

Ipsen et Exelixis présentent les résultats de l'étude de phase 2 CABOSUN comparant le cabozantinib au sunitinib chez des patients atteints d'un carcinome avancé du rein non précédemment traités à l'ESMO 2017

- Un comité d'évaluation radiologique indépendant confirme le critère principal d'analyse par l'investigateur : le cabozantinib comparé au sunitinib a permis d'obtenir une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression, avec une réduction de 52% du taux de progression ou de décès
- Ipsen and Exelixis organisent depuis Madrid le dimanche 10 septembre à partir de 18h45 CEST, un webcast à destination des investisseurs et des médias pour présenter ces résultats

Paris (France), le 10 septembre 2017 – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) et Exelixis, Inc. (NASDAQ : EXEL) ont annoncé aujourd'hui les résultats actualisés de l'étude randomisée de phase 2 CABOSUN évaluant le cabozantinib chez des patients atteints d'un carcinome avancé du rein (RCC) non précédemment traité, à risque intermédiaire ou élevé selon l'IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium). L'investigateur principal, Toni K. Choueiri, M.D., présentera aujourd'hui les données détaillées du *late-breaking* abstract sur CABOSUN [#LBA38_PD] lors de la séance de présentation de poster Tumeurs génito-urinaires, non prostatiques, à partir de 14h45 CEST (heure locale de Madrid) / 8h45 EDT / 5h45 PDT, dans le cadre du congrès annuel de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017, qui se déroule du 8 au 12 septembre 2017 à Madrid en Espagne.

L'étude CABOSUN est menée par The Alliance for Clinical Trials in Oncology dans le cadre de la collaboration d'Exelixis avec le National Cancer Institute's Cancer Therapy Evaluation Program (NCI-CTEP). Les données présentées dans le cadre de l'ESMO 2017 comprennent l'analyse en aveugle par un comité d'évaluation radiologique indépendant (IRC), qui a confirmé les résultats du critère d'évaluation principal de l'étude, à savoir la survie sans progression (PFS) évaluée par les investigateurs, ainsi qu'une analyse évaluée par les investigateurs actualisée. Selon l'analyse de l'IRC, le cabozantinib a démontré une réduction cliniquement pertinente et statistiquement significative de 52 pour cent du taux de progression de la maladie ou de décès [HR 0,48, IC 95 % (0,31-0,74), P=0,0008 bilatérale]. La médiane de la survie sans progression (PFS) avec le cabozantinib a été de 8,6 mois versus 5,3mois avec le sunitinib, ce qui correspond à une amélioration de 3,3 mois (62 pour cent) en faveur du cabozantinib par rapport au sunitinib.

« Ces analyses actualisées des données de l'étude CABOSUN montrent systématiquement que le cabozantinib permet d'obtenir une diminution statistiquement significative du taux de progression de la maladie ou de décès par rapport au sunitinib, le traitement de référence actuel, ce qui potentiellement permet aux médecins de disposer d'une nouvelle option pour traiter les patients atteints d'un carcinome avancé du rein en première ligne », a déclaré **Toni K. Choueiri, M.D., Directeur clinique, Lank Center**

for Genitourinary Oncology, Dana-Farber Cancer Institute. « L'étude CABOSUN a inclus des patients ayant des facteurs de pronostic intermédiaire ou défavorable selon les critères IMDC. De plus, les patients avaient un certain nombre d'autres facteurs de risque défavorables indépendants. Il s'agissait d'un taux élevé de métastases osseuses, deux sites ou plus avec des métastases, un indice de performance ECOG de 2 et une absence de néphrectomie antérieure. Cette population de patients dispose d'un nombre limité d'options thérapeutiques et a besoin de nouveaux traitements pour mieux contrôler la maladie. »

Le tableau ci-dessous récapitule les résultats de l'étude CABOSUN présentés aujourd'hui à l'ESMO 2017, comparés aux résultats précédemment publiés en octobre 2016 dans le *Journal of Clinical Oncology* (JCO) :

	JCO – Évaluation par l'investigateur (date d'analyse 11 avril 2016)		ESMO 2017 – Évaluation par l'investigateur (date d'analyse 15 septembre 2016)		ESMO 2017 – Analyse IRC (date d'analyse 15 septembre 2016)	
	Cabozantinib N = 79	Sunitinib N = 78	Cabozantinib N = 79	Sunitinib N = 78	Cabozantinib N = 79	Sunitinib N = 78
Survie sans progression						
PFS médiane, mois	8.2	5.6	8.3	5.4	8.6	5.3
HR stratifié (IC 95 %)	0.66 (0.46-0.95)		0.56 (0.37-0.83)		0.48 (0.31-0.74)	
valeur p	0.012 (latérale)		0.0042 (bilatérale)		0.0008 (bilatérale)	
Réponse tumorale						
Taux de réponse objective (IC 95 %), %^a	46 (34-57)	18 (10-28)	33 (23-44)	12 (5-21)	20 (12-31)	9 (4-18)
Taux de contrôle de la maladie, %^b	78	54	76	49	75	47
Progression de la maladie, %^c	18	26	18	24	18	29
Non évaluable ou manquant, %	4	21	6	27	8	23
Réduction des lésions cibles, %	87	44	85	38	80	50

^a Une réponse complète a été observée avec cabozantinib pour les deux évaluations des investigateurs, et une réponse complète a été observée avec le sunitinib selon l'évaluation originale de l'investigateur, toutes les autres réponses ayant été partielles ; ^b Réponse complète + réponse partielle + stabilisation de la maladie ; ^c Progression de la maladie comme meilleure réponse globale.

Les résultats actualisés en 2017 et les méthodes utilisées pour les analyses effectuées diffèrent dans les analyses initiales de l'investigateur présentées en 2016. La récupération finale des images pour l'analyse de l'IRC a utilisé un point postérieur (5 mois) à celui de l'analyse initiale de l'investigateur et a suivi un processus d'analyse rigoureux. L'analyse de l'IRC a appliqué les directives des autorités réglementaires américaines (Food and Drug Administration, FDA) en matière d'analyse de la PFS dans les études

oncologiques, notamment les règles de censure recommandées (à savoir, censurer à la dernière évaluation tumorale adéquate avant l'instauration du traitement anticancéreux ultérieur et censurer les événements qui surviennent après au moins deux évaluations tumorales adéquates manquantes). Les évaluations de l'investigateur actualisées et l'analyse de l'IRC attestent d'une amélioration régulière et statistiquement significative de la PFS avec le cabozantinib par rapport au sunitinib.

L'analyse actualisée de la survie globale (OS) a fixé au 1er juillet 2017 la date limite pour l'utilisation des données. Elle a montré une tendance favorable pour les patients randomisés dans le groupe cabozantinib par rapport au sunitinib, sans signification statistique. La survie globale médiane était 26,6 mois pour les patients traités par cabozantinib versus 21,2 mois pour les patients traités par sunitinib (HR= 0,80, IC 95 % 0,53 – 1,21, P=0,29 bilatérale).

*« Ces résultats d'efficacité cliniquement pertinents et statistiquement significatifs de la survie sans progression, critère d'évaluation principal, sont très encourageants. Ils ont appuyé la récente demande de nouvelle indication pour le cabozantinib en traitement de première ligne du carcinome avancé du rein, présentée aux autorités réglementaires américaines (FDA) », a déclaré le **Docteur Michael M. Morrissey, Président-Directeur général d'Exelixis.** « Les dernières données de l'étude CABOSUN démontrent une nouvelle fois la valeur du cabozantinib pour les patients atteints d'un carcinome avancé du rein non précédemment traités. Nous mettons tout en œuvre pour fournir le plus rapidement possible ce nouveau traitement aux patients et à leurs médecins. »*

David Meek, Directeur général d'Ipsen a déclaré : « A la suite de la récente autorisation de mise sur le marché en Europe du cabozantinib en seconde ligne pour les patients présentant un carcinome avancé du rein ayant reçu au préalable une thérapie ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), ces dernières données de l'étude CABOSUN présentés cette année à l'ESMO consolident le profil clinique du cabozantinib en traitement de première ligne du carcinome avancé du rein. Avec notre partenaire Exelixis, nous sommes engagés à renforcer la valeur médicale du cabozantinib et à poursuivre nos efforts pour rendre accessible des solutions thérapeutiques innovantes pour le traitement des patients atteints d'un cancer du rein. »

Les événements indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents, toutes causes confondues, ressentis par plus de 5 % des patients traités par cabozantinib (N=78) et sunitinib (N=72), respectivement, ont été la diarrhée (10 vs. 11 pour cent), l'hypertension (28 vs. 21 pour cent), la fatigue (6 vs. 17 pour cent), l'élévation de l'alanine aminotransférase (ALT ; 5 vs. 0 pour cent), la diminution de l'appétit (5 vs. 1 pour cent), le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (SEPP ; 8 vs. 4 pour cent), la baisse de la numération plaquettaire (1 vs. 11 pour cent) et la stomatite (5 vs. 6 pour cent). 21 % des patients du groupe cabozantinib et 22 % des patients du groupe sunitinib ont arrêté le traitement pour cause d'événements indésirables.

Exelixis a déposé le 16 août 2017 auprès des autorités réglementaires américaines (U.S. Food and Drug Administration) une demande de nouvelle indication (Supplemental New Drug Application, sNDA) sur la base des résultats de l'étude CABOSUN pour le cabozantinib en traitement du carcinome avancé du rein non précédemment traité. Ipsen a également déposé le 28 août 2017 auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) le dossier réglementaire du cabozantinib comme traitement en première ligne du carcinome avancé du rein pour l'Union Européenne ; le 8 septembre 2017, Ipsen a annoncé que l'EMA avait validé la demande de nouvelle indication.

À propos de l'étude CABOSUN

Le 23 mai 2016, Exelixis a annoncé que l'étude CABOSUN avait atteint son critère d'évaluation principal et avait démontré une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la PFS par rapport au sunitinib chez les patients atteints d'un RCC avancé à risque intermédiaire ou élevé, selon l'évaluation de l'investigateur. L'étude CABOSUN est menée par The Alliance for Clinical Trials in Oncology dans le cadre de la collaboration d'Exelixis avec le National Cancer Institute's Cancer Therapy Evaluation Program (NCI-CTEP). Ces résultats ont été présentés pour la première fois par le Dr. Toni Choueiri lors du congrès 2016 de l'ESMO, et publiés dans le JCO.² En juin 2017, un comité d'évaluation radiologique indépendant en aveugle a confirmé que le cabozantinib permettait d'obtenir une amélioration cliniquement pertinente et statistiquement significative de la PFS évaluée par l'investigateur, critère d'évaluation principal de l'étude.

CABOSUN est un essai de phase 2 randomisé, en ouvert, contrôlé par traitement actif et mené chez 157 patients atteints d'un RCC avancé à risque intermédiaire ou élevé selon les critères IMDC. Les patients ont été randomisés 1:1 pour recevoir cabozantinib (60 mg, une fois par jour) ou sunitinib (50 mg, une fois par jour durant 4 semaines suivies de 2 semaines d'arrêt). Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (PFS). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie globale et le taux de réponse objective.

Les patients éligibles devaient être atteints d'un RCC localement avancé ou métastatique à cellule claire avec un indice ECOG compris entre 0 et 2, et à risque intermédiaire ou élevé selon les critères IMDC (Heng, JCO, 2009).³ Les patients ayant reçu un traitement systémique pour le RCC avancé n'étaient pas autorisés à l'inclusion. Caractéristiques à la situation de référence :

Caractéristique	Cabozantinib (N=79)	Sunitinib (N=78)
Indice ECOG, %		
0	46	46
1	42	41
2	13	13
Groupe de risque IMDC, %		
Intermédiaire	81	81
Élevé	19	19
Métastases osseuses par IxRS^a, %		
Oui	37	36
Non	63	64
Néphrectomie antérieure, %		
Oui	72	77
Non	28	23
Nombre de site métastatiques par investigateur, %		
1	22	33
2	47	26
≥ 3	32	41

^a Système de réponse par internet / réponse interactive

Cabometyx est autorisé dans l'Union Européenne dans le traitement du cancer du rein avancé de l'adulte ayant reçu au préalable une thérapie ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Pour plus d'informations, veuillez consulter <https://cabometyx.eu/eu/>

Webcast destiné à la communauté financière et aux médias (en anglais)

Dimanche 10 septembre, Ipsen et son partenaire Exelixis organiseront conjointement un webcast en direct. Le webcast commencera à 18h45 CEST (heure locale de Madrid) / 12h45 EDT / 9h45 PDT. Pendant le webcast, les directions d'Exelixis et d'Ipsen, ainsi que des conférenciers invités, présenteront et analyseront les résultats de l'étude CABOSUN, ainsi que d'autres données pertinentes présentées lors de la conférence.

Pour accéder au lien du webcast, connectez-vous sur www.exelixis.com et ouvrez la page News & Event Calendar dans la rubrique Investors & Media. Veuillez-vous connecter au site internet de la société au moins 15 minutes avant le début du webcast pour disposer d'assez de temps pour télécharger tout logiciel nécessaire pour visualiser le programme. Pour écouter une version audio du programme par téléphone, veuillez composer le +1 (855) 793-2457 (appels locaux) ou le +1 (631) 485-4921 (appels internationaux/payants) et utiliser le code 68961937. Une retransmission par téléphone sera disponible jusqu'au 17 septembre 2017 à 23h59 EDT. Pour accéder à la retransmission par téléphone, composez les numéros suivants : +1 855-859-2056 (appels locaux) et +1 404-537-3406 (appels internationaux) ; composez le code 68961937. Une retransmission du webcast sera également disponible sur www.exelixis.com pendant un an.

A propos du cancer du rein avancé

D'après les statistiques de l'American Cancer Society pour l'année 2017, le cancer du rein fait partie des dix cancers les plus souvent diagnostiqués chez les hommes et les femmes aux États-Unis.⁴ Le RCC à cellule claire est le type de cancer du rein le plus courant chez les adultes.⁵ S'il est détecté au stade précoce, le taux de survie à cinq ans est élevé ; pour les patients atteints d'un RCC localement avancé ou à un stade avancé métastatique, le taux de survie à cinq ans n'est que de 12 %. Aucun traitement n'a encore été identifié.⁶ Environ 30 000 patients aux États-Unis et 68 000 patients dans le monde nécessitent un traitement. Selon les estimations, 14 000 patients aux États-Unis ont besoin chaque année d'un traitement de première ligne pour un cancer avancé du rein.⁷

La majorité des RCC à cellule claire présentent un taux de protéines dites de von Hippel-Lindau bien inférieur à la normale, ce qui conduit à des niveaux plus élevés de MET, AXL et VEGF.^{8,9} Ces protéines favorisent l'angiogénèse (croissance des vaisseaux sanguins), la croissance, l'invasivité et la métastase tumorales.¹⁰⁻¹³ Les récepteurs MET et AXL pourraient favoriser l'activation de voies alternatives provoquant une résistance aux inhibiteurs du récepteur VEGF.^{8,9}

A propos de Cabometyx® (cabozantinib)

CABOMETYX® est la formulation en comprimés du cabozantinib. Il cible les récepteurs MET, AXL et VEGFR-1,-2 et -3. Dans les modèles précliniques, CABOMETYX® (cabozantinib) a permis d'inhiber l'activité de ces récepteurs, impliqués dans le fonctionnement cellulaire normal et les processus pathologiques tels que l'angiogénèse, l'invasivité et les métastases tumorales, et la résistance au médicament. CABOMETYX® est disponible en doses de 20 mg, 40 mg ou 60 mg. La dose recommandée est de 60 mg par voie orale, une fois par jour.

Le 25 avril 2016, la FDA a approuvé CABOMETYX® en comprimés, pour le traitement des patients atteints d'un cancer du rein avancé ayant déjà reçu un traitement anti-angiogénique. En février 2016, Exelixis et Ipsen ont annoncé la signature d'un accord exclusif de licence pour la commercialisation et le

développement du cabozantinib, hors États-Unis, Canada et Japon. Cet accord a été modifié en décembre 2016 pour inclure les droits de commercialisation pour Ipsen au Canada. Le 9 septembre 2016, la Commission européenne a approuvé CABOMETYX[®] en comprimés, dans le traitement du RCC de l'adulte ayant reçu au préalable une thérapie ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) dans l'Union européenne, en Norvège et en Islande.

Le 30 janvier 2017, Exelixis et Takeda Pharmaceutical Company Limited ont annoncé la signature d'un accord de licence exclusif pour la commercialisation et la poursuite du développement clinique du cabozantinib dans toutes les indications futures au Japon, y compris le RCC.

CABOMETYX[®] n'est pas indiqué pour le traitement du cancer avancé du rein non précédemment traité.

Indications : CABOMETYX[®] est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé ayant reçu au préalable une thérapie ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).

Posologie et mode d'administration : La dose recommandée de CABOMETYX[®] est de 60 mg une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé pour le patient ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. La prise en charge des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement peut nécessiter une interruption temporaire du traitement par CABOMETYX[®] et/ou une réduction de la dose. Pour plus d'informations sur la modification de la dose, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit. CABOMETYX[®] est délivré sous administration orale. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans les écraser. Il convient d'informer les patients qu'ils ne doivent rien manger au moins 2 heures avant et jusqu'à 1 heure après la prise de CABOMETYX[®].

Contre-indications : Hypersensibilité à la substance ou à l'un des excipients mentionnés dans les Résumé des Caractéristiques du Produit.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Comme la plupart des effets indésirables surviennent au début du traitement, le médecin doit surveiller le patient attentivement pendant les 8 premières semaines de traitement afin de déterminer si une adaptation de la dose est nécessaire. Les effets indésirables qui généralement surviennent précocement sont : hypocalcémie, hypokaliémie, thrombocytopénie, hypertension, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (SEPP), protéinurie et épisodes gastro-intestinaux (GI) (douleur abdominale, inflammation des muqueuses, constipation, diarrhée et vomissements). Une réduction de la dose et une interruption du traitement liées à un effet indésirable sont survenues respectivement chez 59,8 % et 70 % des patients du groupe traité par le cabozantinib dans l'étude clinique pivot. Deux réductions de doses ont été nécessaires chez 19,3 % des patients. Le délai médian était de 55 jours jusqu'à la première réduction de dose est de 38 jours jusqu'à la première interruption de traitement. Perforations et fistules : Des cas graves de perforations gastro-intestinales (GI) et de fistules, parfois d'issue fatale, ont été observées avec le cabozantinib. Les patients qui souffrent de maladies inflammatoires de l'intestin (par exemple maladie de Crohn, colite ulcéreuse, péritonite, diverticulite ou appendicite), d'une infiltration tumorale du tractus digestif, ou qui présentent des complications d'une chirurgie digestive antérieure (en particulier quand elle est associée à une cicatrisation tardive ou incomplète), doivent être attentivement évalués avant le début d'un traitement par le cabozantinib. Par la suite, ces patients doivent être surveillés attentivement afin de détecter les symptômes éventuels de perforations et de fistules, y compris d'abcès. Une diarrhée persistante ou récurrente pendant le traitement peut être un facteur de risque de fistule anale. Le traitement par le cabozantinib doit être interrompu chez les patients présentant une perforation GI ou une fistule qui ne peut être prise en charge de façon appropriée.

Événements thromboemboliques : Des événements thromboemboliques veineux, dont des embolies pulmonaires, et artériels ont été observés avec le cabozantinib. Le cabozantinib doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque ou ayant des antécédents d'événements thromboemboliques. Le traitement par le cabozantinib doit être arrêté chez les patients qui développent un infarctus aigu du myocarde ou toute autre complication thromboembolique artérielle cliniquement significative.

Hémorragies : Des hémorragies sévères ont été observées avec le cabozantinib. Les patients ayant des antécédents de saignements sévères doivent faire l'objet d'une évaluation minutieuse avant d'initier un traitement par le cabozantinib. Le cabozantinib ne doit pas être administré aux patients qui présentent ou sont à risque de présenter une hémorragie sévère.

Complications de la cicatrisation des plaies : Des cas de complications de la cicatrisation des plaies ont été observés avec le cabozantinib. Dans la mesure du possible, le traitement par le cabozantinib doit être arrêté au moins 28 jours avant une opération chirurgicale programmée, y compris une chirurgie dentaire. Après l'intervention chirurgicale, la décision de reprendre le traitement par le cabozantinib doit être fondée sur l'observation d'une cicatrisation adéquate selon le jugement du clinicien. Le cabozantinib doit être arrêté chez les patients qui présentent des complications de la cicatrisation nécessitant une intervention médicale.

Hypertension : Des cas d'hypertension ont été observés avec le cabozantinib. La tension artérielle doit être correctement contrôlée avant l'instauration du traitement par le cabozantinib. Pendant le traitement par le cabozantinib, tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance tensionnelle et être traités si nécessaire par un traitement antihypertenseur standard. La dose de cabozantinib doit être réduite si l'hypertension persiste malgré le traitement antihypertenseur. Le cabozantinib doit être arrêté en cas d'hypertension sévère et persistante, malgré le traitement antihypertenseur et la réduction de la dose de cabozantinib. En cas de crise hypertensive avérée, le traitement par cabozantinib doit être arrêté.

Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (SEPP) : des cas de syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (SEPP ou syndrome main-pied) ont été observés avec le cabozantinib. Dans les cas de SEPP sévères, il faut envisager l'arrêt du traitement par cabozantinib. Le traitement par cabozantinib pourra être repris à une dose plus faible après résolution du SEPP à un grade 1.

Protéinurie : Des cas de protéinurie ont été observés avec le cabozantinib. Le taux de protéines dans les urines doit être surveillé régulièrement pendant le traitement par cabozantinib. Le traitement par cabozantinib doit être arrêté chez les patients qui développent un syndrome néphrotique.

Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible : Des cas de syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (LEPR), également connu sous le nom de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), ont été observés avec le cabozantinib. Ce syndrome doit être envisagé chez tout patient présentant des symptômes tels que des convulsions, des maux de tête, des troubles visuels, une confusion ou une altération des fonctions mentales. Le traitement par cabozantinib doit être arrêté chez les patients qui présentent un LEPR.

Prolongation de l'intervalle QT

Le cabozantinib doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un antécédent d'allongement de l'intervalle QT, chez les patients prenant des traitements antiarythmiques ou chez les patients ayant des maladies cardiaques préexistantes, une bradycardie ou une anomalie électrolytique. Pendant le traitement par cabozantinib, une surveillance régulière de l'ECG et des électrolytes (calcémie, kaliémie et magnésémie) doit être envisagée.

Interactions : Inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4 : le cabozantinib est un substrat du CYP3A4. L'administration concomitante de cabozantinib et de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a entraîné une augmentation de la concentration plasmatique du cabozantinib. La prudence est requise lorsque le cabozantinib est administré avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4. L'administration concomitante du cabozantinib et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, a entraîné une diminution de la concentration plasmatique du cabozantinib. Il faut donc éviter l'administration chronique de puissants inducteurs du CYP3A4 avec le cabozantinib. Substrats de la P-glycoprotéine : dans un système de dosage bidirectionnel utilisant les cellules MDCK-MDRI, le cabozantinib a été un inhibiteur, mais pas un substrat, des activités de transport de la P-glycoprotéine (P-gp). Il est donc possible que le cabozantinib puisse augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp co-administrés. Il convient donc de mettre en garde les patients quant à la prise de substrats de la P-gp pendant leur traitement par cabozantinib. Inhibiteurs de la MRP2 : l'administration d'inhibiteurs de la MRP2 peut entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de cabozantinib. La prudence est requise lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la MRP2. Agents chélateurs des sels biliaires : les agents chélateurs des sels biliaires peuvent interagir avec le cabozantinib et avoir un effet sur l'absorption (ou la réabsorption), pouvant potentiellement réduire son exposition. La signification clinique de ces interactions potentielles est inconnue. Précautions liées aux excipients : ce médicament ne doit pas être administré chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose.

Grossesse et allaitement : Il convient d'éviter toute grossesse, d'utiliser une méthode efficace de contraception et de ne pas allaiter pendant le traitement par cabozantinib et pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : La prudence est requise.

Effets indésirables :

Les effets indésirables graves les plus fréquents associés au cabozantinib sont : douleurs abdominales (3 %), épanchement pleural (3 %), diarrhée (2 %) et nausées (2 %). Les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus (présentés par au moins 25 % des patients), incluent : diarrhée (74 %), fatigue (56 %), nausées (50 %), diminution de l'appétit (46 %), syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (SEPP) (42 %), hypertension (37 %), vomissements (32 %), perte de poids (31 %) et constipation (25 %). Autres effets indésirables très fréquents : anémie, hypophosphatémie, hypoalbuminémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypokaliémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperbilirubinémie, dysgueusie, maux de tête, vertiges, dysphonie, dyspnée, toux, stomatite, douleurs abdominales, dyspepsie, érythème, sécheresse cutanée, spasmes musculaires, arthralgie, protéinurie, inflammation des muqueuses, élévations de ALT, AST et ALP sériques, élévation de la créatinine, élévation des triglycérides, hyperglycémie, hypoglycémie, lymphopénie, neutropénie, thrombocytopénie, élévation des GGT, élévation de l'amylase, élévation du cholestérol sanguin, élévation de la lipase.

Pour prendre connaissance de l'ensemble des effets indésirables fréquents et rares, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit. Pour plus d'informations, consultez les informations sur le produit régulièrement mises à jour sur le site d'Agence européenne du médicament www.ema.europa.eu

À propos d'Exelixis

Fondée en 1994, [Exelixis, Inc.](http://www.exelixis.com) (Nasdaq : EXEL) est une entreprise biotechnologique spécialisée en oncologie, avec des succès commerciaux, dont l'objectif est d'accélérer la découverte, le développement et la commercialisation de nouveaux médicaments pour des cancers difficiles à traiter. A la suite d'études amont sur des systèmes de modèles génétiques, nous avons établi une plateforme de découverte et de développement de médicaments étendue, sur laquelle nous nous appuyons pour rendre accessible de nouveaux traitements du cancer pour les patients qui les nécessitent. Nous avons découvert nos principales molécules, cabozantinib et cobimetinib, et les avons amenées au développement clinique avant d'établir des partenariats avec des entreprises biopharmaceutiques de premier plan, afin que les patients puissent en disposer au niveau mondial. Avec des revenus croissants résultant de la commercialisation de nos trois produits - Cabometyx®, Cometriq® et Cotellic® -, nous réinvestissons afin de maximiser le potentiel de notre pipeline, que nous avons l'intention de consolider à travers des activités ciblées de Business Development et par la découverte interne de médicaments. Notre objectif est de mettre sur le marché la prochaine génération des médicaments d'Exelixis et d'aider les patients à vivre plus longtemps et dans de meilleures conditions. Pour obtenir davantage d'informations sur Exelixis, veuillez consulter le site www.exelixis.com ou suivre @ExelixisInc sur Twitter.

À propos d'Ipsen

Ipsen est un groupe biopharmaceutique mondial de spécialité focalisé sur l'innovation et la médecine de spécialité. Le groupe développe et commercialise des médicaments innovants dans trois domaines thérapeutiques ciblés – l'oncologie, les neurosciences et les maladies rares. L'engagement d'Ipsen en oncologie est illustré par son portefeuille croissant de thérapies visant à améliorer la vie des patients souffrant de cancers de la prostate, de tumeurs neuroendocrines, de cancers du rein et du pancréas. Ipsen bénéficie également d'une présence significative en santé familiale. Avec un chiffre d'affaires de près de 1,6 milliards d'euros en 2016, Ipsen commercialise plus de 20 médicaments dans plus de 115 pays, avec une présence commerciale directe dans plus de 30 pays. La R&D d'Ipsen est focalisée sur ses plateformes technologiques différenciées et innovantes situées au cœur des clusters mondiaux de la recherche biotechnologique ou en sciences de la vie (Paris-Saclay, France ; Oxford, UK ; Cambridge, US). Le Groupe rassemble environ 5 100 collaborateurs dans le monde. Ipsen est coté à Paris (Euronext: IPN) et aux Etats-Unis à travers un programme d'American Depositary Receipt (ADR: IPSEY) sponsorisé de niveau I. Pour plus d'informations sur Ipsen, consultez www.ipsen.com.

Avertissement

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. À 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. Les risques et incertitudes présentés ne sont pas les seuls auxquels le Groupe doit faire face et le lecteur est invité à prendre connaissance du Document de Référence 2016 du Groupe, disponible sur son site web (www.ipsen.com).

Pour plus d'informations :

Médias

Didier Véron

Senior Vice-Président Affaires Publiques et
Communication
Tél.: +33 (0)1 58 33 51 16
E-mail: didier.veron@ipsen.com

Brigitte Le Guennec

Responsable Communication Externe Groupe
Tél.: +33 (0)1 58 33 51 17
E-mail : brigitte.le.guennec@ipsen.com

Communauté financière

Eugenia Litz

Vice-Présidente Relations Investisseurs
Tél.: +44 (0) 1753 627721
E-mail: eugenia.litz@ipsen.com

Côme de la Tour du Pin

Chargé de Relations Investisseurs
Tél.: +33 (0)1 58 33 53 31
E-mail: come.de.la.tour.du.pin@ipsen.com

Références

1. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration; May 2007.
2. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus Sunitinib as Initial Targeted Therapy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *Am J Clin Oncol*. 2016; 35:591-597.
3. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M., et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study. *Am J Clin Oncol*. 2009; 27:5794-5799.
4. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta: American Cancer Society; 2017.
5. Jonasch, E., Gao, J., Rathmell, W. Renal cell carcinoma. *BMJ*. 2014; 349:g4797.
6. Ko, J., Choueiri, T., et al. First-, second- third-line therapy for mRCC: benchmarks for trial design from the IMDC. *Br J Cancer*. 2014; 110:1917-1922.
7. Decision Resources Report: Renal Cell Carcinoma. October 2014 (internal data on file).
8. Harshman, L., and Choueiri, T. Targeting the hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway in renal cell carcinoma. *Cancer J*. 2013; 19:316-323.
9. Rankin, et al. Direct regulation of GAS6/AXL signaling by HIF promotes renal metastasis through SRC and MET. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111:13373-13378.
10. Zhou, L., Liu, X-D., Sun, M., et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene*. 2016; 35:2687-2697.
11. Koochekpour, et al. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene inhibits hepatocyte growth factor/scatter factor-induced invasion and branching morphogenesis in renal carcinoma cells. *Mol Cell Biol*. 1999; 19:5902-5912.
12. Takahashi, A., Sasaki, H., Kim, S., et al. Markedly increased amounts of messenger RNAs for vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in renal cell carcinoma associated with angiogenesis. *Cancer Res*. 1994; 54:4233-4237.
13. Nakagawa, M., Emoto, A., Hanada, T., Nasu, N., Nomura, Y. Tubulogenesis by microvascular endothelial cells is mediated by vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal cell carcinoma. *Br J Urol*. 1997; 79:681-687.