

Ipsen et son partenaire Exelixis annoncent que l'évaluation par un comité radiologique indépendant confirme les résultats de l'étude de phase 2 CABOSUN comparant le cabozantinib au sunitinib chez des patients atteints de carcinome avancé du rein non précédemment traité

Ce comité radiologique indépendant confirme que le cabozantinib améliore de façon significative la survie sans progression par rapport au sunitinib.

La demande d'enregistrement auprès des autorités de santé européenne est toujours prévue pour le 3ème trimestre 2017.

Paris (France), le 19 juin 2017 – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) et son partenaire Exelixis (NASDAQ : EXEL) ont annoncé aujourd'hui que l'analyse menée en aveugle par un comité d'évaluation radiologique indépendant (CRI) avait confirmé le critère d'évaluation principal, à savoir la survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur, de l'étude randomisée de phase 2 CABOSUN comparant le cabozantinib au sunitinib chez des patients atteints d'un carcinome avancé du rein (RCC) non précédemment traité, à risque intermédiaire ou élevé selon l'IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium). Selon l'analyse du CRI, le cabozantinib a démontré une réduction cliniquement pertinente et statistiquement significative du taux de progression de la maladie ou de décès, mesurée par la survie sans progression. Comme prévu, Ipsen devrait déposer en Europe au cours du 3e trimestre 2017 une demande d'enregistrement pour le cabozantinib en traitement de première ligne pour les patients atteints de carcinome avancé du rein.

L'étude CABOSUN a été menée par The Alliance for Clinical Trials in Oncology dans le cadre de la collaboration d'Exelixis avec le National Cancer Institute's Cancer Therapy Evaluation Program (NCI-CTEP). Exelixis et le groupe coopératif Alliance prévoient de présenter ces résultats lors d'un prochain congrès médical international.

David Meek, Directeur général d'Ipsen a déclaré : « *Depuis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché en Europe du cabozantinib dans le traitement du carcinome avancé du rein en deuxième ligne, le cabozantinib a également démontré un bénéfice clinique chez les patients atteints d'un carcinome avancé du rein en première ligne. Avec notre partenaire Exelixis, nous sommes*

heureux que le critère d'évaluation principal de l'étude CABOSUN, à savoir l'amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (PFS), ait été confirmé par un comité radiologique indépendant chez des patients atteints d'un carcinome avancé du rein (RCC) à risque intermédiaire ou élevé non précédemment traité. Sur la base de ces données importantes, nous prévoyons de faire une demande d'enregistrement auprès des autorités de santé européennes au cours du 3eme trimestre 2017. »

À propos de l'étude CABOSUN

Le 23 mai 2016, Exelixis a annoncé que l'étude CABOSUN avait atteint son critère d'évaluation principal et avait démontré une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la PFS par rapport au sunitinib chez les patients atteints d'un RCC avancé à risque intermédiaire ou élevé, selon l'évaluation de l'investigateur. L'étude CABOSUN a été menée par The Alliance for Clinical Trials in Oncology dans le cadre de la collaboration d'Exelixis avec le National Cancer Institute's Cancer Therapy Evaluation Program (NCI-CTEP). Ces résultats ont été présentés pour la première fois par le Dr. Toni Choueiri lors du Congrès 2016 de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016, et publiés dans la revue *Journal of Clinical Oncology* (Choueiri, JCO, 2016).¹

CABOSUN est un essai de phase 2 randomisé, en ouvert, contrôlé par traitement actif et mené chez 157 patients atteints d'un RCC avancé à risque intermédiaire ou élevé selon les critères IMDC. Les patients ont été randomisés 1:1 pour recevoir cabozantinib (60 mg, une fois par jour) ou sunitinib (50 mg, une fois par jour durant 4 semaines suivies de 2 semaines d'arrêt). Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (PFS). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie globale et le taux de réponse objective. Les patients éligibles devaient être atteints d'un RCC localement avancé ou métastatique à cellule claire avec un indice ECOG compris entre 0 et 2, et à risque intermédiaire ou élevé selon les critères IMDC (Heng, JCO, 2009).² Les patients ayant reçu un traitement systémique pour le RCC avancé n'étaient pas autorisés à l'inclusion.

À propos du cancer du rein avancé

D'après les statistiques de l'American Cancer Society pour l'année 2017, le cancer du rein fait partie des dix cancers les plus souvent diagnostiqués chez les hommes et les femmes aux États-Unis.³ Le RCC à cellule claire est le type de cancer du rein le plus courant chez les adultes.⁴ S'il est détecté au stade précoce, le taux de survie à cinq ans est élevé ; pour les patients atteints d'un RCC localement avancé ou à un stade avancé métastatique, le taux de survie à cinq ans n'est que de 12%. Aucun traitement n'a encore été identifié.⁵ Environ 30 000 patients aux États-Unis et 68 000 patients dans le monde nécessitent un traitement.⁶

La majorité des RCC à cellule claire présentent un taux de protéines dites de von Hippel-Lindau bien inférieur à la normale, ce qui conduit à des niveaux plus élevés de MET, AXL et VEGF.^{7,8} Ces protéines favorisent l'angiogénèse (croissance des vaisseaux sanguins), la croissance, l'invasivité et la métastase tumorales.⁹⁻¹² Les récepteurs MET et AXL pourraient favoriser l'activation de voies alternatives provoquant une résistance aux inhibiteurs du récepteur VEGF.^{8,9}

À propos de CABOMETRYX™ (cabozantinib)

CABOMETRYX™ est la formulation en comprimés du cabozantinib. Il cible les récepteurs MET, AXL et VEGFR-1,-2 et -3. Dans les modèles précliniques, le cabozantinib a permis d'inhiber l'activité de ces récepteurs, impliqués dans le fonctionnement cellulaire normal et les processus pathologiques tels que l'angiogénèse, l'invasivité et les métastases tumorales, et la résistance au médicament. CABOMETRYX™ est disponible en doses de 20 mg, 40 mg ou 60 mg. La dose recommandée est de 60 mg par voie orale, une fois par jour.

Le 25 avril 2016, la FDA a approuvé CABOMETRYX™, en comprimés, pour le traitement des patients atteints d'un cancer du rein avancé ayant déjà reçu un traitement anti-angiogénique. Le 9 septembre 2016, la Commission européenne a approuvé CABOMETRYX™, en comprimés, dans le traitement du cancer du rein 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.

À propos d'Ipsen

Ipsen est un groupe pharmaceutique de spécialité international qui a affiché en 2016 un chiffre d'affaires proche de 1,6 milliard d'euros. Ipsen commercialise plus de 20 médicaments dans plus de 115 pays, avec une présence commerciale directe dans plus de 30 pays. L'ambition d'Ipsen est de devenir un leader dans le traitement des maladies invalidantes. Ses domaines d'expertise comprennent l'oncologie, les neurosciences, l'endocrinologie (adulte et enfant). 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. Par ailleurs, le Groupe a une politique active de partenariats. La R&D d'Ipsen est focalisée sur ses plateformes technologiques différenciées et innovantes en peptides et en toxines situées au cœur des clusters mondiaux de la recherche biotechnologique ou en sciences du vivant (Les Ulis/Paris-Saclay, France ; Slough / Oxford, UK ; Cambridge, US). En 2016, les dépenses de R&D ont dépassé 200 millions d'euros. Le Groupe rassemble plus de 4 900 collaborateurs dans le monde. Les actions Ipsen sont négociées sur le compartiment A d'Euronext Paris (mnémorique : IPN, code ISIN : FR0010259150) et sont éligibles au SRD (« Service de Règlement Différé »). Le Groupe fait partie du SBF 120. Ipsen a mis en place un programme d'American Depositary Receipt (ADR) sponsorisé de niveau I. Les ADR d'Ipsen se négocient de gré à gré aux Etats-Unis sous le symbole IPSEY. Le site Internet d'Ipsen est 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 5 / 6 développement comprend plusieurs étapes et, lors de chaque étape, le risque est important que le Groupe ne parvienne pas à atteindre ses objectifs et qu'il soit conduit à renoncer à poursuivre ses efforts sur un produit dans lequel il a investi des sommes significatives. Aussi, le Groupe ne peut être certain que des résultats favorables obtenus lors des essais pré cliniques seront confirmés ultérieurement lors des essais cliniques ou que les résultats des essais cliniques seront suffisants pour démontrer le caractère sûr et efficace du produit concerné. Il ne saurait être garanti qu'un produit recevra les homologations nécessaires ou qu'il atteindra ses objectifs commerciaux. Les résultats réels pourraient être sensiblement différents de ceux annoncés dans les déclarations prévisionnelles si les hypothèses sous-jacentes s'avèrent inexactes ou si certains risques ou incertitudes se matérialisent. Les autres risques et incertitudes comprennent, sans toutefois s'y limiter, la situation générale du secteur et la concurrence ; les facteurs économiques généraux, y compris les fluctuations du taux d'intérêt et du taux de change ; l'incidence de la réglementation de l'industrie pharmaceutique et de la législation en matière de soins de santé ; les tendances mondiales à l'égard de la maîtrise des coûts en matière de soins de santé ; les avancées technologiques, les nouveaux produits et les brevets obtenus par la concurrence ; les problèmes inhérents au développement de nouveaux produits, notamment l'obtention d'une homologation ; la capacité du Groupe à prévoir avec précision les futures conditions du marché ; les difficultés ou délais de production ; l'instabilité financière de l'économie internationale et le risque souverain ; la dépendance à l'égard de l'efficacité des brevets du Groupe et autres protections concernant les produits novateurs ; et le risque de litiges, notamment des litiges en matière de brevets et/ou des recours réglementaires. Le Groupe dépend également de tierces parties pour le développement et la commercialisation de ses produits, qui pourraient potentiellement générer des redevances substantielles ; ces partenaires pourraient agir de telle manière que cela pourrait avoir un impact négatif sur les activités du Groupe ainsi que sur ses résultats financiers. Le Groupe ne peut être certain que ses partenaires tiendront leurs engagements. A 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).

Pour plus d'informations:

Ipsen

Médias

Didier Véron
Senior Vice-Président, Affaires Publiques et
Communication
Tél.: +33 (0)1 58 33 51 16
E-mail : didier.veron@ipsen.com

Brigitte Le Guennec
Responsable Communication Externe Groupe
Tél.: +33 (0)1 58 33 51 17
E-mail : brigitte.le.guennec@ipsen.com

Communauté financière

Eugenia Litz
Vice-Présidente Relations Investisseurs
Tél.: +44 (0) 1753 627721
E-mail : eugenia.litz@ipsen.com

Côme de La Tour du Pin
Chargé de Relations Investisseurs
Tél.: +33 (0)1 58 33 53 31
E-mail : come.de.la.tour.du.pin@ipsen.com

Références

¹ Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 35:6, 591-597.

² Heng D.Y., Xie W., Regan M.M., et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27:5794-5799.

³ American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2017*. Atlanta: American Cancer Society; 2017.

⁴ Jonasch E., Gao J., Rathmell W.K., Renal cell carcinoma. *BMJ*. 2014; 349:g4797.

⁵ Ko, J. J., Choueiri, T.K., et al. First-, second- third-line therapy for mRCC: benchmarks for trial design from the IMDC. *British Journal of Cancer*. 2014; 110: 1917-1922.

⁶ Decision Resources Report: Renal Cell Carcinoma. October 2014 (internal data on file).

⁷ Harshman, L.C. and Choueiri, T.K., Targeting the hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway in renal cell carcinoma. *Cancer J*. 2013; 19(4):316-23.

⁸ Rankin et al., Direct regulation of GAS6/AXL signaling by HIF promotes renal metastasis through SRC and MET. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111(37):13373-8.

⁹ Zhou L, Liu X-D, Sun M, et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene*. 2016;35(21):2687–2697.

¹⁰ Koochekpour et al., The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene inhibits hepatocyte growth factor/scatter factor-induced invasion and branching morphogenesis in renal carcinoma cells. *Mol Cell Biol*. 1999; 19(9):5902–5912.

11. Takahashi A, Sasaki H, Kim SJ, et al. Markedly increased amounts of messenger RNAs for vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in renal cell carcinoma associated with angiogenesis. *Cancer Res*. 1994;54:4233-4237.

12. Nakagawa M, Emoto A, Hanada T, Nasu N, Nomura Y. Tubulogenesis by microvascular endothelial cells is mediated by vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal cell carcinoma. *Br J Urol*. 1997;79:681-687