

## **Le New England Journal of Medicine publie les résultats de l'étude de phase III Clarinet<sup>®</sup> d'Ipsen avec Somatuline<sup>®</sup> chez des patients atteints de tumeurs métastatiques neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques**

- **Somatuline<sup>®</sup> prolonge la survie sans progression chez les patients atteints de tumeurs neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques métastatiques**
- **Après 96 semaines de traitement expérimental par Somatuline<sup>®</sup>, le risque de progression de la maladie ou de décès a diminué de 53 %**

**Paris (France), le 17 juillet 2014** – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) a annoncé aujourd'hui la publication dans le New England Journal of Medicine des résultats d'un essai clinique montrant que Somatuline<sup>®</sup> Autogel<sup>®</sup> / Somatuline<sup>®</sup> Depot<sup>®</sup> (lanréotide) en injection de 120 mg (dénommé ci-après Somatuline<sup>®</sup>) permet d'obtenir une prolongation statistiquement significative de la survie sans progression par rapport au placebo chez des patients atteints de tumeurs neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) métastatiques. CLARINET<sup>®</sup>, étude de phase III exploratoire, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, évaluant les effets anti-prolifératifs de Somatuline<sup>®</sup>, a été conduite dans 48 centres à travers 14 pays. L'article intitulé « "Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors" » peut être consulté en ligne sur NEJM.org et dans l'édition du 17 juillet 2014 (N. Engl. J. Med. 2014 ; 371 : 224-233).

Les données relatives aux 204 patients présentant une TNE-GEP étudiés sur une période de 96 semaines ont montré que chez les patients traités par le placebo la survie sans progression (PFS) médiane était de 18,0 mois et que 33,0% n'avaient pas progressé ou n'étaient pas décédés, tandis que la PFS médiane des patients traités par Somatuline<sup>®</sup> n'avait pas été atteinte et que 65,1% des patients n'avaient pas progressé ou n'étaient pas décédés à 96 semaines (test du log-rank stratifié ;  $p < 0,001$ ). Ainsi, le risque de progression de la maladie ou de décès a diminué de 53 % avec un hazard ratio de 0,47 (IC 95 % : 0,30–0,73). Les effets anti-prolifératifs, statistiquement et cliniquement significatifs, de Somatuline<sup>®</sup> ont été observés dans une large population de patients atteints de TNE-GEP de grade G1 ou G2 (classification de l'Organisation mondiale de la santé), indépendamment de l'envahissement hépatique ( $\leq 25$  % ou  $> 25$  %). Aucune différence pour les mesures de qualité de vie n'a été observée entre les groupes Somatuline<sup>®</sup> et placebo. Les données de tolérance obtenues dans le cadre de cette étude sont conformes au profil de tolérance connu de Somatuline<sup>®</sup>.

*« Les données de l'étude CLARINET<sup>®</sup> sont vraiment convaincantes notamment parce que ce sont les seules données de survie sans progression de TNE-GEP avec un analogue de la somatostatine dans une population étudiée multinationale aussi vaste. »* a déclaré le **Pr Martyn Caplin, Professeur de gastro-entérologie et de neuro-endocrinologie gastro-intestinale au**

## **Royal Free Hospital (Londres, RU) et premier auteur et investigateur principal de l'étude CLARINET®**

« La publication des résultats de CLARINET® dans le *New England Journal of Medicine*, revue scientifique de premier plan, témoigne de la solidité des données démontrant l'effet anti-prolifératif de Somatuline® dans le traitement des TNE-GEP » a déclaré **Claude Bertrand, Vice-Président Exécutif, Recherche & Développement et Chief Scientific Officer d'Ipsen**. « Grâce à ces résultats significatifs, Ipsen va déployer un programme d'enregistrement mondial et le 1<sup>er</sup> juillet 2014 nous avons annoncé le dépôt aux États-Unis d'une demande d'autorisation de mise sur le marché complémentaire pour le traitement des TNE-GEP, ainsi que des variations aux autorisations de mise sur le marché dans 25 pays de l'Union Européenne. »

Les données de l'étude CLARINET® sont expérimentales, Somatuline® ne disposant pas de l'indication pour le traitement anti-prolifératif des tumeurs neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP). Somatuline® est indiqué pour le traitement des symptômes associés aux tumeurs neuro-endocrines, pouvant inclure le traitement des patients atteints de TNE-GEP développant des symptômes reliés au syndrome carcinoïde, dans de nombreux marchés où il est commercialisé en tant que Somatuline® Autogel®. Aux États-Unis, Somatuline® n'est pas autorisé pour le traitement des TNE-GEP ou les symptômes associés, et est commercialisé en tant que Somatuline® Depot® pour l'acromégalie.

### **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 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, 204 patients dans 48 centres de 14 pays présentant des tumeurs neuro-endocrines entéro-pancréatiques non fonctionnelles bien ou faiblement différenciées et un indice de prolifération (Ki67) inférieur à 10 % ont reçu de façon aléatoire le traitement par Somatuline® Autogel® 120 mg (n=101) ou par placebo (n=103). 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 présentaient une tumeur stable (96 %) selon RECIST 1.0 et n'avaient pas reçu de traitement médical préalable pour leur tumeur (84 %). 30 % des patients avaient un Ki67 compris entre 3 et ≤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 (évaluation centralisée selon les critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides, RECIST 1.0) ou le décès. Deux tomodensitométries ont été réalisées (la seconde 12 à 24 semaines après la première évaluation), suivies d'examens par imagerie de résonance magnétique effectués toutes les 12 semaines pendant la première année et toutes les 24 semaines pendant la deuxième année jusqu'à la semaine 96.

Les données de tolérance obtenues dans le cadre de l'étude CLARINET® ont été conformes au profil de tolérance connu de Somatuline®. Dans chaque groupe de traitement, le pourcentage de patients présentant des effets indésirables a été similaire (lanréotide, 88 % ; placebo, 90 %). La plupart de ces patients ont présenté des événements d'intensité légère (17 % par groupe) ou modérée (lanréotide, 44 % ; placebo, 43 %). La moitié du groupe lanréotide a développé des effets indésirables liés au traitement (contre 28 % dans le groupe placebo), le plus souvent de la diarrhée (26 % contre 9 %, respectivement), suivis de douleurs abdominales et de cholelithiase. Six patients ont dû abandonner l'étude pour cause d'effet indésirable (3 dans chaque groupe), un seul ayant été considéré comme ayant un lien avec le traitement par Somatuline® selon l'investigateur. Cinquante-sept patients ont développé 122 effets indésirables graves ; huit ont été considérés comme liés au traitement (lanréotide, sept événements ; placebo, un événement).

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

Les tumeurs neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) sont des cancers graves et rares. Elles constituent un groupe hétérogène de tumeurs pour lesquelles la tumeur principale est située dans la muqueuse gastrique ou le pancréas. Bien que rares, leur incidence est en augmentation (4-6 fois plus que 30 ans auparavant). Elles peuvent sécréter des amines et des peptides fonctionnels et, selon le type et la quantité de ces substances bioactives en circulation, elles peuvent ou non être associées à un syndrome clinique hormonal identifiable. Les TNE-GEP peuvent rester cliniquement silencieuses pendant longtemps, ce qui retarde le diagnostic jusqu'à un stade avancé de la maladie, qui se manifeste alors par des symptômes d'origine hormonale ou des symptômes liés à la masse tumorale, tels qu'une obstruction intestinale ou 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. 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 une autorisation de mise sur le marché lui a été délivrée.

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 à long terme des patients atteints d'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 anti-prolifératif sur les TNE-GEP. Somatuline® est approuvé dans le traitement des symptômes associés aux tumeurs neuro-endocrines dans de nombreux pays, mais n'est pas autorisé pour cette indication aux États-Unis.

### **Informations de sécurité importantes sur Somatuline®**

Les réactions indésirables les plus souvent signalées après un traitement par lanréotide sont les troubles gastro-intestinaux et la cholélithiase. Des changements de la régulation du métabolisme du glucose, des taux d'enzymes hépatiques, de la fréquence cardiaque et des réactions au site d'injection et allergiques ont également été signalés. Pour avoir la liste complète des effets indésirables, mises en garde, précautions d'emploi et contre-indications, veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit.

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

Ipsen est un groupe pharmaceutique de spécialité à vocation mondiale qui a affiché en 2013 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 urologie-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 2013, les dépenses de R&D ont atteint près de 260 millions d'euros, soit plus de 21% du chiffre d'affaires. Par ailleurs, Ipsen bénéficie également d'une présence significative en médecine générale. Le Groupe rassemble près de 4 600 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:**

**Media**

**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](mailto: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](mailto:brigitte.le.guennec@ipsen.com)

**Financial Community**

**Stéphane Durant des Aulnois**

Directeur 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](mailto:stephane.durant.des.aulnois@ipsen.com)

**Thomas Peny-Coblentz, CFA**

Directeur Adjoint 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](mailto:thomas.peny-coblentz@ipsen.com)