

Somatuline[®] Depot[®] d'Ipsen est le premier traitement autorisé par la FDA aux Etats-Unis pour le traitement des patients avec des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques à un stade localement avancé ou métastatique

- **La FDA a approuvé Somatuline[®] Depot[®] 120 mg (lanréotide) Injection pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques et gastro-intestinales afin d'améliorer la survie sans progression**
- **La filiale aux Etats-Unis est prête pour un lancement au 1er trimestre 2015**

Paris (France), 16 décembre 2014 – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) a annoncé aujourd'hui que les autorités réglementaires américaines (Food and Drug Administration, FDA) ont approuvé Somatuline[®] Depot[®] (lanréotide) Injection 120 mg (ci-après Somatuline[®]) pour le traitement des patients adultes avec des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE GEP), à un stade localement avancé ou métastatique, non résécables, bien ou modérément différenciées.

Marc de Garidel, Président-Directeur général d'Ipsen a déclaré : « *Je suis heureux que la FDA ait approuvé cette nouvelle indication de Somatuline[®], ce qui témoigne de la qualité scientifique de ces résultats cliniques. Ipsen s'apprête à lancer aux Etats-Unis le premier traitement anti-tumoral approuvé pour le traitement des tumeurs neuroendocrines, tant pancréatiques que gastro-intestinales. C'est un grand pas en avant dans le traitement de ce cancer, qui touche des milliers d'américains. Nous avons, aux Etats-Unis, développé une solide organisation commerciale qui va mettre en œuvre le lancement de Somatuline[®] dans cette indication début 2015.* » **Marc de Garidel** conclut ainsi : « *Cette approbation marque une étape stratégique majeure dans notre histoire, car nous sommes désormais en position d'exploiter pleinement notre présence aux États-Unis.* »

Le Pr Martyn Caplin, Professeur de gastro-entérologie et de neuro-endocrinologie gastro-intestinale au Royal Free Hospital (Londres, RU) et investigateur principal de l'étude CLARINET[®] a commenté : « *Somatuline[®] démontre un bénéfice clinique remarquable dans le traitement des tumeurs neuroendocrines, tant pancréatiques que gastro-intestinales, et peut être*

considéré comme une thérapie de première intention dans le traitement de ces tumeurs. L'approbation rapide de la FDA est une excellente nouvelle pour les patients porteurs de tumeurs neuroendocrines, leurs familles et l'ensemble de la communauté impliquée dans la prise en charge de ces patients. J'attends les prochaines autorisations réglementaires dans d'autres pays qui vont permettre aux patients porteurs de tumeurs neuroendocrines pancréatiques et gastro-intestinales d'avoir accès à ce traitement bien toléré et efficace. »

Somatuline[®] dispose déjà d'une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis pour le traitement au long cours de patients atteints d'acromégalie qui ont eu une réponse insuffisante après la chirurgie et/ou la radiothérapie ou ne pouvant pas être traités par chirurgie et/ou radiothérapie.

L'autorisation de mise sur le marché de Somatuline[®] s'appuie sur la démonstration d'une amélioration de la survie sans progression (SSP) obtenue dans l'étude CLARINET[®], multicentrique, internationale, randomisée (1:1), en double aveugle contre placebo, chez 204 patients avec des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques, non fonctionnelles, à un stade localement avancé ou métastatique, non résécables, bien ou modérément différenciées. Les patients ont été randomisés pour recevoir par voie sous-cutanée tous les 28 jours Somatuline[®] (lanréotide) 120 mg ou un placebo. Le critère d'efficacité principal était la survie sans progression (SSP), déterminée par une évaluation radiologique centralisée et indépendante. L'étude a démontré une prolongation significative de la SSP dans le groupe Somatuline[®] (hazard ratio : 0,47 (IC 95 % : 0,30–0,73 ; p<0,001 ; test du log-rank stratifié). La médiane de la SSP dans le groupe Somatuline[®] (lanréotide) n'a pas été atteinte au moment de l'analyse finale, ce qui signifie qu'elle était supérieure à 22 mois. La médiane de la SSP dans le groupe placebo était de 16,6 mois. Les données de tolérance ont été évaluées chez 101 patients qui ont reçu au moins une dose de Somatuline[®] (lanréotide). Les effets indésirables les plus fréquents (≥10%) chez les patients traités par Somatuline[®] (lanréotide) ont été les suivants : douleurs abdominales, douleurs musculo-squelettiques, vomissements, maux de tête, réactions au site d'injection, hyperglycémie, hypertension, et lithiase biliaire. L'évènement indésirable sévère le plus fréquemment observé avec Somatuline[®] (lanréotide) dans cette étude était les vomissements (4%).

La dose recommandée et le schéma d'administration de Somatuline[®] (lanréotide) pour les tumeurs neuro-endocrines pancréatiques et gastro-intestinales est de 120mg, administrée par voie sous-cutanée profonde tous les 28 jours. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

À propos des tumeurs neuroendocrines pancréatiques et gastro-intestinales

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques et gastro-intestinales (TNE-GEP) sont des cancers rares. On estime actuellement que 112 000 personnes^{1,2} vivent avec des tumeurs

¹ Öberg, K, Knigge, U, Kwekkeboom, D, Perren, A, (2012). Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 23(Supplement 7), 124-130

neuroendocrines pancréatiques et gastro-intestinales aux États-Unis. L'incidence et la prévalence de ce type de cancer ont été multipliées par 4 à 6 au cours des 30 dernières années.³ En outre, jusqu'à 90 % des patients sont diagnostiqués à un stade avancé⁴.

À propos de CLARINET®

CLARINET® est une étude de phase III, randomisée, contrôlée, en double aveugle contre placebo 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). Les résultats de l'étude CLARINET® ont été publiés dans l'édition du 17 juillet 2014 du *New England Journal of Medicine*⁵.

Au total, 204 patients dans 48 centres de 14 pays présentant des tumeurs neuro-endocrines entéro-pancréatiques non fonctionnelles bien ou modérément différenciées et avec un indice de prolifération (Ki67) inférieur à 10 % ont reçu de façon aléatoire le traitement par Somatuline® 120 mg toutes les 4 semaines (n=101) ou par placebo (n=103). À l'inclusion, les principaux sites de localisation de la tumeur étaient le pancréas (45 %), l'intestin moyen (36 %), l'intestin postérieur (7 %) ou étaient inconnus (13 %). 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 temps jusqu'à la progression de la maladie (évaluation centralisée selon les critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides, RECIST 1.0) ou jusqu'au décès. Deux tomodensitométries ont été réalisées avant la randomisation, suivies d'exams d'imagerie (tomodensitométrie ou résonance magnétique) effectués toutes les 12 semaines pendant la première année et toutes les 24 semaines pendant la deuxième année de l'étude jusqu'à la 96^{ème} semaine.

Les données ont montré que chez les patients traités par le placebo, la médiane de survie sans progression (SSP) est de 16,6 mois et que 33,0% des patients n'ont pas progressé ou ne sont pas décédés avant la 96^{ème} semaine, tandis que la médiane de SSP des patients traités par Somatuline® n'a pas été atteinte et que 65,1% des patients n'ont pas progressé ou ne sont pas décédés à la 96^{ème} semaine (test du log-rank stratifié ; p<0,001). Ainsi, le risque de progression de la maladie ou de décès est réduit de 53 % avec un hazard ratio de 0,47 (IC 95 % : 0,30–0,73). L'effet anti-tumoral, statistiquement et cliniquement significatif, de Somatuline® a été observé dans une large population de patients atteints de TNE-GEP de grade G1 ou G2 (Ki-67 < 10% ; classification 2010 de l'Organisation Mondiale de la Santé). Aucune différence pour les mesures de qualité de vie ou de survie globale n'a été observée entre les

² United States Census Bureau. Census Website. <http://www.census.gov/popclock/>. Accessed December 10, 2014.

³ Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM (2011). The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 40(1), 1-18, vii
Yao JC, Hassan M, Phan AT, et al. (2008) One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of Clinical Oncology*; 26(18), 3063-3072

⁴ Center for Carcinoid and Neuroendocrine Tumors. Mount Sinai Hospital Website: <http://www.mountsinai.org/patient-care/service-areas/digestive-disease/areas-of-care/neuroendocrine-tumors>. Accessed October 14, 2014

⁵ "Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors", July 17th 2014 edition, *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 224-233

groupes Somatuline[®] et placebo. Les données de tolérance obtenues dans le cadre de cette étude sont cohérentes avec le profil de tolérance connu de Somatuline[®]. Les effets indésirables les plus fréquents (>10%) ont été les suivants : douleurs abdominales (34%), douleurs musculo-squelettiques (19%), vomissements (19%), maux de tête (16%), réactions au site d'injection (15%), hyperglycémie (14%), hypertension (14%), et lithiase biliaire (14%). Les sorties d'essai dues à des effets indésirables liés au traitement ont été de 5% (5/101 patients) dans le groupe Somatuline[®] 120 mg et de 3% (3/103 patients) dans le groupe placebo.

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 dans le traitement de l'acromégalie ou le traitement symptomatique des tumeurs neuroendocrines.

Somatuline[®] a été initialement développé et est principalement utilisé pour le traitement de l'acromégalie dans de nombreux pays, dont les États-Unis, où il est indiqué dans le traitement au long cours des patients atteints d'acromégalie qui ont eu une réponse insuffisante à la chirurgie et/ou la radiothérapie ou ne peuvent pas être traités par chirurgie et/ou radiothérapie.

Somatuline[®] sera fourni sous la forme d'une seringue prête à l'emploi et pré-remplie, utilisant la technologie Safe'n'Sound^{®6} ainsi qu'une protection rétractable pour éviter les piqûres d'aiguille accidentelles. Ce dispositif, récemment approuvé aux États-Unis, est fabriqué sans latex et sans caoutchouc naturel sec. Il n'exige aucune reconstitution et consiste en une injection sous-cutanée profonde de faible volume (0,5 ml), assurant ainsi une procédure simplifiée permettant l'administration complète de la dose.

Réactions indésirables

Dans l'étude pivotale dans les TNE GEP, les réactions indésirables les plus souvent signalées (incidence > 10% et plus communs dans le groupe placebo) chez les patients traités par Somatuline[®] Depot[®] vs le placebo sont les douleurs abdominales (34% vs 24%), les douleurs musculo-squelettiques (19% vs 13%), les vomissements (19% vs 9%), les maux de tête (16% vs 11%), les réactions au site d'injection (15% vs 7%), l'hyperglycémie (14% vs 5%), l'hypertension (14% vs 5%) et les lithiases biliaires (14% vs 7%).

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,

⁶ Safe'n'Sound est une marque enregistrée de Nemera La Verpillière SAS



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 Etats-Unis sous le symbole IPSEY. Le site Internet d'Ipsen est www.ipсен.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. 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. 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

Senior Vice-Président, 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 Communication Externe Groupe

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

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

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