

Ipsen obtient l'approbation européenne pour Cabometyx[®] (cabozantinib) pour le traitement du carcinome hépatocellulaire chez les adultes antérieurement traités par sorafénib

Paris (France), le 15 novembre 2018 - Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) a annoncé aujourd'hui que la Commission Européenne (CE) a approuvé Cabometyx[®] (cabozantinib) 20, 40, 60 mg en monothérapie dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) chez les adultes antérieurement traités par sorafénib. Cette décision va permettre l'accès au marché de Cabometyx[®] (cabozantinib) pour cette indication dans les 28 états membres de l'Union européenne, ainsi qu'en Norvège et en Islande.

"L'approbation de la Commission Européenne pour Cabometyx[®] offre aux patients atteints de CHC une nouvelle option thérapeutique significative. À ce jour, les médecins exerçant en Europe n'avaient à leur disposition qu'un seul traitement de 2^{ème} ligne autorisé pour ce cancer agressif et difficile à traiter.^{1,2} Nous sommes fiers de pouvoir proposer Cabometyx[®], un traitement innovant dont l'efficacité à prolonger la durée de survie des patients atteints de CHC et antérieurement traités a été démontrée », a déclaré Harout Semerjian, Chief Commercial Officer Ipsen. "Cette nouvelle indication renforce notre engagement à améliorer la vie des patients et nous incite à poursuivre le développement de Cabometyx[®] dans le traitement des tumeurs solides."

Le Professeur Philippe Merle, spécialiste en hépatologie et gastro-entérologie à l'Hôpital de La Croix-Rousse, Lyon, a déclaré : *"Les patients atteints de CHC en Europe bénéficient désormais d'un traitement qui permet de prolonger la durée de vie et de retarder la progression de la maladie, comme cela a été démontré dans l'étude CELESTIAL. Cette étape est très encourageante pour les patients atteints de cancer du foie et offre aux médecins une nouvelle option thérapeutique pour cette maladie complexe."*

L'Autorisation de Mise sur le Marché de la Commission européenne s'appuie sur les résultats de l'étude pivotale internationale contrôlée versus placebo de phase 3 CELESTIAL qui a atteint son objectif principal de survie globale (OS), le cabozantinib ayant permis d'obtenir une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la survie globale en comparaison au placebo chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé, traités antérieurement par sorafénib.³ En juillet 2018, les résultats de l'étude pivotale de phase III CELESTIAL ont été publiés dans la revue *New England Journal of Medicine*.³

La Commission européenne a également approuvé Cabometyx® pour le traitement des adultes atteints de carcinome rénal avancé à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement (mai 2018) et chez les patients adultes après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) (septembre 2016).

Les recommandations détaillées relatives à l'utilisation de ce produit sont décrites dans le Résumé des caractéristiques du produit (SmPC), disponible [ici](#).

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 au niveau mondial, sur plus de 100 sites dans 19 pays. L'étude a été conçue pour recruter 760 patients atteints de 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). Aucun cross-over n'a été autorisé entre les groupes de traitement durant la période en aveugle.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie globale (OS) ; les critères d'évaluation secondaires comprenaient 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 CHC avancé, l'hypothèse statistique retenue pour le critère d'évaluation principal de l'étude CELESTIAL (survie globale) 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. Le comité indépendant de contrôle des données de l'étude a estimé que l'étude d'efficacité devait être arrêtée, à l'issue de la seconde analyse intérimaire. CELESTIAL a atteint son objectif d'évaluation principal de survie globale (OS), le cabozantinib ayant permis d'obtenir une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la survie globale en comparaison au placebo chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé. Le profil de tolérance du cabozantinib dans l'étude est conforme à celui déjà établi.

À propos du carcinome hépatocellulaire (CHC)

Le CHC est la forme la plus courante de cancer du foie chez l'adulte.⁴ L'origine de la maladie se situe au niveau des cellules appelées hépatocytes qui se trouvent dans le foie. Avec près de 800 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année, le CHC est le sixième cancer le plus répandu et la seconde cause de décès liés au cancer au niveau mondial.^{5,6} Selon les données de GLOBOSCAN, on estime que près de 60 000 nouveaux patients auront un diagnostic de cancer du foie en 2020, dans l'Union européenne (EU-28).⁷ En l'absence de traitement, la survie des patients atteints de la forme avancée de la maladie est en général comprise entre 4 et 8 mois.⁸

À propos de Cabometyx® (cabozantinib)

Cabometyx® est une petite molécule inhibant des récepteurs de tyrosine kinase, notamment VEGFR, MET, AXL et 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.

Cabometyx® en comprimés est approuvé aux États Unis pour le traitement des patients atteints d'un cancer du rein avancé. 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 en Australie, au Brésil, au Canada, en Corée du Sud, à Hong Kong, en Suisse, à Taiwan et en Ukraine. 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 17 mai 2018, Ipsen a annoncé que la Commission européenne avait 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 15 novembre 2018, Ipsen a annoncé que la Commission européenne avait approuvé Cabometyx® dans le traitement de deuxième ligne du carcinome hépatocellulaire chez les patients adultes traités antérieurement par sorafénib, dans l'Union européenne, en Norvège et en Islande.

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 inexactes ou si certains risques ou incertitudes se matérialisent. Les autres risques et incertitudes comprennent, sans toutefois s'y limiter, la situation générale du secteur et la concurrence ; les facteurs économiques généraux, y compris les fluctuations du taux d'intérêt et du taux de change ; l'incidence de la réglementation de l'industrie pharmaceutique et de la législation en matière de soins de santé ; les tendances mondiales à l'égard de la maîtrise des coûts en matière de soins de santé ; les avancées technologiques, les nouveaux produits et les brevets obtenus par la concurrence ; les problèmes inhérents au développement de nouveaux produits, notamment l'obtention d'une homologation ; la capacité du Groupe à prévoir avec précision les futures conditions du marché ; les difficultés ou délais de production ; l'instabilité financière de l'économie internationale et le risque souverain ; la dépendance à l'égard de l'efficacité des brevets du Groupe et autres protections concernant les produits novateurs ; et le risque de litiges, notamment des litiges en matière de brevets et/ou des recours réglementaires. Le Groupe dépend également de tierces parties pour le développement et la commercialisation de ses produits, qui pourraient potentiellement générer des redevances substantielles ; ces partenaires pourraient agir de telle manière que cela pourrait avoir un impact négatif sur les activités du Groupe ainsi que sur ses résultats financiers. Le Groupe ne peut être certain que ses partenaires tiendront leurs engagements. À ce titre, le Groupe pourrait ne pas être en mesure de bénéficier de ces accords. Une défaillance d'un de ses partenaires pourrait engendrer

une baisse imprévue de revenus. De telles situations pourraient avoir un impact négatif sur l'activité du Groupe, sa situation financière ou ses résultats. Sous réserve des dispositions légales en vigueur, le Groupe ne prend aucun engagement de mettre à jour ou de réviser les déclarations prospectives ou objectifs visés dans le présent communiqué afin de refléter les changements qui interviendraient sur les événements, situations, hypothèses ou circonstances sur lesquels ces déclarations sont basées. L'activité du Groupe est soumise à des facteurs de risques qui sont décrits dans ses documents d'information enregistrés auprès de l'Autorité des Marchés Financiers.

Les risques et incertitudes présentés ne sont pas les seuls auxquels le Groupe doit faire face et le lecteur est invité à prendre connaissance du Document de Référence 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

External Communications Director
Public Affairs & Corporate Communications
+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

Références :

¹ Stivarga (regorafenib) EU Summary Of Product Characteristics

² ESMO HCC Clinical Guidelines, Ann Oncol 2018 ; 29 (Supplement 4): iv238–iv255, 2018

³ Abou-Alfa GK et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2018 Jul 5;379(1):54-63.

⁴ McGlynn KA, London WT. The Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma, Present and Future. Clinics in liver disease. 2011;15(2):223-x. doi:10.1016/j.cld.2011.03.006.

⁵ Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al: Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 136:E359-86, 2015

⁶ GLOBOCAN International Agency for Research on Cancer (IARC). Available at: <http://gco.iarc.fr/today/factsheets-cancers?cancer=7&type=0&sex=0>

⁷ GLOBOCAN International Agency for Research on Cancer (IARC). Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx

⁸ Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii41–vii48, 2012