atteint son critère principal en démontrant que le pourcentage de jours d'utilisation de l'octréotide comme traitement symptomatique aigu pendant la période en double-aveugle de 16 semaines était significativement plus faible dans le groupe Somatuline[®] que dans le groupe placebo [différence moyenne de -14,8 % (IC 95 % : -26,8, -2,8 ; p = 0,017)]. La proportion de patients obtenant un succès thérapeutique total (40,7 % contre 23,2 %, respectivement) ou partiel (6,8 % contre 5,4 %, respectivement) était significativement plus élevée dans le groupe Somatuline[®] que dans le groupe placebo. En conséquence, Somatuline[®] a amélioré de façon significative les chances d'obtenir un succès thérapeutique total ou partiel par rapport au placebo (OR = 2,4 ; IC 95 % : 1,1, 5,3 ; p = 0,036). On entend respectivement par « succès total » et « succès partiel » l'absence de recours ou le recours pendant une durée ≤ 3 jours à l'octréotide comme traitement symptomatique aigu entre les semaines 12 et 15. Le recours à l'octréotide plus de 3 jours entre les semaines 12 et 15 était considéré comme un échec thérapeutique.

Aucune tendance notable en faveur de Somatuline[®] n'a été observée pour les critères d'évaluation secondaires (diarrhée, bouffées vasomotrices et qualité de vie).

Le profil de tolérance établi à partir des données de l'étude était comparable à celui généralement observé avec Somatuline[®]. L'incidence des événements indésirables (EI) émergeant au cours du traitement, y compris les EI liés au traitement, était similaire dans les groupes pour toutes les phases de l'étude. Les EI graves émergeant au cours du traitement ont été rares et ont concerné 3,4 % des patients du groupe Somatuline[®] et 8,8 % des patients du groupe placebo. Un patient de chaque groupe [Somatuline[®] (1,8 %) et placebo (1,9 %)] s'est retiré de l'étude pour cause d'EI émergeant au cours du traitement. Les EI liés au traitement les plus fréquents ont été de nature gastro-intestinale. Les EI liés au traitement ayant une fréquence >5 %, plus fréquents dans le groupe Somatuline[®] que dans le groupe placebo, comprenaient les troubles gastro-intestinaux (15,5 % dans le groupe Somatuline[®] contre 8,8 % dans le groupe placebo), les troubles d'ordre général / au site d'administration (8,6 % contre 5,3 %) et les troubles du système nerveux (6,9 % contre 1,8 %).

À propos des tumeurs neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques et du syndrome carcinoïde

Les tumeurs neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) constituent un groupe hétérogène de tumeurs issues du système neuro-endocrinien diffus, le plus souvent situées dans l'estomac, le pancréas,

l'intestin grêle et le côlon. Elles sont rares, mais leur incidence augmente (environ 2,5 à 4,5 nouveaux cas sont diagnostiqués chez 100 000 personnes chaque année). En raison de leur caractère neuro-endocrine, les TNE-GEP fonctionnelles peuvent synthétiser et libérer des hormones et des neuroamines, généralement la sérotonine, qui, lorsqu'elles sont libérées dans la circulation systémique, sont responsables de symptômes spécifiques, tels que le syndrome carcinoïde (diarrhée, bouffées vasomotrices, atteinte valvulaire cardiaque, douleurs et crampes abdominales, entre autres). Les TNE-GEP non fonctionnelles ne sécrètent pas d'hormones et peuvent rester cliniquement silencieuses, retardant ainsi le diagnostic révélant plus tardivement les symptômes de type perte de poids ou effet de masse, comme des douleurs abdominales.

À propos de Somatuline®

La substance active de Somatuline® est l'acétate de lanréotide, un analogue de la somatostatine qui inhibe la sécrétion de plusieurs fonctions endocrines, exocrines et paracrines. Il s'est avéré efficace sur l'inhibition de la sécrétion des hormones de croissance et de certaines hormones sécrétées par le système digestif. Somatuline® est commercialisé sous la marque Somatuline® Depot aux États-Unis et Somatuline® Autogel® dans les autres pays où le médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché.

Somatuline® a été initialement mis au point et continue à être utilisé pour le traitement de l'acromégalie dans de nombreux pays, notamment aux États-Unis, où il est indiqué pour le traitement de longue durée des patients atteints d'acromégalie ayant une réponse inadéquate à une intervention chirurgicale et/ou une radiothérapie ou ne pouvant être traités par ces deux méthodes. Somatuline® n'est pas autorisé aux États-Unis pour le traitement des symptômes associés aux tumeurs neuro-endocrines, mais dispose de cette indication dans d'autres pays.

Informations de sécurité importantes sur Somatuline® Depot

• Mises en garde et précautions d'emploi

- Somatuline® peut réduire la motilité de la vésicule biliaire et entraîner la formation de calculs biliaires. Une surveillance régulière peut être nécessaire.
- Les patients peuvent présenter un épisode d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée et le traitement antidiabétique ajusté en conséquence.
- Somatuline® peut réduire la fréquence cardiaque. Dans des études cardiaques, les effets indésirables cardiaques les plus fréquents ont été la bradycardie sinusale, la bradycardie et l'hypertension. Un ajustement de la dose des médicaments administrés de façon concomitante ralentissant le rythme cardiaque peut être nécessaire.
- Somatuline® peut réduire la biodisponibilité de la cyclosporine. Un ajustement de la dose de cyclosporine peut être nécessaire.

• Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence >5 %) sont la diarrhée (37 %), la cholélithiase (20 %), les douleurs abdominales (19 %), les nausées (11 %), les réactions au site d'injection (9 %), la constipation (8 %), les flatulences (7 %), les maux de tête (7 %), des arthralgies (7 %), les vomissements (7 %) et les selles molles (6 %).

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 Etats-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.

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 Senior, Affaires Publiques
et Communication

Tél. : +33 (0)1 58 33 51 16

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

E-mail: didier.veron@ipsen.com

Brigitte Le Guennec

Responsable Relations Publiques et Médias

Tél. : +33 (0)1 58 33 51 17

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

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

Communauté financière

Pierre Kemula

Vice-Président, Corporate Finance,
Trésorerie et Marchés Financiers

Tél. : +33 (0)1 58 33 60 08

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

E-mail: pierre.kemula@ipsen.com

Stéphane Durant des Aulnois

Directeur Adjoint aux Relations Investisseurs

Tél. : +33 (0)1 58 33 60 09

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

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

Thomas Peny-Coblentz

Chargé de Relations Investisseurs

Tél. : +33 (0)1 58 33 56 36

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

E-mail: thomas.peny-coblentz@ipsen.com