

Ipsen annonce la publication dans *Advances in Therapy* de la première comparaison indirecte ajustée par appariement entre Cabometyx® (cabozantinib) et le régorafénib dans le traitement du carcinome hépatocellulaire avancé

- *Première publication de données comparatives entre des traitements de majeurs deuxième ligne (2L) pour le carcinome hépatocellulaire avancé (CHCa) au moyen d'une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC)*
- *La MAIC montre que Cabometyx® (cabozantinib) permet d'obtenir une augmentation de la survie sans progression médiane de 80,6 % (5,6 mois vs. 3,1 mois) par rapport au régorafénib pour le traitement 2L du CHCa¹*

PARIS, FRANCE, le 19 mai 2020 –Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) annonce que les résultats de la comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) entre Cabometyx® (cabozantinib) et Stivarga® (régorafénib) pour le traitement de deuxième ligne (2L) de patients atteints de carcinome hépatocellulaire avancé (CHCa) ayant reçu uniquement du sorafénib comme traitement systémique antérieur vont être publiés aujourd'hui dans *Advances in Therapy*. La MAIC constitue la première analyse publiée sur l'efficacité et la sécurité comparées de deux traitements majeurs de deuxième ligne du CHCa.¹

Les résultats préliminaires de cette MAIC ont été présentés en septembre 2019 par le Dr Katie Kelley, Professeure associée en médecine clinique, Département de médecine (hématologie/oncologie) de l'Université de Californie, San Francisco, et l'investigateur principal pour cette analyse, lors de la 13^e conférence annuelle de l'International Liver Cancer Association (ILCA 2019).²

À partir des données des essais de phase III CELESTIAL et RESORCE, la MAIC montre que dans la sous-population 2L de CELESTIAL traitée par sorafénib comme unique traitement systémique antérieur, la survie sans progression (PFS) médiane avec Cabometyx® a présenté une augmentation significative de 2,5 mois par rapport au régorafénib (5,6 mois [intervalle de confiance (IC) à 95 % : 4,9-7,3] vs. 3,1 mois [IC 95 % : 2,8-4,2], p=0,0005). La survie globale (OS) a été numériquement plus longue avec le

cabozantinib (presque 1 an -11,4 mois vs. 10,6 mois), sans atteindre la signification statistique.¹

Dans le précédent essai de phase III CELESTIAL, randomisé et en double aveugle, comparant Cabometyx® à un placebo chez des patients atteints de CHC avancé déjà traités, dans la population en intention de traiter (n=707), Cabometyx® avait permis d'obtenir une augmentation significative de la PFS médiane, de 3,3 mois supplémentaires, par rapport au placebo (5,2 mois vs. 1,9 mois [rapport des risques (HR) 0,44, IC 95 % : 0,36-0,52], $p < 0,0001$) ; l'OS médiane avait été numériquement plus longue avec le cabozantinib (2,2 mois supplémentaires) qu'avec le placebo (10,2 mois vs. 8,0 mois [HR 0,76, IC 95 % : 0,63-0,92], $p = 0,0049$).³

« Le carcinome hépatocellulaire est une maladie dévastatrice pour laquelle on ne dispose que de peu d'options thérapeutiques permettant d'améliorer la survie des patients atteints d'une forme avancée, bien que des améliorations significatives aient été observées avec plusieurs nouveaux traitements dont l'efficacité a été démontrée au cours des dernières années », a déclaré le Dr Kelley. « Cette analyse MAIC donne des informations complémentaires sur l'efficacité comparée de nouveaux traitements majeurs de deuxième ligne pour le carcinome hépatocellulaire avancé, en particulier en ce qui concerne des critères d'évaluation importants comme la survie sans progression. Les résultats publiés aujourd'hui pourront aider les praticiens à prendre des décisions thérapeutiques éclairées pour leurs patients. »

Les effets indésirables de grade 3/4 affectant plus de 5 % des patients étaient similaires dans les deux études, sauf pour la diarrhée qui était nettement moins fréquente avec le régorafénib.¹

Les MAIC permettent d'effectuer une comparaison opportune de l'efficacité de différentes interventions médicales en l'absence d'essais comparatifs randomisés.⁴ Les comparaisons indirectes de traitements dans des études séparées peuvent être biaisées par des différences inter-essais dans les populations de patients, la sensibilité aux hypothèses de modélisation et des différences de définition des mesures d'évaluation.

Les analyses MAIC visent à éclairer la prise de décision clinique dans différents types de cancer, y compris le CHC, en l'absence de données comparatives directes.⁵⁻¹⁰ Elles utilisent des données individuelles de patients (IPD), ou données personnelles, issues des essais sur un traitement pour les appairer avec des statistiques synthétiques de référence obtenues

dans des essais sur un autre traitement et réduire les différences inter-essais observées.⁴ Après appariement, les résultats du traitement sont comparés dans des populations équilibrées. Il convient de noter que, même après l'appariement, une distorsion peut subsister dans la MAIC du fait du déséquilibre dans les facteurs non observés ; elle ne peut donc pas complètement remplacer un essai comparatif randomisé et contrôlé.¹

« Chez Ipsen, notre mission est de prolonger et d'améliorer la vie des patients et leur état de santé ; nous savons qu'il est important de fournir aux professionnels de santé les meilleures preuves disponibles pour atteindre ces objectifs, » a déclaré Amauri Soares, Vice-Président Affaires médicales Oncologie, Ipsen. « La rapidité du récent développement de traitements de deuxième ligne pour les patients atteints de carcinome hépatocellulaire avancé a donné lieu à la production d'informations principalement basées sur des essais contrôlés versus placebo. Si des méthodes alternatives, comme la MAIC, ne peuvent remplacer des essais cliniques prospectifs, la publication de la MAIC entre le cabozantinib et le régorafénib fournit aux professionnels de santé des informations complémentaires sur l'efficacité comparée des traitements récemment disponibles. »

À propos de la MAIC entre le cabozantinib et le régorafénib

L'objectif de cette MAIC était de comparer l'efficacité et la tolérance du cabozantinib et du régorafénib chez des patients atteints de CHCa ayant été traités par sorafénib comme seul traitement systémique antérieur. Pour cette MAIC, les IPD de patients recrutés dans l'essai CELESTIAL³ ayant été traités par cabozantinib en traitement 2L après le sorafénib comme unique traitement antérieur (N=495) ont été ajustées pour être appariées avec les caractéristiques de référence (BL) des 573 patients recrutés dans l'étude sur le régorafénib RESORCE,¹⁰ pour laquelle on ne disposait pas d'ILD.

Après l'appariement, les caractéristiques de référence sélectionnées ont été équilibrées entre les essais. Les caractéristiques de référence disponibles pour l'appariement des deux essais et supposées être des modificateurs potentiels d'effet par les principaux leaders d'opinion étaient :¹

- tranche d'âge
- origine ethnique
- zone géographique
- statut de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)
- classe Child-Pugh
- durée du traitement antérieur par sorafénib
- maladie extra-hépatique
- invasion macrovasculaire
- étiologie du CHC (hépatite B, alcoolisme et hépatite C)
- niveau d'AFP (marqueur de tumeur alpha-fœtoprotéine)

Dans la première comparaison indirecte du cabozantinib et du régorafénib en 2L du CHC (post-sorafénib) :¹

- Le cabozantinib a permis d'obtenir une amélioration significative de la PFS médiane, de 2,4 mois, par rapport au régorafénib (5,6 mois [IC 95 % : 4,9-7,3] vs. 3,1 mois [IC 95 % : 2,8-4,2], p<0,0005)
- La survie globale (OS) a été numériquement plus longue avec le cabozantinib (OS médiane de presque 1 an (11,4 mois vs. 10,6 mois)), sans atteindre la signification statistique.

Les effets indésirables de grade 3/4 affectant plus de 5 % des patients étaient comparables dans les deux études, sauf pour la diarrhée qui était nettement moins fréquente avec le régorafénib (p<0.001).¹

Rappelons que même après l'appariement, une distorsion peut subsister dans la MAIC du fait du déséquilibre dans les facteurs non observés ; elle ne peut donc pas complètement remplacer un essai comparatif randomisé contrôlé.¹ Bien que les procédures de la MAIC aient limité l'impact des caractéristiques de référence supposées être des modificateurs potentiels d'effet, elles n'ont pas permis d'ajuster les différences entre les essais dans les grilles d'évaluation ni l'impact potentiel des patients intolérants au sorafénib dans la population CELESTIAL.¹

À propos de CELESTIAL

CELESTIAL est une étude de phase III randomisée, en double aveugle contre placebo avec le cabozantinib chez des patients atteints de CHCa traités antérieurement par sorafénib. L'étude a été menée sur plus de 100 sites à l'international, dans 19 pays. L'étude a été conçue pour recruter 760 patients atteints de CHCa traités antérieurement par sorafénib, pouvant avoir reçu jusqu'à deux traitements anticancéreux systémiques antérieurs pour le carcinome hépatocellulaire et présentant une fonction hépatique préservée. Le recrutement de l'étude a pris fin en septembre 2017 ; 773 patients ont finalement été randomisés. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 dans les groupes cabozantinib 60 mg une fois par jour ou placebo. Une stratification a été effectuée en fonction de l'étiologie de la maladie (hépatite C, hépatite B ou autre), de la zone 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.³

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 (PFS). Les critères d'évaluation exploratoires comprenaient les données rapportées par les patients (Patient Reported Outcomes), les biomarqueurs et la tolérance.³

Sur la base des données cliniques issues de différentes études publiées dans le traitement de 2L du CHCa, l'hypothèse statistique retenue pour le critère d'évaluation principal de l'étude CELESTIAL (survie globale, OS) est une OS médiane de 8,2 mois dans le groupe placebo. Un total de 621 événements était requis pour détecter une augmentation de 32 % de l'OS médiane (HR 0,76) au moment de l'analyse finale, avec une puissance de 90 %. Deux analyses intermédiaires ont été prévues et réalisées au seuil des 50% et 75% des 621 événements prévus.³

CELESTIAL a atteint son critère d'évaluation principal de survie globale, le cabozantinib ayant permis d'obtenir une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la survie globale médiane par rapport au placebo chez des patients atteints d'un CHC avancé. Le comité indépendant de contrôle des données de l'étude a recommandé son arrêt à l'issue de la seconde analyse intérimaire pour des raisons d'efficacité. Le profil de tolérance du cabozantinib dans l'étude est conforme à celui déjà établi.³

À propos du CHC

Le CHC est une maladie agressive et mortelle ; le nombre de décès par an est proche de son incidence mondiale.¹² Il représente environ 90 % de l'ensemble des cancers hépatiques ; plus de 840 000 nouveaux cas de cancer du foie ont été diagnostiqués dans le monde en 2018. C'est le cinquième cancer le plus fréquent et la seconde cause de décès par cancer la plus fréquente dans le monde.^{13,14}

À propos des produits d'Ipsen

Ce communiqué de presse fait référence à des utilisations expérimentales de produits d'Ipsen. Les indications et les autorisations d'utilisation des produits varient selon la juridiction. Veuillez consulter le Résumé des caractéristiques du produit (RCP)/la notice pour prendre connaissance de l'ensemble des indications et informations de sécurité.

À propos de CABOMETRYX® (cabozantinib)

CABOMETRYX® n'est pas commercialisé par Ipsen aux États-Unis.

CABOMETRYX® 20 mg, 40 mg et 60 mg, comprimés pelliculés non sécables

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

Autres composants : Lactose

Indications : CABOMETRYX® est actuellement approuvé dans 51 pays, dont l'Union européenne, le Royaume-Uni, la Norvège, l'Islande, l'Australie, la Suisse, la Corée du Sud, le Canada, le Brésil, Taïwan, Hong-Kong, Singapour, Macao, la Jordanie, le Liban, la Fédération de Russie, l'Ukraine, la Turquie, les Émirats arabes unis, l'Arabie saoudite, la Serbie, Israël, le Mexique, le Chili et le Panama pour le traitement du carcinome rénal avancé (RCCa) chez les adultes ayant reçu au préalable une thérapie ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ; dans l'Union européenne, le Royaume-Uni, la Norvège, l'Islande, le Canada, l'Australie, le Brésil, Taïwan, Hong Kong, Singapour, la Jordanie, la Fédération de Russie, la Turquie, les Émirats arabes unis, l'Arabie saoudite, la Serbie, Israël, le Mexique, le Chili et le Panama chez les adultes atteints d'un RCCa avancé non traité antérieurement à risque intermédiaire ou élevé ; et dans l'Union européenne, au Royaume-Uni, en Norvège, en Islande, au Canada, en Australie, en Suisse, en Arabie saoudite, en Serbie, en Israël, à Taïwan, à Hong Kong, en Corée du Sud, à Singapour, en Jordanie, dans la Fédération de Russie, en Turquie, aux Émirats arabes unis et au Panama pour le traitement du CHC de l'adulte traité antérieurement par sorafénib.

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 CABOMETYX® et/ou une réduction de la dose. Pour plus d'informations sur la modification de la dose, veuillez consulter le RCP (résumé des caractéristiques du produit). CABOMETYX® 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 CABOMETYX®.

Contre-indications : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

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 (PPES), protéinurie et épisodes gastro-intestinaux (GI).

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 souffrant de maladies inflammatoires de l'intestin, d'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 peut pas être prise en charge survient, arrêter le traitement par cabozantinib.

Événements thromboemboliques : utiliser avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risque ou ayant un antécédent d'événements thromboemboliques ; arrêter le traitement en cas d'infarctus aigu du myocarde (MI) ou toute autre complication thromboembolique artérielle significative.

Hémorragie : déconseillé chez les patients qui présentent ou sont à risque de présenter une hémorragie sévère.

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 (PPES) : 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 (RPLS) : arrêter le traitement chez les patients qui présentent un RPLS.

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 anti-arythmiques 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.

Encéphalopathie hépatique : Dans l'étude chez des patients atteints d'un CHC (CELESTIAL), l'encéphalopathie hépatique a été signalée plus fréquemment chez les patients traités par cabozantinib que chez les patients traités par placebo.

Effets hépatiques : Des tests anormaux de la fonction hépatique ont été fréquemment observés chez les patients traités par cabozantinib. Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant le début de la thérapie, et l'apparition de symptômes d'encéphalopathie hépatique doit être suivie de près pendant le traitement. En cas d'aggravation de la fonction hépatique et en l'absence de cause alternative évidente, la dose doit être modifiée conformément au RCP.

Interactions médicamenteuses : 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 une 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 : hypertension, diarrhée, PPES, embolie pulmonaire, fatigue et hypomagnésémie. Très fréquents (>1/10) : anémie, hypothyroïdie, diminution de l'appétit, hypomagnésémie, hypokaliémie, dysgueusie, maux de tête, vertiges, hypertension, hémorragie, dysphonie, dyspnée, toux, diarrhée, nausées, vomissements, stomatite, constipation, douleurs abdominales, dyspepsie, SEPP, érythème, douleurs dans les extrémités, fatigue, inflammation des muqueuses, asthénie, œdème périphérique, perte de poids, élévation des ALAT, ASAT sériques. Fréquents (>1/100 à <1/10) : abcès, thrombocytopénie, neutropénie, déshydratation, hypoalbuminémie, hypophosphatémie, hyponatrémie, hypocalcémie, hyperkaliémie, hyperbilirubinémie, hyperglycémie, hypoglycémie, neuropathie sensorielle périphérique, acouphènes, thrombose veineuse, thrombose artérielle, embolie pulmonaire, perforation gastrointestinale, fistule, maladie du reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, douleur buccale, sécheresse buccale, encéphalopathie hépatique, prurit, alopecie, sécheresse cutanée, dermatite acnéiforme, changement de la couleur des cheveux, spasmes musculaires, arthralgie, protéinurie, élévation des PAL dans le sang, élévation des GGT, élévation de la créatinine sanguine, élévation de l'amylase, élévation de la lipase, élévation du cholestérol sanguin, baisse de la numération leucocytaire. Rares (>1/1000 à <1/100) : lymphopénie, convulsions, pancréatite, glossodynie, hépatite cholestatique, ostéonécrose de la mâchoire, élévation des triglycérides sanguines, complications de la cicatrisation des plaies. Fréquence inconnue : accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde. Anévrismes et dissections artérielles Effets indésirables sélectionnés : Perforation GI, encéphalopathie hépatique, diarrhée, fistules, hémorragie, LEPR. Les prescripteurs doivent consulter le RCP pour une information complète sur les effets indésirables.

Effets indésirables sélectionnés : Perforation GI, encéphalopathie hépatique, diarrhée, 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.

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.

États-Unis Indications et informations de sécurité importantes

Indications :

CABOMETRYX[®] (cabozantinib) est indiqué dans le traitement de patients atteints de carcinome du rein (RCC) avancé.

CABOMETRYX[®] (cabozantinib) est indiqué dans le traitement de patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) traités antérieurement par sorafénib.

INFORMATIONS DE SÉCURITÉ IMPORTANTES

Mises en garde et précaution d'emploi :

Hémorragies : des hémorragies sévères et mortelles ont été observées avec CABOMETRYX. L'incidence des événements hémorragiques de grade 3 à 5 était de 5 % chez les patients traités par CABOMETRYX. Arrêter le traitement par CABOMETRYX en cas d'hémorragies de grade 3 ou 4. Ne pas administrer CABOMETRYX aux patients ayant des antécédents d'hémorragies, notamment d'hémoptysie, d'hématémèse ou de méléna).

Perforations et fistules : des perforations gastro-intestinales (GI), parfois mortelles, ont été observées chez 1 % des patients traités par CABOMETRYX. Des fistules, parfois mortelles, ont été observées chez 1 % des patients traités par CABOMETRYX. Surveiller que les patients ne présentent pas de signes et symptômes de perforations

et de fistules, comme un abcès et une septicémie. Interrompre l'administration de CABOMETYX chez les patients qui présentent une fistule ne pouvant être traitée correctement ou une perforation gastro-intestinale.

Événements thrombotiques : CABOMETYX augmente le risque d'événements thrombotiques. Des événements thromboemboliques veineux sont survenus chez 7 % des patients traités par CABOMETYX (dont des embolies pulmonaires chez 4 %) et des événements thromboemboliques artériels, chez 2 %. Des événements thrombotiques mortels sont survenus chez des patients traités par CABOMETYX. Arrêter le traitement par CABOMETYX chez les patients qui développent un infarctus aigu du myocarde ou toute autre complication thromboembolique artérielle ou veineuse grave nécessitant une intervention médicale.

Hypertension et crise hypertensive : CABOMETYX peut provoquer de l'hypertension, notamment une crise hypertensive. 36 % des patients traités par CABOMETYX ont présenté une hypertension (17 % de grade 3 et moins de 1 % de grade 4). Ne pas instaurer un traitement par CABOMETYX chez des patients dont l'hypertension n'est pas contrôlée. Surveiller régulièrement la tension artérielle pendant le traitement par CABOMETYX. Interrompre l'administration de CABOMETYX en cas d'hypertension mal contrôlée par une prise en charge médicale ; une fois contrôlée, reprendre à une dose réduite. Interrompre l'administration de CABOMETYX en cas d'hypertension sévère ne pouvant pas être contrôlée par un traitement antihypertenseur ou en cas de crise hypertensive.

Diarrhée : des cas de diarrhée ont été observés chez 63 % des patients traités par CABOMETYX. Une diarrhée de grade 3 a été observée chez 11 % des patients traités par CABOMETYX. Interrompre l'administration de CABOMETYX chez les patients qui développent une diarrhée intolérable de grade 2, une diarrhée de grade 3 ne pouvant pas être traitée avec des traitements anti-diarrhéiques standard ou une diarrhée de grade 4 jusqu'à amélioration au grade 1 ; reprendre CABOMETYX à une dose réduite.

Érythrodysesthésie palmo-plantaire (PPE) : des cas de PPE ont été observés chez 44 % des patients traités par CABOMETYX. Une PPE de grade 3 a été observée chez 13 % des patients traités par CABOMETYX. Interrompre l'administration de CABOMETYX chez les patients qui développent une PPE intolérable de grade 2 ou une PPE de grade 3 jusqu'à amélioration au grade 1 ; reprendre CABOMETYX à une dose réduite.

Protéinurie : des cas de protéinurie ont été observés chez 7 % des patients traités par CABOMETYX. Surveiller régulièrement le taux de protéines dans les urines pendant le traitement par CABOMETYX. Interrompre l'administration de CABOMETYX chez les patients qui développent un syndrome néphrotique.

Ostéonécrose de la mâchoire (ONJ) : des cas d'ONJ ont été observés chez moins de 1 % des patients traités par CABOMETYX. En cas d'ONJ, les symptômes suivants peuvent apparaître : douleurs dans la mâchoire, ostéomyélite, ostéite, érosion osseuse, infection dentaire ou parodontale, mal de dents, ulcération ou érosion gingivale, douleurs persistantes de la mâchoire ou ralentissement de la cicatrisation de la bouche ou de la mâchoire après une chirurgie dentaire. Procéder à un examen bucco-dentaire avant d'instaurer un traitement par CABOMETYX et régulièrement pendant le traitement. Conseiller aux patients de bonnes pratiques d'hygiène bucco-dentaire. Interrompre l'administration de CABOMETYX au moins 28 jours avant une chirurgie dentaire ou des procédures dentaires invasives programmées. Interrompre l'administration de CABOMETYX en cas d'ONJ et jusqu'à sa guérison complète.

Complications de la cicatrisation des plaies : des complications de la cicatrisation des plaies ont été observées avec CABOMETYX. Interrompre l'administration de CABOMETYX au moins 28 jours avant une opération chirurgicale programmée. Reprendre l'administration de CABOMETYX après l'opération chirurgicale en fonction de l'observation d'une cicatrisation adéquate selon le jugement du praticien. Interrompre l'administration de CABOMETYX chez les patients présentant une déhiscence ou des complications de la cicatrisation des plaies nécessitant une intervention médicale.

Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (RPLS) : un RPLS, syndrome d'œdème vasogénique subcortical diagnostiqué par un résultat caractéristique à l'IRM, peut survenir pendant un traitement par CABOMETYX. Effectuer un dépistage du RPLS chez les patients présentant des symptômes tels que convulsions, maux de tête, troubles visuels, confusion ou altération des fonctions mentales. Interrompre l'administration de CABOMETYX chez les patients qui développent un RPLS.

Toxicité embryonnaire et fœtale : CABOMETYX présente un risque de toxicité fœtale. Il convient d'informer les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer du risque potentiel sur le fœtus. Procéder à un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant de commencer l'administration de CABOMETYX et leur

conseiller d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 4 mois après la dernière dose.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 25\%$) sont les suivants : diarrhée, fatigue, diminution de l'appétit, PPE, nausées, hypertension et vomissements.

Interactions médicamenteuses :

Puissants inhibiteurs du CYP3A4 : si une utilisation concomitante avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 ne peut être évitée, réduire la posologie de CABOMETYX. Éviter de consommer des pamplemousses ou du jus de pamplemousse.

Puissants inducteurs du CYP3A4 : si une utilisation concomitante avec de puissants inducteurs du CYP3A4 ne peut être évitée, augmenter la posologie de CABOMETYX. Éviter le millepertuis.

Utilisation dans des populations particulières :

Allaitement : il est recommandé aux femmes de ne pas allaiter durant le traitement par CABOMETYX et pendant 4 mois après la dernière dose.

Insuffisance hépatique : chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, réduire la posologie de CABOMETYX. CABOMETYX n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Consulter la [notice complète](#) pour plus d'informations.

About Ipsen

Ipsen is a global specialty-driven biopharmaceutical group focused on innovation and Specialty Care. The Group develops and commercializes innovative medicines in three key therapeutic areas – Oncology, Neuroscience and Rare Diseases. Its commitment to oncology is exemplified through its growing portfolio of key therapies for prostate cancer, neuroendocrine tumors, renal cell carcinoma and pancreatic cancer. Ipsen also has a well-established Consumer Healthcare business. With total sales over €2.5 billion in 2019, Ipsen sells more than 20 drugs in over 115 countries, with a direct commercial presence in more than 30 countries. Ipsen's R&D is focused on its innovative and differentiated technological platforms located in the heart of the leading biotechnological and life sciences hubs (Paris-Saclay, France; Oxford, UK; Cambridge, US). The Group has about 5,800 employees worldwide. Ipsen is listed in Paris (Euronext: IPN) and in the United States through a Sponsored Level I American Depositary Receipt program (ADR: IPSEY). For more information on Ipsen, visit www.ipсен.com

Forward Looking Statement

The forward-looking statements, objectives and targets contained herein are based on the Group's management strategy, current views and assumptions. Such statements involve known and unknown risks and uncertainties that may cause actual results, performance or events to differ materially from those anticipated herein. All of the above risks could affect the Group's future ability to achieve its financial targets, which were set assuming reasonable macroeconomic conditions based on the information available today. Use of the words "believes", "anticipates" and "expects" and similar expressions are intended to identify forward-looking statements, including the Group's expectations regarding future events, including regulatory filings and determinations. Moreover, the targets described in this document were prepared without taking into account external growth assumptions and potential future acquisitions, which may alter these parameters. These objectives are based on data and assumptions regarded as reasonable by the Group. These targets depend on conditions or facts likely to happen in the future, and not exclusively on historical data. Actual results may depart significantly from these targets given the occurrence of certain risks and uncertainties, notably the fact that a promising product in early development phase or clinical trial may end up never being launched on the market or reaching its commercial targets, notably for regulatory or competition reasons. The Group must face or might face competition from generic products that might translate into a loss of market share. Furthermore, the Research and Development process involves several stages each of which involves the substantial risk that the Group may fail to achieve its objectives and be forced to abandon its efforts with regards to a product in which it has invested significant sums. Therefore, the Group cannot be certain that favorable results obtained during pre-clinical trials will be confirmed subsequently during clinical trials, or that the results of clinical trials will be sufficient to demonstrate the safe and effective nature of the product concerned. There can be no guarantees a product will receive the necessary regulatory approvals or that the product will prove to be commercially successful. If underlying assumptions prove inaccurate or risks or uncertainties materialize, actual results may differ materially from those set forth in the

forward-looking statements. Other risks and uncertainties include but are not limited to, general industry conditions and competition; general economic factors, including interest rate and currency exchange rate fluctuations; the impact of pharmaceutical industry regulation and health care legislation; global trends toward health care cost containment; technological advances, new products and patents attained by competitors; challenges inherent in new product development, including obtaining regulatory approval; the Group's ability to accurately predict future market conditions; manufacturing difficulties or delays; financial instability of international economies and sovereign risk; dependence on the effectiveness of the Group's patents and other protections for innovative products; and the exposure to litigation, including patent litigation, and/or regulatory actions. The Group also depends on third parties to develop and market some of its products which could potentially generate substantial royalties; these partners could behave in such ways which could cause damage to the Group's activities and financial results. The Group cannot be certain that its partners will fulfil their obligations. It might be unable to obtain any benefit from those agreements. A default by any of the Group's partners could generate lower revenues than expected. Such situations could have a negative impact on the Group's business, financial position or performance. The Group expressly disclaims any obligation or undertaking to update or revise any forward-looking statements, targets or estimates contained in this press release to reflect any change in events, conditions, assumptions or circumstances on which any such statements are based, unless so required by applicable law. The Group's business is subject to the risk factors outlined in its registration documents filed with the French Autorité des Marchés Financiers. The risks and uncertainties set out are not exhaustive and the reader is advised to refer to the Group's 2018 Registration Document available on its website (www.ipsen.com).

Pour plus d'informations :

Kelly Blaney
Global Communications
+44 (0) 7903 402275
kelly.blaney@ipsen.com

Communauté financière
Eugenia Litz
Vice-Président, 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

Références

1. Kelley, R.K. et al. Comparative Efficacy of Cabozantinib and Regorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Advances in Therapy*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01378-y>. Accessed May 2020.
2. Kelley, R.K., et al. Matching-adjusted indirect comparison of cabozantinib versus regorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. Poster/abstract presented at the 13th Annual Conference of the International Liver Cancer Association (ILCA 2019, poster/abstract #P-021). Available at: <https://www.ilca-online.org/wp-content/uploads/2019/09/ABSTRACTS-2019-min.pdf>. Accessed May 2020.
3. Abou-Alfa, G.K., et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379:54–63. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1717002>. Accessed May 2020.
4. Signorovitch, J.E., et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012;15(6):940–947. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22999145>. Accessed May 2020.
5. Chowdhury, S., et al. Matching-adjusted indirect comparison of health-related quality of life and adverse events of apalutamide versus enzalutamide in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Adv Ther*. 2020;37(1):512–26. Available at <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-019-01157-4>. Accessed May 2020.
6. Tremblay, G., et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of ribociclib and palbociclib in HR+, HER2- advanced breast cancer. *Cancer Manag Res*. 2018;10:1319–27. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5968783/pdf/cmar-10-1319.pdf>. Accessed May 2020.
7. Odom, D., et al. A matching-adjusted indirect comparison of sonidegib and vismodegib in advanced basal cell carcinoma. *J Skin Cancer*. 2017;6121760. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5457749/pdf/JSC2017-6121760.pdf>. Accessed May 2020.
8. Venkatachalam, M., et al. Cost of treatment-related adverse events (TRAES) in second-line (2L) advanced hepatocellular carcinoma (AHCC): match adjusted indirect comparison (MAIC) of nivolumab and regorafenib. *Value Health*. 2017;20(9):A502–A3. Available at [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(17\)30924-5/abstract](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(17)30924-5/abstract). Accessed May 2020.
9. Roskell, N., et al. Indirect treatment comparison of nivolumab versus regorafenib, cabozantinib and best supportive care after treatment with sorafenib for hepatocellular carcinoma (PCN17). *Value Health*. 2018;21:S17–S8. Available at [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(18\)33399-0/abstract](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(18)33399-0/abstract). Accessed May 2020.

10. Parikh, N., et al. Comparative efficacy of second-line treatments for advanced hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2020;38(4_suppl):545. Available at https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.545. Accessed May 2020.
11. Bruix, J, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10064):56–66. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32453-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32453-9/fulltext). Accessed May 2020
12. Aggarwal, M, et al. Systemic treatment for hepatocellular carcinoma. *Chronic Dis Transl Med.* 2018;4(3):148–155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6160617/>. Accessed May 2020.
13. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182–236. Available at: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)30215-0/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)30215-0/pdf). Accessed May 2020
14. American Institute of Cancer Research. Liver cancer statistics. Available at: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/liver-cancer-statistics>. Accessed May 2020.