

Ipsen annonce la présentation de nouvelles données sur son portefeuille en oncologie lors du congrès 2018 de l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*)

Paris (France), le 12 octobre 2018 – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) a annoncé aujourd'hui que le cabozantinib (Cabometyx[®]), l'irinotécan liposomal pour injection (Onivyde[®]), le lanréotide (Somatuline[®]) et l'association lanréotide et télotristat (Xermelo[®]), feront l'objet de 12 présentations lors du congrès 2018 de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO), qui se tiendra du 19 au 23 octobre 2018 à Munich, en Allemagne.

« Depuis le congrès 2017 de l'ESMO, Ipsen a connu douze mois très dynamiques, marqués par des avancées réglementaires majeures pour Cabometyx[®] dans le traitement du carcinome rénal et hépatocellulaire, et pour Xermelo[®] dans le traitement des tumeurs neuroendocrines. Cette année encore, Ipsen connaîtra une forte présence à l'ESMO avec la présentation de 12 posters détaillant des résultats cliniques importants pour les patients sur le carcinome hépatocellulaire, le cancer du rein, le cancer médullaire de la thyroïde, le cancer du pancréas et les tumeurs neuroendocrines », a déclaré le **docteur Alexandre Lebeaut, Vice-Président exécutif, Recherche et développement et Chief Scientific Officer, Ipsen.**

« Nos produits en oncologie, notamment Cabometyx[®], Onivyde[®], Somatuline[®] et Xermelo[®], ont été évalués par de nombreuses équipes scientifiques dans le monde, soit directement par les investigateurs, soit par nos partenaires, soit par Ipsen. Les résultats de certaines de ces investigations seront dévoilés lors de l'ESMO 2018. Nous sommes fondamentalement engagés dans la lutte contre le cancer; nos échanges lors de l'ESMO 2018 nous permettront de continuer à innover en oncologie pour mieux soigner les patients », a ajouté le **Dr. Alexandre Lebeaut.**

Le cabozantinib (Cabometyx[®]) fera l'objet de 5 posters :

Présentation de posters, dimanche 21 octobre, 13h15 - 14h15, Hall A3

Étude CELESTIAL

- [Poster 702P] Outcomes by baseline alpha-fetoprotein (AFP) levels in the phase 3 CELESTIAL trial of cabozantinib (C) versus placebo (P) in previously treated advanced hepatocellular carcinoma (HCC) (Kelley et al.).
Auteur présentateur : R.K. Kelly [Sponsor : Exelixis].
- [Poster 703P] Assessment of disease burden in the phase 3 CELESTIAL trial of cabozantinib (C) versus placebo (P) in advanced hepatocellular carcinoma (HCC) (Blanc et al.).

Auteur présentateur : JF Blanc [Sponsor : Exelixis].

- [Poster 704P] Outcomes by prior transarterial chemoembolization (TACE) in the phase 3 CELESTIAL trial of cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) (Yau et al.).

Auteur présentateur : T Yau [Sponsor : Exelixis].

Présentation de posters, lundi 22 octobre, 13h15 - 14h15, Hall A3

Étude COSMIC-021 (Cabozantinib + atézolizumab)

- [Poster 872P] Phase 1b study (COSMIC-021) of cabozantinib in combination with atezolizumab in solid tumors: Results of the dose escalation stage in patients with treatment-naïve advanced RCC (Agarwal et al.).

Auteur présentateur : N Agarwal [Sponsor : Exelixis].

Présentation de poster, dimanche 21 octobre, 13h15 - 14h15, Hall A3

Étude EXAMINER

- [Poster 129TiP] A noninferiority trial of cabozantinib (C) comparing 140 mg vs 60 mg orally per day to evaluate the efficacy and safety in patients (pts) with progressive, metastatic medullary thyroid cancer (MTC) (Krajewska et al.).

Auteur présentateur : J Krajewska [Sponsor : Exelixis].

Présentation de posters, dimanche 21 octobre, 13h15 - 14h15, Hall A3

L'irinotécan liposomal pour injection (Onivyde®) fera l'objet de 4 présentations :

- [Poster 749P] The prognostic value of the Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) in predicting overall survival (OS) in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) receiving liposomal irinotecan (nal-IRI)+5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV). (Chen, et al.).

Auteur présentateur : L-T Chen [Sponsor : Ipsen].

- [Poster 734P] Impact of dose reduction or dose delay on the efficacy of liposomal irinotecan (nal-IRI)+5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV): Survival analysis from NAPOLI-1. (Chen, et al.)

Auteur présentateur : L-T Chen [Sponsor : Ipsen].

- [Poster 735P] Real-world dosing patterns of patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (mPC) treated with liposomal irinotecan (nal-IRI) in US oncology clinics. (Ahn, et al.)

Auteur présentateur : D Ahn [Sponsor : Ipsen].

- [Poster 733P] NAPOLI-1 Phase 3 trial outcomes by prior surgery, and disease stage, in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC). (Macarulla, et al.)

Auteur présentateur : T Macarulla [Sponsor : Shire].

Présentation de posters, dimanche 21 octobre, 13h15 - 14h15, Hall A3

Le lanréotide (Somatuline®) fera l'objet de 2 présentations :

PRELUDE (TGR)

- [Poster 1331P] Tumour growth rate (TGR) when using lanreotide Autogel® (LAN) before, during and after peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in advanced neuroendocrine tumours (NETs). (Prasad, et al.).

Auteur présentateur : V Prasad [Sponsor : Ipsen].

Présentation de poster, dimanche 21 octobre, 13h15 - 14h15, Hall A3

CLARINET (diabète)

- [Poster 1319P] Post-hoc analysis of CLARINET phase III study to investigate the influence of diabetic status on progression-free survival (PFS) of patients with neuroendocrine tumours (NETs) treated with lanreotide (LAN) or placebo (PBO). (Pusceddu, et al.).

Auteur présentateur : V Pusceddu [Sponsor : Ipsen].

Présentation de poster, dimanche 21 octobre, 13h15 - 14h15, Hall A3

Le lanréotide (Somatuline®) et le télotristat (Xermelo®) feront l'objet d'une présentation :

TELESTAR & TELECAST (patients LAN)

- [Poster 4378P] Efficacy and safety of telotristat ethyl (TE) in combination with lanreotide (LAN) in patients with a neuroendocrine tumour and carcinoid syndrome (CS) diarrhoea (CSD): Meta-analysis of phase 3 double-blind placebo (PBO)-controlled TELESTAR and TELECAST studies. (Hörsch, et al.).

Auteur présentateur : D Hörsch [Sponsor : Ipsen].

À propos de CABOMETYX® (cabozantinib)

Cabometyx® est une petite molécule inhibant des récepteurs, notamment VEGFR, MET, AXL and RET, 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, le potentiel invasif, 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 Cabometyx® 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 Cabometyx® 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. Cabometyx® a également reçu une approbation au Canada, en Australie, en Suisse et en Corée du Sud. 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 19 décembre 2017, Exelixis a reçu l'approbation des autorités réglementaires américaines (FDA) pour la nouvelle indication de Cabometyx® dans le traitement de première ligne du RCC avancé.

Le 17 mai 2018, Ipsen a annoncé que la Commission européenne a approuvé Cabometyx® pour le traitement de première ligne des adultes atteints de carcinome rénal avancé à risque intermédiaire ou élevé dans l'Union européenne, en Norvège et en Islande.

Le cabozantinib n'est pas encore approuvé dans le traitement du carcinome hépatocellulaire.

Indications : CABOMETRYX est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé :

- chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement
- chez les patients adultes après une thérapie ciblée des récepteurs du 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 forme de comprimés pour 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 active ou à l'un des excipients mentionnés dans les Résumé des Caractéristiques du Produit.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Surveiller attentivement la toxicité au cours des 8 premières semaines de traitement. Les effets indésirables qui généralement surviennent précocement sont : hypocalcémie, hypokaliémie, thrombocytopénie, hypertension, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (SEPP), protéinurie et épisodes gastrointestinaux (GI). 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 souffrant de maladies inflammatoires de l'intestin, infiltration tumorale gastro-intestinale ou de complications d'une chirurgie digestive antérieure doivent être évalués avant le début d'un traitement et surveillés. Si une perforation ou une fistule qui ne peuvent pas être prise en charge surviennent, arrêter le traitement par cabozantinib.

Complications de la cicatrisation des plaies : le traitement par le cabozantinib doit être arrêté au moins 28 jours avant une opération chirurgicale programmée, y compris une chirurgie dentaire.

Hypertension : surveiller la tension artérielle (BP) ; réduire la dose si l'hypertension persiste et arrêter le traitement en cas d'hypertension non contrôlée ou de crise hypertensive avérée

Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (SEPP) : interrompre le traitement si un PPES sévère survient.

Protéinurie : arrêter le traitement chez les patients qui présentent un syndrome néphrotique.

Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (LEPR) : arrêter le traitement chez les patients qui présentent un LEPR.

Prolongation de l'intervalle QT : utiliser 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.

Excipients : ne pas administrer le traitement chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose

Interactions : Le cabozantinib est un substrat du CYP3A4. Les puissants inhibiteurs du CYP3A4 peuvent entraîner une augmentation de la concentration plasmatique du cabozantinib (par ex., ritonavir, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, jus de pamplemousse). L'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 peut entraîner diminution de la concentration plasmatique du cabozantinib (par ex., rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis). Le cabozantinib peut augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la P-glycoprotéine (par ex., fexofénadine, aliskirène, ambrisentan, dabigatran etexilate, digoxine, colchicine, maraviroc, posaconazole, ranolazine, saxagliptine, sitagliptine, talinolol, tolvaptan). Les inhibiteurs de la MRP2 peuvent entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de cabozantinib (par ex., cyclosporine, éfavirenz, emtricitabine). Les agents chélateurs des sels biliaires peuvent avoir un effet sur l'absorption ou la réabsorption, pouvant potentiellement réduire l'exposition du cabozantinib. Pas d'ajustement de la dose en cas d'administration concomitante d'agents modificateurs du pH gastrique. Une interaction associée au déplacement des protéines plasmatiques est possible avec la warfarine. Dans ce cas, les valeurs INR doivent être surveillées.

Femmes en âge de procréer / contraception chez les hommes et les femmes : Utiliser une méthode efficace de contraception (contraception orale associée à une méthode mécanique) chez les patients hommes et femmes et leurs partenaires pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse et allaitement : CABOMETRYX ne doit pas être utilisé durant la grossesse, sauf si l'état clinique de la patiente le justifie. *Allaitement* – Ne pas allaiter pendant le traitement 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 sont : diarrhée, SEPP, embolies pulmonaires, fatigue et hypomagnésémie. *Très fréquents (>1/10)* : anémie, lymphopénie, neutropénie, thrombocytopénie, hypothyroïdie, déshydratation, diminution de l'appétit, hyperglycémie, hypoglycémie, hypophosphatémie, hypoalbuminémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypokaliémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperbilirubinémie, neuropathie sensorielle périphérique, dysgueusie, maux de tête, vertiges, dysphonie, dyspnée, toux, diarrhée, nausées, vomissements, stomatite, constipation, douleurs abdominales, dyspepsie, douleur buccale, sécheresse buccale, SEPP, dermatite acnéiforme, érythème, éruption maculopapuleuse, sécheresse cutanée, alopecie, changement de la couleur des cheveux, douleurs dans les extrémités, spasmes musculaires, arthralgie, protéinurie, fatigue, inflammation des muqueuses, asthénie, perte de poids, élévations de ALT, AST et ALP sériques, élévations de la bilirubine, élévation de la créatinine, élévation des triglycérides, diminution des globules blancs, élévation des GGT, élévation de l'amylase, élévation du cholestérol sanguin, élévation de la lipase. *Fréquents (>1/100 à <1/10)* : abcès, acouphène, embolies pulmonaires, pancréatite, douleur abdominale haute, maladie du reflux gastrooesophagien, hémorroïdes, prurit, oedème périphérique, complications de plaies. *Rares (>1/1000 à <1/100)*: convulsion, fistule anale, hépatite cholestatique, ostéonécrose de la mâchoire. *Effets indésirables sélectionnés* : Perforations GI, fistules, hémorragie, LEPR. Les prescripteurs doivent consulter le RCP pour une information complète sur les effets indésirables.

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'ONIVYDE® (Aux Etats Unis : irinotécan liposomal pour injection – En dehors des Etats-Unis : irinotécan liposomal)

ONIVYDE est une formulation d'encapsulation de l'irinotécan, disponible sous forme de flacon-dose unique à 43 mg/10 mL. 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.

Ipsen a obtenu les droits exclusifs de commercialisation pour les indications actuelles et les potentielles indications futures d'ONIVYDE® aux États-Unis ainsi que les accords de licence actuels pour les droits de commercialisation avec Servier en dehors des Etats Unis et avec PharmEngine pour Taiwan.

ONIVYDE® est approuvé par les autorités réglementaires américaines (FDA) 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 – États-Unis

Mise en Garde (Boxed Warnings) : 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 5-FU et à la LV. S'abstenir de tout cycle de traitement par ONIVYDE® en présence d'un nombre absolu de neutrophiles inférieur à 1 500/mm³ 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 prescrire 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. Administrer de la lopéramide en cas de diarrhée tardive quelle que soit la sévérité Administrer de l'atropine, si ce n'est pas contre-indiqué, en cas de diarrhée précoce, quelle que soit la sévérité.

Contre-indications

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 :

- **Neutropénie sévère : Voir Mise en Garde.** 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 : Voir Mise en Garde.** Une diarrhée tardive (survenue > 24 heures après chimiothérapie [9 %]) et une diarrhée précoce (survenue ≤ 24 heures après chimiothérapie [3 %], parfois accompagnée d'autres symptômes liés à une réaction cholinergique), sévère ou engageant le pronostic vital, ont été constatées.
- **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 foetale :** ONIVYDE® présente un risque de toxicité foetale, lorsque celui-ci est administré chez la femme enceinte. 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

- Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) ont été : diarrhée (59 %), fatigue/asthénie (56 %), vomissements (52 %), nausées (51 %), perte d'appétit (44 %), stomatite (32 %) et pyrexie (23 %).
- Les événements indésirables de grade 3/4 les plus fréquents (≥ 10 %) étaient : diarrhée (13 %), fatigue/asthénie (21 %) et vomissements (11 %).
- Les effets indésirables ont conduit à un arrêt permanent du traitement par ONIVYDE chez 11 % des patients traités par ONIVYDE/5-FU/LV. Les effets indésirables ayant conduit le plus fréquemment à un arrêt du traitement par ONIVYDE ont été : diarrhée, vomissements et sepsis.
- Des réductions de la dose d'ONIVYDE liées à un effet indésirable sont survenues chez 33 % des patients ayant reçu ONIVYDE/5-FU/LV. Les effets indésirables ayant conduit le plus fréquemment à une réduction de dose ont été : neutropénie, diarrhée, nausées et anémie.
- Le traitement par ONIVYDE a été arrêté ou retardé en raison d'effets indésirables chez 62 % des patients traités par ONIVYDE/5-FU/LV. Les effets indésirables ayant conduit le plus fréquemment à un arrêt ou à un retard de traitement ont été : neutropénie, diarrhée, nausées et anémie.
- Les anomalies d'analyses biologiques de laboratoire les plus fréquentes (≥ 20 %) étaient : anémie (97 %), lymphopénie (81 %), neutropénie (52 %), élévations de ALT (51 %), hypoalbuminémie (43 %), thrombocytopénie (41 %), hypomagnésémie (35 %), hypokaliémie (32 %), hypocalcémie (32 %), hypophosphatémie (29 %), et hyponatrémie (27 %).

Interactions Médicamenteuses

- 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

- **Grossesse et femme en âge de procréer :** Voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI. Les hommes dont les partenaires sont des femmes en âge de procréer doivent faire usage de préservatifs au cours du traitement par ONIVYDE®, et pendant 4 mois après l'arrêt du traitement.
- **Femmes allaitantes :** Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement et dans le mois suivant la dernière administration d'ONIVYDE®.

Veillez consulter les Informations complètes relatives à la prescription d'ONIVYDE® aux États-Unis.

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 oedème 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 à Ipsen Biopharmaceuticals, Inc. au 1-888-980-2889.

Pour consulter le résumé des caractéristiques du produit de Somatuline® Depot, 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).

Trademarks:

ONIVYDE est une marque déposée d'Ipsen Biopharm Limited.

CABOMETRYX® (cabozantinib), XERMELO® (télotristat éthyl) et DÉCAPEPTYL® (triptoréline) ne sont pas commercialisés par Ipsen aux États-Unis. Les indications approuvées peuvent varier en fonction des pays. CABOMETRYX® est commercialisé par Exelixis, Inc. aux États-Unis. Ipsen possède les droits exclusifs de commercialisation et de développement clinique du CABOMETRYX® hors États-Unis et Japon.

À propos d'Ipsen

Ipsen est un groupe biopharmaceutique mondial 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 plus de 1,9 milliard d'euros en 2017, 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 du vivant (Paris-Saclay, France ; Oxford, UK ; Cambridge, US). Le Groupe rassemble plus de 5 400 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.ipсен.com

Avertissement Ipsen

Les déclarations prospectives et les objectifs contenus dans cette présentation sont basés sur la stratégie et les hypothèses actuelles de la Direction. Ces déclarations et objectifs dépendent de risques connus ou non, et d'éléments aléatoires qui peuvent entraîner une divergence significative entre les résultats, performances ou événements effectifs et ceux envisagés dans ce communiqué. Ces risques et éléments aléatoires pourraient affecter la capacité du Groupe à atteindre ses objectifs financiers qui sont basés sur des conditions macroéconomiques raisonnables, provenant de l'information disponible à ce jour. L'utilisation des termes « croit », « envisage » et « prévoit » ou d'expressions similaires a pour but d'identifier des déclarations prévisionnelles, notamment les attentes du Groupe quant aux événements futurs, y compris les soumissions et décisions réglementaires. De plus, les prévisions mentionnées dans ce document sont établies en dehors d'éventuelles opérations futures de croissance externe qui pourraient venir modifier ces paramètres. Ces prévisions sont notamment fondées sur des données et hypothèses considérées comme raisonnables par le Groupe et dépendent de circonstances ou de faits susceptibles de se produire à l'avenir et dont certains échappent au contrôle du Groupe, et non pas exclusivement de données historiques. Les résultats réels pourraient s'avérer substantiellement différents de ces objectifs compte tenu de la matérialisation de certains risques ou incertitudes, et notamment qu'un nouveau produit peut paraître prometteur au cours d'une phase préparatoire de développement ou après des essais cliniques, mais n'être jamais commercialisé ou ne pas atteindre ses objectifs commerciaux, notamment pour des raisons réglementaires ou concurrentielles. Le Groupe doit faire face ou est susceptible d'avoir à faire face à la concurrence des produits génériques qui pourrait se traduire par des pertes de parts de marché. En outre, le processus de recherche et de 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 inexacts 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 2017 du Groupe disponible sur son site web (www.ipsen.com).

Pour plus d'informations :

Médias

Ian Weatherhead

Vice-Président, Communication Externe Groupe
+44 (0) 1753 627733
ian.weatherhead@ipsen.com

Fanny Allaire

Directeur, Communication Externe Groupe
+33 (0) 1 58 33 58 96
fanny.allaire@ipsen.com

Communauté financière

Eugenia Litz

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

Myriam Koutchinsky

Responsable Relations Investisseurs
+33 (0)1 58 33 51 04
myriam.koutchinsky@ipsen.com