

## **Ipsen présentera de nouvelles données dans le cadre de la 13<sup>e</sup> conférence annuelle de l'*International Liver Cancer Association (ILCA 2019)***

Selon les résultats d'une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC, *matching-adjusted indirect comparison*), le cabozantinib permet d'obtenir deux mois de survie sans progression en plus que le régorafénib, en traitement de deuxième ligne du carcinome hépatocellulaire avancé<sup>1</sup>

Paris (France), 20 septembre 2019 – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) présente aujourd'hui les résultats de la comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) entre le cabozantinib (Cabometyx<sup>®</sup>) et le régorafénib (Stivarga<sup>®</sup>) pour le traitement de deuxième ligne (2L) de patients atteints de carcinome hépatocellulaire avancé (CHCa) ayant reçu uniquement du sorafénib comme traitement systémique antérieur. À partir des données des essais de phase III CELESTIAL et RESORCE, la MAIC montre que le cabozantinib est plus efficace que le régorafénib.

En utilisant les données des essais de phase III CELESTIAL et RESORCE, la MAIC montre que dans la sous-population 2L de CELESTIAL ayant reçu du sorafénib comme unique traitement systémique antérieur, le cabozantinib a permis d'améliorer de façon significative la survie sans progression (PFS), avec 2,4 mois supplémentaires par rapport au régorafénib (5,6 mois vs. 3,2 mois [intervalle de confiance (IC) à 95 %] : 4,90-7,26],  $p < 0,05$ ). La survie globale (OS) médiane était également favorable au cabozantinib (11,4 mois vs. 10,8 mois), sans atteindre la signification statistique.<sup>1</sup>

Les résultats de la MAIC seront présentés par le Dr Katie Kelley, oncologue de l'Université de Californie, San Francisco et investigateur principal, dans le cadre de la 13<sup>e</sup> conférence annuelle de l'*International Liver Cancer Association (ILCA 2019)* qui se déroulera du 20 au 22 septembre 2019 à Chicago, aux États-Unis (poster/abstract # P-021).

Dans le précédent essai de phase III CELESTIAL, randomisé et en double aveugle, comparant le cabozantinib à un placebo chez des patients atteints de CHC avancé déjà traités, dans la population en intention de traiter de CELESTIAL, le cabozantinib avait permis d'améliorer de façon significative la PFS médiane, avec 3,3 mois supplémentaires par rapport au placebo (5,2 mois vs. 1,9 mois [IC 95 %, 4,0 à 5,5],  $p < 0,001$ ) et l'OS médiane, avec 2,2 mois supplémentaires par rapport au placebo (10,2 mois vs. 8,0 mois [intervalle de confiance (IC) à 95 % : 9,1 à 12,0],  $p = 0,005$ ).<sup>1</sup>

“Le carcinome hépatocellulaire est une maladie dévastatrice pour laquelle on ne dispose que de quelques options thérapeutiques permettant d'améliorer la survie et de nombreux médicaments expérimentaux n'ont pas atteint les objectifs de survie globale dans les essais cliniques”, a déclaré le Dr Kelley. “L'analyse MAIC donne des informations complémentaires sur l'efficacité comparée de 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. Ces résultats pourront aider les praticiens à prendre des décisions thérapeutiques éclairées afin d'offrir les meilleurs soins à leurs patients.”

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 moins fréquente avec le régorafénib.<sup>1</sup>

Les MAIC permettent d'effectuer une comparaison opportune de l'efficacité de différentes interventions médicales en l'absence d'essais comparatifs randomisés.<sup>2</sup> Les comparaisons indirectes de traitement 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 MAIC utilisent des données individuelles de patients (DIP), ou données personnelles, issues d'essais sur un traitement pour les appairer avec des statistiques synthétiques de référence obtenues dans des essais sur un autre traitement et réduisent les différences inter-essais observées.<sup>2</sup> 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.<sup>1</sup>

“La mission d'Ipsen est de prolonger et d'améliorer la vie et l'état de santé des patients ; nous savons qu'il est essentiel de fournir aux professionnels de santé les meilleures preuves disponibles pour atteindre ces objectifs,” a déclaré le Dr Yan Moore, Vice-Président Senior

d'Ipsen, Head of Oncology Therapeutic Area. “La rapidité du récent développement de traitements de deuxième ligne pour les patients atteints de CHC avancé a donné lieu à la production d'informations principalement basées sur des essais contrôlés avec placebo. Si des méthodes alternatives, comme la MAIC, ne peuvent remplacer des essais cliniques prospectifs factuels, il est néanmoins nécessaire d'obtenir un éclairage complémentaire sur l'efficacité comparée des traitements actuels.”

#### **À propos de la comparaison indirecte ajustée par appariement entre le cabozantinib et le régorafénib**

L'objectif de cette MAIC était de comparer la sécurité et l'efficacité du cabozantinib et du régorafénib chez des patients atteints de CHC avancé ayant déjà reçu du sorafénib comme seul traitement systémique antérieur. Pour cette MAIC, les DIP de patients recrutés dans l'essai CELESTIAL<sup>3</sup> ayant reçu du cabozantinib en traitement de deuxième ligne après le sorafénib comme unique traitement antérieur (N=495) ont été ajustées pour être appariées aux caractéristiques de base (BL) moyennes des 573 patients recrutés dans l'étude RESORCE<sup>4</sup> sur le régorafénib, pour laquelle on ne disposait pas de données personnelles (DP).

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 :<sup>1</sup>

- 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 entre le cabozantinib et le régorafénib en 2L du CHC (post-sorafénib) :<sup>1</sup>

- Le cabozantinib a amélioré de façon significative la PFS médiane, avec 2,4 mois de plus que le régorafénib (5,59 mois vs. 3,19 mois [IC 95 % : 4,90-7,26], p<0,05)
- L'OS était également en faveur du cabozantinib, avec une OS médiane de presque 1 an (11,37 mois vs. 10,79 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.

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.

#### **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 carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé 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 carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé traités antérieurement par sorafénib, pouvant avoir reçu jusqu'à deux traitements anticancéreux systémiques antérieurs pour le CHC et présentant une fonction hépatique préservée. Le recrutement de l'étude a été terminé en septembre 2017 ; 773 patients ont finalement été randomisés. Les patients ont été randomisés 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). 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 crossover n'a été autorisé entre les groupes de traitement.

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

comprenaient les données rapportées par les patients (Patient Reported Outcomes), les biomarqueurs et la tolérance.

Sur la base des données cliniques issues de différentes études publiées dans le traitement de deuxième ligne du carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé, l'hypothèse statistique retenue pour le critère d'évaluation principal de l'étude CELESTIAL (survie globale) est une SG médiane de 8,2 mois dans 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.

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 en comparaison 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.

### **À propos du carcinome hépatocellulaire (CHC)**

Le CHC est une maladie agressive et mortelle ; le nombre de décès par an est proche de son incidence mondiale.<sup>5</sup> 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.<sup>5,6</sup> C'est le cinquième cancer le plus fréquent et la seconde cause la plus fréquente de décès lié au cancer dans le monde.<sup>7</sup>

### **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 (SmPC)/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 :** aux États-Unis, les comprimés de CABOMETRYX® sont approuvés pour le traitement de patients atteints de carcinome du rein avancé et pour le traitement de patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) traités antérieurement par sorafénib.

Les comprimés de CABOMETRYX® sont également approuvés dans l'Union européenne, en Norvège, en Islande, en Australie, en Suisse, en Corée du Sud, au Canada, au Brésil et à Taïwan pour le traitement des adultes atteints de RCC avancé ayant reçu au préalable une thérapie ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ; dans l'Union européenne pour le traitement des adultes atteints de RCC avancé à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement ; au Canada pour le traitement des patients adultes atteints de RCC avancé ayant reçu au préalable une thérapie ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ; et dans l'Union européenne, en Norvège et en Islande pour le traitement des adultes traités antérieurement par sorafénib.

CABOMETRYX® n'est pas autorisé chez les patients atteints de CHC avancé n'ayant jamais été traités.

**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 (SmPC). 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 le Résumé des caractéristiques du produit (SmPC).

### **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.

**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 (SEPP)** : interrompre le traitement si un SEPP 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 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 : 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 blanc, 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, œdème 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 des médicaments [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

ONIVYDE® est une marque déposée d'Ipsen Biopharm Limited.

XERMELO® n'est pas commercialisé par Ipsen aux États-Unis. Les indications approuvées peuvent varier en fonction des pays. CABOMETYX® est commercialisé par Exelixis, Inc. aux États-Unis. Ipsen possède les droits exclusifs de commercialisation et de développement clinique du CABOMETYX® 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. 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.ipsen.com](http://www.ipsen.com)

### **Avertissement Ipsen**

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

généraliser 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](http://www.ipsen.com)).

**Pour plus d'informations :**

Christian Marcoux  
Corporate Communications  
+33 (0) 1 58 33 67 94  
[christian.marcoux@ipsen.com](mailto:christian.marcoux@ipsen.com)

Kelly Blaney  
Corporate Communications  
+44 (0) 7903 402275  
[kelly.blaney@ipsen.com](mailto:kelly.blaney@ipsen.com)

**Communauté financière**

Eugenia Litz  
Vice-Présidente Relations Investisseurs  
+44 (0) 1753 627721  
[eugenia.litz@ipsen.com](mailto:eugenia.litz@ipsen.com)

Myriam Koutchinsky  
Responsable Relations Investisseurs  
+33 (0)1 58 33 51 04  
[myriam.koutchinsky@ipsen.com](mailto:myriam.koutchinsky@ipsen.com)

---

<sup>1</sup> Abou-Alfa, G.K., et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *NEJM*. 2018;379:54-63. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1717002>. Accessed August 2019.

<sup>2</sup> Signorovitch, J.E., et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012;15(6):940-7. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22999145>. Accessed August 2019

<sup>3</sup> 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 August 2019

<sup>5</sup> 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 August 2019.

<sup>5</sup> American Institute of Cancer Research. Liver cancer statistics. Available at: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/liver-cancer-statistics>. Accessed August 2019.

<sup>6</sup> 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 August 2019.