

Ipsen et Exelixis annoncent les résultats de l'étude de phase 3 avec le cabozantinib démontrant un bénéfice significatif en termes de survie globale chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire avancé précédemment traité

Les résultats de l'étude pivot de phase 3 CELESTIAL, notamment des analyses supplémentaires de sous-groupes, feront l'objet d'une présentation orale le vendredi 19 janvier lors du Symposium 2018 de l'American Society of Clinical Oncology sur les cancers gastro-intestinaux (ASCO GI)

En accord et en collaboration avec son partenaire Exelixis, Ipsen prévoit de déposer au premier semestre 2018 une demande d'extension de l'autorisation de mise sur le marché initiale auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et des autres agences réglementaires pertinentes

Paris (France), le 16 janvier 2018 – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) et Exelixis, Inc. (NASDAQ : EXEL) ont annoncé aujourd'hui les résultats détaillés de l'étude pivot de phase 3 CELESTIAL chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (HCC) avancé précédemment traité. Ils seront présentés lors d'une session orale « late-breaking » dans le cadre du Symposium 2018 de l'ASCO-GI qui se tiendra à San Francisco du 18 au 20 janvier 2018. Dans l'étude CELESTIAL, le cabozantinib a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie globale (OS) et cliniquement pertinente, par rapport au placebo, critère d'évaluation principal, lors de la deuxième analyse intermédiaire prévue (valeur p critique prédéfinie $\leq 0,021$) pour la population de patients en seconde et troisième lignes de traitement inclus dans l'étude. L'OS médiane était de 10,2 mois avec le cabozantinib contre 8,0 mois avec le placebo (HR 0,76, IC 95 % 0,63-0,92 ; $p=0,0049$). La survie sans progression (PFS) médiane avait plus que doublé, atteignant 5,2 mois avec le cabozantinib et 1,9 mois avec le placebo (HR 0,44, IC 95 % 0,36-0,52 ; $p<0,0001$). Les taux de réponse objective selon RECIST 1.1 étaient de 4 % avec le cabozantinib et de 0,4 % avec le placebo ($p=0,0086$). Un contrôle de la maladie (réponse partielle ou maladie stable) a été obtenu chez 64 % des patients du groupe cabozantinib contre 33 % dans le groupe placebo.

Dans une analyse d'un sous-groupe de patients dont le HCC avancé avait été précédemment traité uniquement par sorafénib (70 % des patients de l'étude), l'OS médiane était de 11,3 mois avec le cabozantinib contre 7,2 mois avec le placebo (HR 0,70, IC 95 % 0,55-0,88). La PFS médiane dans ce sous-groupe était de 5,5 mois avec le cabozantinib contre 1,9 mois avec le placebo (HR 0,40, IC 95 % 0,32-0,50). Le profil de tolérance a été consistant avec celui connu pour le cabozantinib.

Le Docteur Ghassan K. Abou-Alfa, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York et investigateur principal de l'étude CELESTIAL, présentera le vendredi 19 janvier 2018 à partir de 14h15 (PT) les résultats détaillés, notamment les analyses de l'OS et de la PFS dans différents sous-groupes de patients, lors de la session B de présentation orale des abstracts : Cancers du pancréas, de l'intestin grêle et des voies hépatobiliaires.

*« Le pronostic des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé est souvent peu favorable et les options thérapeutiques après une première thérapie systémique sont limitées », a déclaré le **Dr Abou-Alfa**. « Les améliorations cliniquement significatives de la survie globale et de la survie sans progression obtenues dans l'étude CELESTIAL montrent que, s'il est autorisé, le cabozantinib pourrait devenir une nouvelle option thérapeutique majeure pour ces patients. »*

*« Nous nous réjouissons du bénéfice potentiel que le cabozantinib peut apporter aux patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé précédemment traité », a déclaré le **Docteur Gisela Schwab, Présidente, Développement produit et affaires médicales et Chief Medical Officer, Exelixis**. « Compte tenu de la prévalence mondiale du carcinome hépatocellulaire avancé, il est urgent de proposer de nouvelles options thérapeutiques à cette population de patients. Nous espérons déposer au cours du premier trimestre 2018 une demande d'indication supplémentaire pour le cabozantinib auprès des autorités réglementaires américaines (FDA) et poursuivre ainsi notre mission, d'aider les patients cancéreux à se rétablir et à vivre plus longtemps. »*

Le Docteur Alexandre Lebeaut, Vice-Président exécutif, R&D, Chief Scientific Officer, Ipsen, a déclaré : *« Les patients, pour lesquels le diagnostic d'un carcinome hépatocellulaire avancé a été établi, ont un besoin urgent de nouvelles options thérapeutiques. Les résultats positifs de l'étude de phase 3 CELESTIAL sont encourageants tant pour les médecins que pour les patients. Nous comptons déposer au cours du premier semestre 2018 auprès de l'EMA, et des autres agences réglementaires pertinentes, une demande de variation de l'autorisation de mise sur le marché initiale. »*

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ($\geq 10\%$) dans le groupe cabozantinib, par rapport au groupe placebo, ont été l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (17 % contre 0 %), l'hypertension (16 % contre 2 %), l'élévation de l'aspartate aminotransférase (12 % contre 7 %), la fatigue (10 % contre 4 %) et la diarrhée (10 % contre 2 %). Les effets indésirables de grade 5 liés au traitement ont concerné six patients dans le groupe cabozantinib (insuffisance hépatique, fistule œsophagobronchique, thrombose de la veine porte, hémorragie des voies digestives supérieures, embolie pulmonaire et syndrome hépatorénal) et un patient dans le groupe placebo (insuffisance hépatique). 16 % des patients dans le groupe cabozantinib et 3 % des patients dans le groupe placebo ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables liés au traitement.

Webcast destiné à la communauté financière

Ipsen et son partenaire Exelixis organiseront une conférence en direct destinée à la communauté financière sur les données présentées lors du Symposium 2018 de l'*American Society of Clinical Oncology* sur les Cancers gastrointestinaux (ASCO-GI). Ce webcast se déroulera après la clôture des présentations de l'ASCO-GI le vendredi 19 janvier 2018 à partir de 21h30 EST/18h30 PST (heure locale de San Francisco). Au cours de cette conférence, les directions d'Exelixis et d'Ipsen, ainsi qu'un invité, présenteront et expliqueront les données cliniques sur le cabozantinib présentées plus tôt dans la journée dans le cadre du Symposium. Ipsen a déjà annoncé que des résultats détaillés de l'étude CELESTIAL feraient l'objet d'une présentation orale « late-breaking » lors de

l'ASCO-GI. CELESTIAL est une étude randomisée, en double aveugle contre placebo avec le cabozantinib chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire avancé, précédemment traités par sorafénib.

Pour suivre ce webcast, connectez vous à www.exelixis.com et ouvrez la page News & Events/Event Calendar dans la rubrique Investors & Media. Veuillez vous connecter au site Web de la société au moins 15 minutes avant la présentation pour avoir le temps de télécharger tout logiciel nécessaire pour suivre le webcast. Vous pouvez également appeler le numéro +1 855-793-2457 (national) ou +1 631-485-4921 (international) et donner le mot de passe 2478857 pour suivre le webcast par téléphone. Une réécoute du webcast sera archivée sur www.exelixis.com pendant un an. Une réécoute téléphonique sera également disponible jusqu'au 26 janvier 2018 à 23h59 EST. Pour accéder à la réécoute téléphonique, composez les numéros suivants : +1 855-859-2056 (national) et +1 404-537-3406 (international) ; le mot de passe est 2478857.

À propos de l'étude CELESTIAL

CELESTIAL est une étude randomisée, en double aveugle contre placebo avec le cabozantinib chez des patients atteints de HCC avancé, menée dans plus de 100 sites de 19 pays. L'étude a été conçue pour recruter 760 patients atteints de HCC avancé, précédemment traités par sorafénib et ayant éventuellement reçu jusqu'à deux traitements anticancéreux systémiques antérieurs pour le HCC et présentant une fonction hépatique adéquate. Le recrutement de l'étude a été finalisé en septembre 2017. Les patients ont été randomisés 2:1 pour recevoir cabozantinib 60 mg une fois par jour ou le placebo. Ils ont été stratifiés en fonction de l'étiologie de la maladie (hépatite C, hépatite B ou autre), de la région géographique (Asie versus autres régions) et de la présence d'une extension extra-hépatique et/ou d'une invasion macrovasculaire (oui/non). Aucun cross-over n'a été autorisé entre les groupes de traitement durant la période en aveugle.

Le critère d'évaluation principal de l'étude est la survie globale (OS) ; les critères d'évaluation secondaires comprennent le taux de réponse objective et la survie sans progression. Les critères d'évaluation exploratoires comprennent les résultats rapportés par les patients (Patient Reported Outcomes), les biomarqueurs et la tolérance.

Compte tenu des données cliniques issues de diverses études publiées concernant le traitement de deuxième ligne du HCC avancé, les hypothèses statistiques de l'étude CELESTIAL pour le critère d'évaluation principal (survie globale) ont postulé une OS médiane de 8,2 mois pour le groupe placebo. Un total de 621 événements fournissent à l'étude une puissance de 90 % pour détecter une augmentation de 32% de l'OS médiane (HR = 0,76) au moment de l'analyse finale. Deux analyses intermédiaires ont été prévues et réalisées au seuil des 50 % et 75 % des 621 événements prévus. Au moment de la première analyse intermédiaire réalisée par le Comité indépendant de contrôle des données, le rapport de risque observé était de 0,71 et la valeur p de 0,0041, qui n'a pas dépassé le seuil d'arrêt pour la première analyse intermédiaire ($p \leq 0,0037$).

Le 16 octobre 2017, Ipsen a annoncé que le Comité indépendant de contrôle des données recommandait l'arrêt de l'étude à l'issue de la seconde analyse intérimaire pour des raisons d'efficacité, l'étude ayant atteint son critère d'évaluation principal de survie globale (OS) (valeur p critique p prédéfinie $\leq 0,021$).

À propos du HCC

Le carcinome hépatocellulaire (HCC) avancé est la forme la plus courante de cancer du foie chez l'adulte.¹ L'origine de la maladie se situe au niveau des cellules appelées hépatocytes qui se trouvent dans le foie. Avec près de 800 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année, le HCC est le sixième cancer le plus répandu et la seconde cause de décès liés au cancer au niveau mondial.^{2,3} Selon les données de GLOBOSCAN, il est estimé que près de 60 000 nouveaux patients seront diagnostiqués d'un

cancer du foie en 2020, dans l'Union européenne (EU-28).⁴ En l'absence de traitement, la survie des patients atteints de la forme avancée de la maladie est en général entre 4 et 8 mois.⁵

À propos de CABOMETRYX® (cabozantinib)

Cabometryx® est une petite molécule inhibant des récepteurs, notamment VEGFR, MET et AXL, administrée par voie orale. Dans les modèles précliniques, le 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.

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 25 avril 2016, la FDA a approuvé CABOMETRYX® en comprimés, pour le traitement des patients atteints d'un cancer du rein avancé ayant déjà reçu un traitement anti-angiogénique. Le 9 septembre 2016, la Commission européenne a approuvé CABOMETRYX® en comprimés, dans le traitement du RCC avancé 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. CABOMETRYX® 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 28 août 2017, Ipsen a soumis à l'Agence européenne du médicament (EMA), le dossier réglementaire pour le cabozantinib en traitement de première ligne du RCC avancé dans l'Union Européenne. Le 8 septembre 2017, Ipsen a annoncé que l'EMA avait validé sa demande de dépôt.

Le cabozantinib n'est pas autorisé pour le traitement du carcinome hépatocellulaire avancé.

À PROPOS DE CABOMETRYX®

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

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

Autres composants : lactose

Indications : CABOMETRYX® 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 CABOMETRYX® 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 CABOMETRYX® 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. CABOMETRYX® 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 CABOMETRYX®.

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, thrombocytopenie, 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 observés 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'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.

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.ipsen.com).

Références

1. McGlynn KA, London WT. The Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma, Present and Future. Clinics in liver disease. 2011;15(2):223-x. doi:10.1016/j.cld.2011.03.006.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al: Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 136:E359-86, 2015
3. GLOBOCAN International Agency for Research on Cancer (IARC). Available at: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers?cancer=7&type=0&sex=0>
4. GLOBOCAN International Agency for Research on Cancer (IARC). Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx
5. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii41–vii48, 2012

Pour plus d'informations :

Médias

Ian Weatherhead

Vice-Président, Communication Externe Groupe

Tél.: +44 (0) 7584230549

E-mail: 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



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