

## Ipsen annonce 13 posters et 1 présentation orale lors du Symposium sur les Cancers Gastro-intestinaux de l'ASCO

### Ipsen va co-organiser une réunion pour la communauté financière pour discuter des données présentées à l'ASCO-GI 2018

**Paris (France), le 15 janvier 2018** – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) a annoncé aujourd'hui que l'irinotécan liposomal pour injection (Onivyde<sup>®</sup>), le cabozantinib (Cabometyx<sup>®</sup>), le lanréotide (Somatuline<sup>®</sup> Autogel<sup>®</sup> / Depot<sup>®</sup>), et le télotristat éthyl (Xermelo<sup>®</sup>) feront l'objet de 11 posters, auxquels s'ajouteront 2 posters traitant des patients atteints de tumeurs neuroendocrines, lors du Symposium 2018 sur les Cancers Gastro-intestinaux (ASCO-GI) de l'*American Society of Clinical Oncology*, qui se tiendra du 18 au 20 janvier 2018 à San Francisco (CA, Etats-Unis). **Le cabozantinib (Cabometyx<sup>®</sup>) fera également l'objet d'une présentation orale :**

**Présentation orale B** - CANCERS DU PANCRÉAS, DE L'INTESTIN GRÊLE ET DES VOIES HÉPATOBLIAIRES Vendredi 19 janvier : 14h15 - 15h45 (Pacific Time)

- Abstract 207 :  
Cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior sorafenib: results from the randomized phase 3 CELESTIAL trial.  
Auteur principal : Ghassan Abou-Alfa, MD

« Avec 14 posters portant sur des résultats cliniques dans le cancer du pancréas, le carcinome hépato-cellulaire avancé, les tumeurs neuroendocrines et le syndrome carcinoïde, Ipsen connaîtra une forte présence en oncologie lors de l'ASCO-GI 2018. Avec notre partenaire Exelixis, nous attendons avec impatience que les résultats de CELESTIAL, l'étude pivotale de phase 3 évaluant le cabozantinib chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé précédemment traité, soient partagés pour la première fois avec la communauté médicale, le 19 janvier », a déclaré **Alexandre Lebeaut, MD, Vice-Président exécutif, R&D et Chief Scientific Officer d'Ipsen.**

**Le nal-IRI / irinotécan liposomal pour injection (Onivyde®) fera l'objet de 7 abstracts/posters lors de 2 sessions de présentations de posters :**

**Présentation de poster Session B - CANCERS DU PANCRÉAS, DE L'INTESTIN GRÊLE ET DES VOIES HÉPATOBILIAIRES**

Présentation de poster, le vendredi 19 janvier : 11h30 - 13h et 17h30 - 18h30 (Pacific Time)

- TABLEAU F20 - (Abstract 335)  
Deposition characteristics and resulting DNA damage patterns of liposomal irinotecan (nal-IRI) in pancreatic cancer xenografts.  
Auteur principal : Shannon Leonard
- TABLEAU H16 - (Abstract 379)  
Subgroup analysis by baseline pain intensity (BPI) and analgesic use (BAU) in NAPOLI-1: A phase III study of liposomal irinotecan (nal IRI)±5-fluorouracil/ leucovorin (5-FU/LV) in patients (pts) with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) previously treated with gemcitabine-based therapy.  
Auteur principal : Teresa Macarulla, MD, PhD
- TABLEAU J2 - (Abstract 388)  
Dose modifications of liposomal irinotecan (nal-IRI) + 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) in NAPOLI-1: Impact on efficacy.  
Auteur principal : Andrea Wang-Gillam, MD, PhD
- TABLEAU K3 - (Abstract 410)  
Subgroup analysis by baseline (BL) weight-associated parameters: A phase III study of liposomal irinotecan (nal IRI)±5 fluorouracil/leucovorin (5 FU/LV) in patients (pts) with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) previously treated with gemcitabine-based (gem) therapy.  
Auteur principal : Teresa Macarulla, MD, PhD
- TABLEAU M6 - (Abstract 459)  
Nomogram for predicting overall survival (OS) in patients (pts) treated with liposomal irinotecan (nal-IRI) ± 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) previously treated with gemcitabine-based therapy in NAPOLI-1.  
Auteur principal : Andrea Wang-Gillam, MD, PhD
- TABLEAU M7 - (Abstract 460)  
Subgroup analysis by measurable metastatic lesion (ML) number and selected lesion

locations (LL) at baseline (BL) in NAPOLI 1: A phase III study of liposomal irinotecan (nal IRI)±5 fluorouracil/leucovorin (5 FU/LV) in patients (pts) with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) previously treated with gemcitabine-based therapy.

Auteur principal : Jens Siveke, Prof. Dr. med.

### **Présentation de poster Session C - CANCERS DU COLON, DU RECTUM ET DE L'ANUS**

Présentation de poster, le samedi 20 janvier : 7h - 7h55 et 11h30 - 13h (Pacific Time)

- TABLEAU G24 - (Abstract 711)

Influence of liposomal irinotecan (nal-IRI) and non-liposomal irinotecan, alone and in combination, on tumor growth and angiogenesis in colorectal cancer (CRC) models.

Auteur principal : Annette Larsen, DVM, PhD

### **Le cabozantinib (Cabometyx®) fera l'objet de 2 présentations :**

**Présentation orale Session B - CANCERS DU PANCRÉAS, DE L'INTESTIN GRÊLE ET DES VOIES HÉPATOBIILIAIRES** Vendredi 19 janvier : 14h15 - 15h45 (Pacific Time)

- Abstract 207 :  
Cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior sorafenib: results from the randomized phase 3 CELESTIAL trial.  
Auteur principal : Ghassan Abou-Alfa, MD

**Présentation de poster Session B - CANCERS DU PANCRÉAS, DE L'INTESTIN GRÊLE ET DES VOIES HÉPATOBIILIAIRES** Vendredi 19 janvier : 11h30 - 13h et 17h30 - 18h30 (Pacific Time)

- TABLEAU A4 - (Abstract 207)  
Cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior sorafenib: results from the randomized phase 3 CELESTIAL trial.  
Auteur principal : Ghassan Abou-Alfa, MD

### **Le lanréotide (Somatuline® Autogel® / Depot®) fera l'objet d'une présentation de poster :**

**Présentation de poster Session B - CANCERS DU PANCRÉAS, DE L'INTESTIN GRÊLE ET DES VOIES HÉPATOBIILIAIRES**

Présentation de poster, le vendredi 19 janvier : 11h30 - 13h et 17h30 - 18h30 (Pacific Time)

- TABLEAU G8 - (Abstract 347)  
Lanreotide for the prolonged control of carcinoid syndrome (CS) in somatostatin analog (SSA)-naïve or experienced patients.  
Auteur principal : Edward Wolin, MD

**La recherche clinique sur les tumeurs neuroendocrines fera l'objet de présentations lors d'une session de présentations de poster :**

**Présentation de poster Session B - CANCERS DU PANCRÉAS, DE L'INTESTIN GRÊLE ET DES VOIES HÉPATOBIILIAIRES Vendredi 19 janvier : 11h30 - 13h et 17h30 - 18h30 (Pacific Time)**

- TABLEAU G20 - (Abstract 359)  
Living with neuroendocrine tumors: Assessing quality of life (QoL) through a mobile application.  
Auteur principal : Jared Adams, MD, PhD
- TABLEAU E8 - (Abstract 299)  
Physical, emotional, and informational challenges of patients living with neuroendocrine tumors in the United States: Understanding their unmet needs.  
Auteur principal : Grace Goldstein

**Le télotristat éthyl (Xermelo®) fera l'objet d'une présentation de poster**

**Présentation de poster Session B - CANCERS DU PANCRÉAS, DE L'INTESTIN GRÊLE ET DES VOIES HÉPATOBIILIAIRES Vendredi 19 janvier : 11h30 - 13h et 17h30 - 18h30 (Pacific Time)**

- TABLEAU J9 - (Abstract 395)  
Time to sustained improvement in bowel movement frequency with telotristat ethyl: Analysis of the phase III TELECAST study.  
Auteur principal : Joseph Dillon

Nota bene : Les indications autorisées pour les produits peuvent varier d'un pays à l'autre et toutes les indications ne sont pas disponibles dans tous les pays. Les profils de tolérance et d'efficacité des produits ne peuvent pas encore être établis hors des indications autorisées.

**À PROPOS D'ONIVYDE®**

ONIVYDE® est une formulation encapsulée de l'irinotécan. Cette forme liposomale à circulation longue est destinée à augmenter la durée d'exposition de la tumeur à l'irinotécan et au SN-38, son métabolite actif.

Le 3 avril 2017, Ipsen a finalisé l'acquisition d'ONIVYDE® (irinotécan liposomal pour injection) de Merrimack Pharmaceuticals indiqué en association avec le fluorouracile et la leucovorine, dans le traitement de patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique, dont la maladie a progressé après un traitement comportant la gemcitabine. Ipsen a obtenu les droits exclusifs de commercialisation pour les indications actuelles et futures d'ONIVYDE® aux États-Unis, ainsi que les accords de licence en vigueur avec Shire pour la commercialisation hors États-Unis et avec PharmaEngine à Taïwan.

ONIVYDE® est approuvé par les autorités réglementaires américaines (FDA) en association avec le fluorouracile et la leucovorine dans le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome métastatique du pancréas dont la maladie a progressé après un traitement comportant la gemcitabine. Veuillez consulter la notice complète incluant la mise en garde à l'adresse suivante : [www.ONIVYDE.com](http://www.ONIVYDE.com).

### **INDICATION - Etats-Unis**

ONIVYDE® (irinotécan liposomal pour injection) est indiqué, en association avec le fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV), dans le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome métastatique du pancréas dont la maladie a progressé après un traitement comportant la gemcitabine. Limites d'utilisation : ONIVYDE® n'est pas indiqué en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome métastatique du pancréas.

### **INFORMATIONS DE SÉCURITÉ IMPORTANTES - Etats-Unis**

#### **MISE EN GARDE (BOXED WARNING) : NEUTROPÉNIE SÉVÈRE et DIARRHÉE SÉVÈRE**

Un sepsis neutropénique d'issue fatale se manifeste chez 0,8 % des patients traités avec ONIVYDE®. On observe une neutropénie fébrile sévère ou engageant le pronostic vital ou encore un sepsis dans 3 % des cas, et une neutropénie sévère ou engageant le pronostic vital dans 20 % des cas de patients recevant un traitement d'ONIVYDE® en association avec le fluorouracile (5-FU) et à la leucovorine (LV). S'abstenir de tout cycle de traitement par ONIVYDE® en présence d'un nombre absolu de neutrophiles inférieur à 1 500/mm<sup>3</sup> ou d'une neutropénie fébrile. Surveiller périodiquement la numération formule sanguine au cours du traitement.

Des cas de diarrhée sévère ont été observés chez 13 % des patients traités avec ONIVYDE® en association avec 5-FU/LV. Ne jamais administrer ONIVYDE® chez les patients présentant une occlusion intestinale. S'abstenir de tout cycle de traitement par ONIVYDE® en cas de diarrhée de grade 2 à 4.

### **CONTRE-INDICATIONS - Etats-Unis**

ONIVYDE® est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité sévère à l'ONIVYDE® ou à l'irinotécan HCl.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI - Etats-Unis**

#### **Neutropénie sévère**

ONIVYDE® peut entraîner une neutropénie sévère ou engageant le pronostic vital et un sepsis neutropénique d'issue fatale. Dans une étude clinique, l'incidence du sepsis neutropénique d'issue fatale a été observée chez 0,8 % chez les patients recevant ONIVYDE®, soit 1/117 patients du groupe traité par ONIVYDE®/5-FU/LV et 1/147 patients du groupe traité en monothérapie. La survenue d'une neutropénie sévère ou engageant le pronostic vital a été observée chez 20 % des patients recevant ONIVYDE®/5-FU/LV contre 2 % des patients traités par 5-FU/LV. Concernant le sepsis neutropénique et la neutropénie fébrile de grades 3 et 4, ils se manifestent chez 3 % des patients sous traitement par ONIVYDE®/5-FU/LV, alors qu'aucun événement n'a été constaté chez les patients traités par 5-FU/LV.

Au cours d'un traitement par ONIVYDE®/5-FU/LV, l'incidence d'une neutropénie de grades 3 et 4 est accrue chez les sujets de type asiatique (18/33 [55 %]) comparativement à ceux de type caucasien (13/73 [18 %]). Une neutropénie fébrile et un sepsis neutropénique ont été observés chez 6 % des patients asiatiques contre 1 % des patients caucasiens.

### **Diarrhée sévère**

ONIVYDE® peut entraîner une diarrhée sévère ou engageant le pronostic vital. Ne jamais administrer ONIVYDE® chez les patients présentant une occlusion intestinale. Une diarrhée tardive (survenue > 24 heures après chimiothérapie) et une diarrhée précoce (survenue ≤ 24 heures après chimiothérapie, parfois accompagnée d'autres symptômes liés à une réaction cholinergique), sévère ou engageant le pronostic vital, ont été constatées. Un même patient peut présenter ces deux types de diarrhée.

D'après les résultats d'une étude clinique, on constate une diarrhée de grades 3 et 4 chez 13 % des patients recevant l'association ONIVYDE®/5-FU/LV contre 4 % des patients traités par 5-FU/LV. Une diarrhée tardive de grade 3 / 4 a été observée chez 9 % des patients traités par ONIVYDE®/5-FU/LV contre 4 % des patients recevant du 5-FU/LV ; les incidences relatives à la diarrhée précoce étaient de 3 % mais aucune de grade 3 / 4, respectivement. Chez les patients traités par ONIVYDE®/5-FU/LV, 34 % d'entre eux avec une diarrhée tardive ont reçu un traitement par l'opéramide, et 26 % des patients avec une diarrhée précoce ont reçu de l'atropine.

### **Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)**

L'irinotécan HCl peut entraîner une PID sévère et mortelle. Le traitement par ONIVYDE® doit être immédiatement interrompu en cas d'apparition d'une dyspnée, de dyspnée évolutive, de toux et de fièvre. Arrêter tout traitement par ONIVYDE® chez les patients pour lesquels le diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse a été confirmé.

### **Réactions d'hypersensibilité sévères**

L'irinotécan HCl peut entraîner des réactions d'hypersensibilité sévères, dont des réactions anaphylactiques. Arrêter définitivement tout traitement par ONIVYDE® chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité sévère.

### **Toxicité embryonnaire et fœtale**

En raison des données chez l'animal avec l'irinotécan HCl et du mécanisme d'action d'ONIVYDE®, ONIVYDE® présente un risque de toxicité fœtale, lorsque celui-ci est administré chez la femme enceinte. Il convient d'informer les femmes enceintes du risque potentiel sur le fœtus. Il convient d'informer les femmes en âge de procréer qu'elles doivent recevoir une méthode de contraception efficace au cours du traitement par ONIVYDE®, et pendant 1 mois après l'arrêt du traitement.

### **EFFETS INDÉSIRABLES - Etats-Unis**

- Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) rapportés avec l'administration d'ONIVYDE®/5-FU/LV avec une incidence ≥ 5 % tout grade confondu et ceux constatés après un traitement par 5-FU/LV ont été, respectivement : diarrhée (tout grade 59 %, 26 % ; sévère 13 %, 4 %), diarrhée précoce [tout grade 30 %, 15 % ; sévère 3 %, 0 %], diarrhée tardive [tout grade 43 %, 17 % ; sévère 9 %, 4 %], fatigue/asthénie (tout grade 56 %, 43 % ; sévère 21 %, 10 %), vomissements (tout grade 52 %, 26 % ; sévère 11 %, 3 %), nausées (tout grade 51 %, 34 % ; sévère 8 %, 4 %), perte d'appétit (tout grade 44 %, 32 % ; sévère 4 %, 2 %), stomatite (tout grade 32 %, 12 % ; sévère 4 %, 1 %), pyrexie (tout grade 23 %, 11 % ; sévère 2 %, 1 %).

- Les effets indésirables les moins fréquents (< 20 %) après administration d'ONIVYDE®/5-FU/LV rapportant des effets de grade 3 / 4 avec une incidence  $\geq$  2 % de toxicité de grade 3 / 4 versus ceux recevant un traitement par 5-FU/LV ont été, respectivement : sepsis (3 %, 1 %), neutropénie fébrile / sepsis neutropénique (3 %, 0 %), gastroentérite (3 %, 0 %), infection liée à un cathéter par voie intraveineuse (3 %, 0 %), perte de poids (2 %, 0 %) et déshydratation (4 %, 2 %).
- Les anomalies d'analyses biologiques de laboratoire observées après administration d'ONIVYDE®/5-FU/LV avec une incidence  $\geq$  5 % et celles constatées après traitement par 5-FU/LV ont été respectivement : anémie (tout grade 97 %, 86 % ; sévère 6 %, 5 %), lymphopénie (tout grade 81 %, 75 % ; sévère 27 %, 17 %), neutropénie (tout grade 52 %, 6 % ; sévère 20 %, 2 %), thrombocytopénie (tout grade 41 %, 33 % ; sévère 2 %, 0 %), augmentation du taux d'alanine aminotransférase (tout grade 51 %, 37 % ; sévère 6 %, 1 %), hypoalbuminémie (tout grade 43 %, 30 % ; sévère 2 %, 0 %), hypomagnésémie (tout grade 35 %, 21 % ; sévère 0 %, 0 %), hypokaliémie (tout grade 32 %, 19 % ; sévère 2 %, 2 %), hypocalcémie (tout grade 32 %, 20 % ; sévère 1 %, 0 %), hypophosphatémie (tout grade 29 %, 18 % ; sévère 4 %, 1 %), hyponatrémie (tout grade 27 %, 12 % ; sévère 5 %, 3 %), augmentation du taux de créatinine (tout grade 18 %, 13 % ; sévère 0 %, 0 %).
- ONIVYDE® peut entraîner des symptômes cholinergiques tels qu'une rhinite, une hypersialorrhée, des bouffées congestives, une bradycardie, un myosis, un larmoiement, une diaphorèse et un hyperpéristaltisme intestinal associé à des crampes abdominales et à une diarrhée précoce. Les symptômes cholinergiques de grade 1 / 2, autres que la diarrhée précoce, sont survenus chez 12 patients traités par ONIVYDE® (4,5 %).
- Des réactions en cours de perfusion, se caractérisant par un érythème, une urticaire, un œdème périorbitaire ou un prurit et apparaissant dès le premier jour d'administration d'ONIVYDE®, ont été rapportées chez 3 % des patients recevant ONIVYDE® ou ONIVYDE®/5-FU/LV.
- Les effets indésirables graves les plus fréquents ( $\geq$  2 %) après administration d'ONIVYDE® sont les diarrhées, les vomissements, la neutropénie fébrile, ou le sepsis neutropénique, les nausées, la pyrexie, le sepsis, la déshydratation, le choc septique, la pneumonie, l'insuffisance rénale aiguë et la thrombocytopénie.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Etats-Unis**

Il est recommandé de ne pas utiliser, autant que possible, des inducteurs de l'enzyme CYP3A4 et de substituer tout traitement concomitant par des thérapies n'ayant aucune action sur l'expression des enzymes, au moins 2 semaines avant d'administrer ONIVYDE®. Il est conseillé de ne pas utiliser des inhibiteurs du CYP3A4 ou de l'UGT1A1, autant que possible, et de cesser toute association avec des inhibiteurs du CYP3A4 au moins 1 semaine avant le début du traitement.

## **UTILISATION CHEZ LES POPULATIONS PARTICULIÈRES - Etats-Unis**

### **Grossesse et femme en âge de procréer**

Il convient d'informer les femmes enceintes du risque potentiel sur le fœtus. Les hommes dont les partenaires sont des femmes en âge de procréer doivent faire usage d'une méthode de contraception efficace au cours du traitement par ONIVYDE®, et pendant 4 mois après l'arrêt du traitement.

## **Allaitement**

Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement et dans le mois suivant la dernière administration d'ONIVYDE®.

## **Pédiatrie**

L'innocuité et l'efficacité d'ONIVYDE® n'ont pas été établies chez les nourrissons et les enfants.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION - Etats-Unis**

La dose recommandée d'ONIVYDE® est de 70 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de 90 minutes toutes les 2 semaines, administrée avant LV et 5-FU. Les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1\*28 peuvent recevoir une dose d'ONIVYDE® de 50 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de 90 minutes, dès le début du traitement. Il n'existe aucune recommandation spécifique concernant la dose d'ONIVYDE® pour les patients présentant un taux de bilirubine sérique supérieur à la limite normale. Il convient de prescrire un corticostéroïde et un antiémétique au moins 30 minutes avant la perfusion d'ONIVYDE®. Il convient d'arrêter le traitement par ONIVYDE® en présence d'effets indésirables de grade 3 / 4. La perfusion d'ONIVYDE® peut se poursuivre avec une dose réduite une fois les effets indésirables ≤ grade 1. Il convient d'arrêter tout traitement par ONIVYDE® chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité sévère, ainsi que chez ceux souffrant d'une PID.

ONIVYDE® ne doit pas être substitué à d'autres médicaments contenant de l'irinotécan HCl.

**Veillez consulter les [Informations complètes relatives à la prescription](#) d'ONIVYDE® HCl aux Etats-Unis.**

## **À PROPOS DE CABOMETYX®**

Comprimés pelliculés de Cabometyx 20 mg, 40 mg et 60 mg

Principe actif : cabozantinib (S)-malate 20 mg, 40 mg et 60 mg

Autres composants : lactose

**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 et 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, thrombocytopenie, 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](http://www.ema.europa.eu)

### **À PROPOS DE SOMATULINE®**

Le principe actif de Somatuline® Autogel® / Depot®, le lanréotide, est un analogue de la somatostatine qui inhibe la sécrétion de l'hormone de croissance et de certaines hormones sécrétées par le système digestif.

Les principales indications de Somatuline® et de Somatuline® Autogel® sont :

- Traitement de l'acromégalie lorsque les taux circulants d'hormone de croissance et du facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 ne sont pas normalisés après chirurgie et/ou radiothérapie ou chez les patients n'ayant pas d'autre choix que le traitement médical.
- Traitement des symptômes associés au syndrome carcinoïde chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines (TNE) (sauf aux États-Unis).
- Traitement anti-prolifératif des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP).

### **INFORMATIONS DE SÉCURITÉ IMPORTANTES - Etats-Unis**

#### **Contre-indications :**

Somatuline® est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au lanréotide. Des réactions allergiques (notamment œdème de Quincke et anaphylaxie) ont été signalées après l'administration de lanréotide.

#### **Mises en garde et précautions d'emploi :**

- Cholélithiase et boue biliaire : Somatuline® peut réduire la motilité de la vésicule biliaire et contribuer à la formation de calculs biliaires. Une surveillance périodique peut être nécessaire.
- Hypoglycémie et hyperglycémie : Des études pharmacologiques montrent que Somatuline®, comme la somatostatine et d'autres analogues de la somatostatine, inhibe la sécrétion d'insuline et de glucagon. Il convient de surveiller les taux de glycémie à l'instauration du traitement par Somatuline® ou en cas de changement de dose, et le traitement antidiabétique doit être ajusté en conséquence.
- Anomalies cardiaques : Somatuline® peut ralentir la fréquence cardiaque. Chez 81 patients ayant une fréquence cardiaque à la situation de référence supérieure ou égale à 60 battements par minute (bpm) traités par Somatuline® DEPOT dans l'étude pivotale sur les TNE-GEP, l'incidence de la fréquence cardiaque inférieure à 60 bpm était de 23 % (19/81) avec Somatuline® contre 16 % (15/94) avec le placebo ; 10 patients (12 %) ont présenté des fréquences cardiaques inférieures à 60 bpm lors de plusieurs visites. L'incidence des épisodes documentés de fréquence cardiaque inférieure à 50 bpm,

ainsi que l'incidence de bradycardie signalée comme effet indésirable, était de 1 % dans chaque groupe de traitement. Une prise en charge médicale appropriée doit être mise en place chez les patients développant une bradycardie symptomatique.

Chez les patients sans maladie cardiaque sous-jacente, Somatuline® peut provoquer un ralentissement de la fréquence cardiaque sans nécessairement atteindre le seuil de la bradycardie. Chez les patients souffrant de troubles cardiaques avant le traitement, une bradycardie sinusale peut survenir. Des précautions doivent être prises lors de l'instauration du traitement chez des patients atteints de bradycardie.

- Interactions médicamenteuses : Les effets pharmacologiques gastro-intestinaux de Somatuline® peuvent diminuer l'absorption intestinale de médicaments concomitants. L'administration concomitante de Somatuline® Depot peut diminuer la biodisponibilité relative de la cyclosporine et peut nécessiter l'ajustement de la dose de cyclosporine pour maintenir les niveaux thérapeutiques.

#### **Effets indésirables :**

Dans l'étude pivotale sur les TNE-GEP, les effets indésirables les plus fréquents (incidence supérieure à 10 % et plus fréquents qu'avec le placebo) chez les patients traités par Somatuline® DEPOT par rapport au placebo ont été : douleurs abdominales (34 % versus 24 %), douleurs musculosquelettiques (19 % versus 13 %), vomissements (19 % versus 9 %), maux de tête (16 % versus 11 %), réactions au site d'injection (15 % versus 7 %), hyperglycémie (14 % versus 5 %), hypertension (14 % versus 5 %) et cholélithiase (14 % versus 7 %).

Vous pouvez également signaler tout effet indésirable suspecté à la FDA au 1-800-FDA-1088 ou sur [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

Pour consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de Somatuline®, cliquez [ici](#).

#### **À PROPOS DE XERMELO® (TÉLOTRISTAT ÉTHYL)**

Xermelo® est un nouvel inhibiteur de l'enzyme tryptophane hydroxylase (TPH), administré par voie orale. De par l'inhibition de l'enzyme TPH, étape limitante de la synthèse de la sérotonine, le composé a été conçu pour réduire la production de sérotonine dans les tumeurs neuroendocrines.

Le 22 octobre 2014, Ipsen et Lexicon ont annoncé la signature d'un accord exclusif de licence par lequel Ipsen commercialisera Xermelo® (télotristat éthyl) sur tous les territoires, hors États-Unis et Japon, pays dans lesquels Lexicon conserve ses droits. Le 28 février 2017, Lexicon a reçu des autorités réglementaires américaines (FDA, Food and Drug Administration) l'autorisation de mise sur le marché pour Xermelo® comme premier et unique traitement administré par voie orale autorisé par la FDA chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines métastatiques souffrant d'une diarrhée associée à un syndrome carcinoïde, en association avec un analogue de la somatostatine (ASS) chez les patients insuffisamment contrôlés par ASS.

#### **Informations générales concernant la sécurité d'emploi de Xermelo®**

Dans les essais cliniques, plus de 230 patients atteints de syndrome carcinoïde ont été traités par Xermelo®. Les analyses de sécurité d'emploi contre placebo sont basées sur les données cumulées des périodes en double-aveugle contre placebo de 12 semaines au cours des 2 études de phase 3. Dans cet ensemble de données de sécurité, 71 patients ont reçu un placebo et 70 patients ont reçu Xermelo® 250 mg trois fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par télotristat éthyl étaient

des douleurs abdominales (26%), une augmentation de la gamma-glutamyl transférase (11%) et la fatigue (10%). Ils étaient généralement d'intensité légère ou modérée. L'effet indésirable conduisant le plus fréquemment à l'arrêt du traitement par télotristat éthyl était la douleur abdominale chez 7,1% des patients (5/70).

### **A propos de la conférence investisseurs**

Ipsen et son partenaire Exelixis organisent une conférence conjointe à l'attention de la communauté financière afin de communiquer sur les données présentées au Symposium 2018 sur les Cancers Gastro-intestinaux de l'ASCO - GI. Ce webcast aura lieu après la fin des sessions de présentation de l'ASCO-GI, le vendredi 19 janvier 2018 à 18h30 (Pacific Time). Pendant la conférence, les managements d'Ipsen et d'Exelixis, ainsi qu'un invité d'honneur, le Dr. Katie Kelley de l'UCSF, présenteront et analyseront les données cliniques du CELESTIAL exposés plus tôt dans la journée lors du symposium. Ipsen a précédemment annoncé que les résultats de l'étude CELESTIAL seraient partagés pour la première fois avec la communauté médicale à l'ASCO - GI. CELESTIAL est une étude randomisée, en double aveugle contre placebo évaluant le cabozantinib chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé, précédemment traité par sorafénib. Pour accéder au lien du webcast, connectez-vous sur le site [www.exelixis.com](http://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. Alternativement, veuillez composer le +1 (855)-793-2457 (appels locaux) ou le +1 (631)-485-4921 (appels internationaux) et utiliser le code 2478857 pour y accéder par téléphone. Une retransmission du webcast sera également disponible sur le site [www.exelixis.com](http://www.exelixis.com) pendant un an. Une retransmission par téléphone sera disponible jusqu'au 26 janvier 2018 à 23h59 EST. 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 2478857.

### **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 États-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](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. 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.ipсен.com](http://www.ipсен.com)).

**Pour plus d'informations :**

**Médias**

**Ian Weatherhead**

Vice-Président, Communication Externe Groupe

Tél.: +44 (0) 7584230549

E-mail: [ian.weatherhead@ipsen.com](mailto:ian.weatherhead@ipsen.com)

**Brigitte Le Guennec**

Responsable Senior, Communication Externe Monde

Tél.: +33 (0)1 58 33 51 17

E-mail : [brigitte.le.guennec@ipsen.com](mailto:brigitte.le.guennec@ipsen.com)

**Communauté financière**

**Eugenia Litz**

Vice-Présidente Relations Investisseurs

Tél.: +44 (0) 1753 627721

E-mail: [eugenia.litz@ipsen.com](mailto: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](mailto:come.de.la.tour.du.pin@ipsen.com)