

Exelixis et son partenaire Ipsen présentent à l'ASCO les résultats de l'essai de phase 3 démontrant une amélioration significative de la survie globale avec CABOMETRYX[™] comprimés (cabozantinib) chez les patients atteints d'un carcinome avancé du rein précédemment traité

- Les données relatives à l'augmentation cliniquement significative de la survie globale de l'étude METEOR font l'objet d'une présentation orale et sont publiées simultanément dans *The Lancet Oncology*
- Les bénéfices en termes de survie globale et de survie sans progression sont constants parmi tous les sous-groupes évalués

ABSTRACT #4506

Paris (France) et South San Francisco (Californie, États-Unis), le 5 juin 2016 — Exelixis, Inc. (NASDAQ : EXEL) et Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) ont annoncé aujourd'hui les résultats de la survie globale (SG), observés dans le cadre de l'essai de phase 3 METEOR avec CABOMETRYX[™] comprimés (cabozantinib), chez les patients atteints d'un carcinome avancé du rein (RCC) ayant déjà reçu un traitement anti-angiogénique. Les résultats seront exposés lors d'une présentation orale qui se tiendra aujourd'hui dans le cadre de la réunion annuelle 2016 de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) à Chicago. Ils ont été publiés ce jour dans *The Lancet Oncology*¹. Les résultats de la survie globale démontrent que CABOMETRYX[™] réduit d'un tiers le risque de décès par rapport à l'everolimus. Exelixis avait précédemment annoncé que METEOR avait atteint son critère principal d'évaluation, la survie sans progression (SSP), ainsi que les critères d'évaluation secondaires, la Survie Globale (SG) et le taux de réponse objective.

« Le bénéfice en termes de survie globale obtenu avec le traitement par CABOMETRYX[™] - qui est systématiquement favorable parmi plusieurs sous-groupes de patients pré-définis et dans les analyses post-hoc -, vient renforcer les résultats précédemment communiqués sur la survie sans progression et le taux de réponse objective », déclare **Toni Choueiri, M.D., Directeur clinique, Lank Center for Genitourinary Oncology, Dana-Farber Cancer Institute**. « L'autorisation de mise sur le marché du CABOMETRYX[™], récemment délivrée par les autorités réglementaires américaines (FDA), permet aux patients à la recherche de nouvelles solutions thérapeutiques d'avoir accès à un traitement différencié, dont il est démontré qu'il les aide à vivre plus longtemps tout en retardant la progression de leur cancer ».

Au cours de l'essai METEOR, après un suivi médian de près de 19 mois, CABOMETRYX[™] a démontré une augmentation de la SG médiane de près de 5 mois par rapport au traitement de référence, c'est-à-dire de 21,4 mois versus 16,5 mois pour l'everolimus (HR 0,66, IC 95 % [0,53-0,83], p=0,0003), ce qui correspond à une réduction de 34 % du risque de décès.

Le traitement par CABOMETRYX™ a permis d'obtenir des bénéfices constants en termes de SG et de survie sans progression parmi plusieurs sous-groupes d'analyse pré-spécifiés et dans les analyses post-hoc. Les bénéfices étaient indépendants du groupe de risque du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (favorable, intermédiaire ou défavorable), du nombre et du type de traitement préalable par un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR-TKI) (un ou plus d'un), de la durée du premier traitement par un VEGFR-TKI (6 mois ou moins, ou plus de 6 mois), de la présence de métastases osseuses et/ou viscérales, et des niveaux du biomarqueur MET dans les tumeurs (élevés, faibles ou inconnus). Des informations supplémentaires sur les bénéfices observés dans les sous-groupes de patients en fonction de la présence de métastases osseuses et du traitement préalable par un VEGFR-TKI seront communiquées lors d'une présentation qui se tiendra le 6 juin à 13h CDT.

*« Nous nous réjouissons de partager les résultats détaillés de la survie globale, issus de l'essai METEOR, avec la communauté de l'oncologie lors de cette réunion annuelle de l'ASCO », a déclaré **Michael M. Morrissey, Ph.D., Président-Directeur général d'Exelixis**. « Le taux de survie à cinq ans des patients diagnostiqués avec un cancer avancé du rein n'est que de 12 %, d'où la nécessité de nouvelles options thérapeutiques pour aider les patients à vivre plus longtemps tout en retardant la progression de leur maladie. CABOMETRYX™, premier traitement autorisé par la FDA à démontrer un bénéfice sur les trois principaux critères d'efficacité, a également démontré un bénéfice homogène en termes de survie parmi tous les sous-groupes de patients évalués au cours de l'essai METEOR ».*

*« Les données récentes issues de l'essai METEOR confirment une amélioration de la survie de près de 5 mois apportée par CABOMETRYX™ chez les patients atteints d'un carcinome avancé du rein », a déclaré **Marc de Garidel, Président-Directeur général, Ipsen**. « Nous travaillons en étroite collaboration avec Exelixis et les autorités réglementaires pour mettre le cabozantinib à la disposition des patients qui recherchent de nouvelles options thérapeutiques ayant démontré des bénéfices en termes de survie ».*

Au moment de l'analyse de l'essai, la durée médiane du traitement était de 8,3 mois avec CABOMETRYX™ versus 4,4 mois avec everolimus. Des réductions de doses ont été effectuées chez 62 % et 25 % des patients, respectivement. Le taux d'abandon du traitement du fait d'un événement indésirable non lié à la progression de la maladie était de 12 % avec CABOMETRYX™ et de 11 % avec l'everolimus.

Les événements indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents étaient l'hypertension (15 %), la diarrhée (13 %) et la fatigue (11 %) dans le groupe traité avec CABOMETRYX™ ; et l'anémie (17 %), la fatigue (7 %) et l'hyperglycémie (5 %) dans le groupe traité avec l'everolimus. Des événements indésirables graves \geq au grade 3 sont survenus chez 130 patients (39 %) traités avec cabozantinib et chez 129 patients (40 %) traités avec l'everolimus.

Le 25 avril 2016, les autorités réglementaires américaines (FDA) ont approuvé CABOMETRYX™ pour le traitement des patients avec un cancer du rein avancé (RCC) ayant déjà reçu un traitement anti-angiogénique en première ligne.

À propos de l'étude clinique pivotale de phase 3 METEOR

METEOR était un essai mené en ouvert chez 658 patients atteints d'un carcinome avancé du rein qui ont recheté après au moins un traitement précédent par un VEGFR-TKI. Le critère d'évaluation principal était la SSP chez les 375 premiers patients traités. Les critères d'évaluation secondaires

comprenaient la SG et le taux de réponse objective chez tous les patients inclus. L'essai a été mené sur environ 200 sites, dans 26 pays, avec une inclusion dans l'étude pondérée en faveur de l'Europe occidentale, l'Amérique du Nord et l'Australie.

Les patients ont été randomisés 1:1 pour recevoir 60 mg de CABOMETYX™ ou 10 mg d'everolimus par jour, et ont été stratifiés selon le nombre de traitements précédemment reçus par VEGFR-TKI et selon les critères de risque du MSKCC. Aucun cross-over n'a été autorisé entre les groupes de traitement.

METEOR a atteint son critère d'évaluation principal, à savoir l'amélioration significative de la SSP. CABOMETYX™ a démontré une réduction de 42 % du risque de progression de la maladie ou de décès, en comparaison avec l'everolimus. La SSP médiane pour CABOMETYX™ était de 7,4 mois versus 3,8 mois pour l'everolimus (HR=0,58, IC 95 % 0,45-0,74, P<0,0001). CABOMETYX™ a également amélioré de façon significative le taux de réponse objective en comparaison avec l'everolimus (p<0,0001). Ces données avaient été présentées lors de l'European Cancer Congress en septembre 2015 et publiées dans le *New England Journal of Medicine*² du même mois.

À propos du cancer du rein avancé

Les statistiques 2016 de l'American Cancer Society citent le cancer du rein comme étant parmi les 10 formes de cancers diagnostiqués les plus communes chez les hommes et les femmes aux États-Unis.³ Le carcinome du rein à cellule claire est le type de cancer du rein le plus courant chez les adultes.⁴ S'il est détecté à un stade précoce, le taux de survie à 5 ans est élevé ; toutefois, le taux de survie à 5 ans pour des patients à un stade avancé ou métastatique est de 12 %. Aucun traitement n'a été identifié.³ Environ 17 000 patients aux États-Unis et 37 000 dans le monde nécessitent un traitement en deuxième ligne ou d'autres lignes de traitement.⁵

La majorité des RCC à cellule claire présentent un taux de protéines dites de von Hippel-Lindau inférieur à la normale, ce qui conduit à des niveaux plus élevés de MET, AXL et VEGF.^{6,7} Ces protéines favorisent l'angiogénèse (croissance des vaisseaux sanguins), la croissance, l'invasivité et les métastases tumorales.⁸
¹¹ Les récepteurs MET et AXL pourraient favoriser l'activation de voies alternatives provoquant une résistance aux inhibiteurs du récepteur VEGF.^{8,7}

À propos de CABOMETYX™

CABOMETYX™ 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.

CABOMETYX™, la formulation en comprimés du cabozantinib, 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, les autorités réglementaires américaines (FDA) ont approuvé CABOMETYX™, en comprimés, pour le traitement des patients avec un cancer du rein avancé ayant déjà reçu un traitement anti-angiogénique.

Le 28 janvier 2016, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a validé le dépôt de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du cabozantinib dans le traitement des patients atteints d'un carcinome avancé du rein et ayant déjà reçu une thérapie. La demande a bénéficié d'une procédure d'évaluation accélérée ce qui la rend éligible à une revue sous 150 jours contre le standard habituel de 210 jours. Le 29 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.

À propos d'Exelixis

Exelixis, Inc. (Nasdaq : EXEL) est une entreprise biopharmaceutique engagée dans la découverte, le développement et la commercialisation de nouveaux médicaments pour l'amélioration des traitements et des résultats chez les patients atteints d'un cancer. Depuis sa création en 1994, trois médicaments découverts par Exelixis sont passés par une phase de développement clinique avant d'être autorisés par les autorités réglementaires. Actuellement, Exelixis se consacre à la progression du cabozantinib, un inhibiteur de multiples tyrosines kinases - notamment des récepteurs MET, AXL et VEGF - qui a démontré une activité anti-tumorale clinique dans plus de 20 formes de cancers et qui est le sujet d'un large programme de développement clinique. Deux formulations distinctes de cabozantinib ont reçu les autorisations de mise sur le marché réglementaires pour traiter certaines formes de cancers du rein et de la thyroïde, et sont commercialisées à ces fins : CABOMETYX™ comprimés (États-Unis) et COMETRIQ® gélules (États-Unis et Union Européenne), respectivement. Un autre composé découvert par Exelixis, le COTELLIC™ (cobimetinib), un inhibiteur sélectif de MEK, a été approuvé sur des territoires essentiels tels que les États-Unis et l'Union Européenne, et est évalué pour d'autres indications potentielles par Roche and Genentech (groupe Roche) dans le cadre d'une collaboration avec Exelixis. Pour obtenir davantage d'informations sur Exelixis, veuillez consulter le site www.exelixis.com ou suivre @ExelixisInc sur Twitter.

À propos d'Ipsen

Ipsen est un groupe pharmaceutique de spécialité international qui a affiché en 2015 un chiffre d'affaires supérieur à 1,4 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, et l'endocrinologie. 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 la vessie ou de tumeurs neuroendocrines. Ipsen bénéficie également d'une présence significative en médecine générale. 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 2015, les dépenses de R&D ont atteint près de 193 millions d'euros. Le Groupe rassemble plus de 4 600 collaborateurs dans le monde. Les actions Ipsen sont négociées sur le compartiment A d'Euronext Paris (mnémonique : 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 4/5 un programme d'American Depositary Receipt (ADR) sponsorisé de niveau I. Les ADR d'Ipsen se négocient de gré à gré aux États-Unis sous le symbole IPSEY. Le site Internet d'Ipsen est 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. 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 3 / 3 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. 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 2015 du Groupe, disponible sur son site web (www.ipsen.com).

Références

1. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Onc*. 2016 Jun 5; S1470-2045(16)30107-3.
2. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(19):1814-1823.
3. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016*. Atlanta: American Cancer Society; 2016.
4. Jonasch E., Gao J., Rathmell W.K., Renal cell carcinoma. *BMJ*. 2014; 349:g4797.
5. Decision Resources Report: Renal Cell Carcinoma. October 2014 (internal data on file).
6. 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):316-323.
7. 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):13373-13378.
8. Zhou L, Liu X-D, Sun M, et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene*. 2015 Sep 14. doi:10.1038/onc.2015.343. [Epub ahead of print].
9. 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.
10. 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.
11. 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.

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

Communauté financière

Eugenia Litz

Vice-Président, Relations Investisseurs

Tél.: +44 (0) 1753 627721

E-mail: eugenia.litz@ipsen.com

Brigitte Le Guennec

Responsable de la Communication Externe
Groupe

Tél.: +33 (0)1 58 33 51 17

E-mail : brigitte.le.guennec@ipsen.com

Côme de la Tour du Pin

Chargé de Relations Investisseurs

Tel.: +33 (0)1 58 33 53 31

E-mail: come.de.la.tour.du.pin@ipsen.com

Exelixis

Communauté financière

Susan Hubbard

Relations Investisseurs et Communication

Téléphone : (650) 837-8194

E-mail : shubbard@exelixis.com

Médias

Hal Mackins

Pour Exelixis, Inc

Téléphone : (415) 994-0040

E-mail : hal@torchcomllc.com