

Exelixis et son partenaire Ipsen présentent les résultats positifs de survie globale issus de l'analyse des sous-groupes de l'essai de phase 3 avec CABOMETRYX™ (comprimés de cabozantinib), lors de la réunion annuelle 2016 de l'ASCO

- Des données supplémentaires issues de l'étude pivotale METEOR mettent en avant le bénéfice cliniquement pertinent de CABOMETRYX™ parmi les sous-groupes de patients atteints d'un carcinome avancé du rein

ABSTRACTS #4557, #4558

Paris (France) et South San Francisco (Californie, États-Unis), le 6 juin 2016 — Exelixis, Inc. (NASDAQ : EXEL) et Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) ont annoncé aujourd'hui la présentation de données positives issues de l'analyse des sous-groupes de l'étude pivotale METEOR comparant CABOMETRYX™ comprimés (cabozantinib) avec l'everolimus chez 658 patients atteints d'un carcinome avancé du rein (RCC) ayant déjà reçu un traitement anti-angiogénique. Les données feront l'objet de deux présentations de posters aujourd'hui, dans le cadre de la réunion annuelle 2016 de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) qui se tient du 3 au 7 juin, à Chicago. Elles seront présentées par Bernard Escudier, M.D., Président du Comité Oncologie Génito-urinaire de l'Institut Gustave Roussy et par Thomas Powles, M.D., Professeur d'oncologie clinique génito-urinaire, Barts Cancer Institute. Les résultats démontrent que les bénéfices de CABOMETRYX™ en termes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) étaient indépendants de la présence de métastases osseuses, d'une thérapie anti-PD-1/PD-L1 préalable, et du type de traitement préalable par un inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR-TKI).

« Ces nouvelles analyses démontrent la valeur de CABOMETRYX™ dans le traitement du cancer avancé du rein, en affichant une amélioration de la SSP et de la SG parmi les sous-groupes de patients inclus dans l'essai METEOR », a déclaré **Michael M. Morrissey, Ph.D., Président et Président-directeur général d'Exelixis**. « Nous nous engageons à explorer tout le potentiel de CABOMETRYX™ pour aider autant de patients que possible ».

Dans la première des deux présentations, le traitement avec CABOMETRYX™ a démontré une amélioration de la SSP et de la SG chez les patients présentant des métastases osseuses à l'inclusion (n=142). La SSP médiane était de 7,4 mois avec CABOMETRYX™ versus 2,7 mois avec l'everolimus (HR=0,33, IC 95 % [0,21-0,51]), et la survie globale médiane était de 20,1 mois versus 12,1 mois, respectivement (HR=0,54, IC 95 % [0,34-0,84]).

Pour les patients qui présentaient à la fois des métastases osseuses et viscérales (n=112), la SSP médiane était de 5,6 mois avec CABOMETRYX™ versus 1,9 mois avec l'everolimus

(HR=0,26, IC 95 % [0,16-0,43]). La survie globale médiane était de 20,1 mois versus 10,7 mois, respectivement (HR=0,45, IC 95 % [0,28-0,72]. Pour le sous-groupe avec des métastases osseuses, le profil de tolérance de CABOMETYXTM était conforme à celui de l'ensemble de l'essai METEOR.

« Les patients dont le cancer du rein s'est propagé dans les os ont traditionnellement un pronostic moins favorable et des résultats de traitement moins bons en comparaison avec ceux qui n'ont pas d'atteinte osseuse », a déclaré le **Dr. Escudier**. « CABOMETYXTM a démontré un bénéfice cliniquement pertinent pour ceux présentant des métastases osseuses, ce qui est encourageant pour les médecins et patients à la recherche de nouvelles solutions thérapeutiques ».

Dans la deuxième présentation, les résultats ont été évalués en fonction du traitement déjà reçu par les patients, avant leur entrée dans l'essai METEOR. Les bénéfices en termes de SG et de SSP étaient constants parmi tous les sous-groupes évalués (voir le tableau ci-dessous), quel que soit le nombre de thérapies par VEGFR-TKI (un ou plus d'un) déjà reçus, le traitement spécifique préalable par VEGFR-TKI (sunitinib ou pazopanib) chez les patients ayant reçu un seul traitement par VEGFR-TKI, et le traitement préalable par thérapies anti-PD-1/PD-L1. Les événements indésirables relevés dans les sous-groupes de traitement étaient similaires à ceux de la population globale de l'étude et ont été gérés avec des réductions de doses.

Tableau. SG et SSP par sous-groupe dans METEOR

Sous-groupe	n	SG médiane (mois)		Hazard ratio (rapport de risque) SG (IC 95 %)	SSP médiane (mois)		Hazard ratio (rapport de risque) SSP (IC 95 %)
		CABOMETYX TM	Everolimus		CABOMETYX TM	Everolimus	
Nombre de traitements préalables par VEGFR-TKI							
1	464	21,4	16,5	0,65 (0,50-0,85)	7,4	3,8	0,52 (0,41-0,66)
≥2	194	20,8	17,2	0,73 (0,48-1,10)	7,4	4,0	0,51 (0,35-0,74)
Un traitement préalable par un VEGFR-TKI							
Sunitinib	267	21,4	16,5	0,66 (0,47-0,93)	9,1	3,7	0,43 (0,32-0,59)

Sous-groupe	n	SG médiane (mois)		Hazard ratio (rapport de risque) SG (IC 95 %)	SSP médiane (mois)		Hazard ratio (rapport de risque) SSP (IC 95 %)
		CABOMETYX TM	Everolimus		CABOMETYX TM	Everolimus	
Pazopanib	171	22,0	17,5	0,66 (0,42-1,04)	7,4	5,1	0,67 (0,45-0,99)
Thérapie anti-PD-1/PD-L1 préalable							
Non	626	21,4	16,5	0,68 (0,54-0,85)	7,4	3,9	0,54 (0,44-0,66)
Oui	32	Non estimable	16,3	0,56 (0,21-1,52)	Non estimable	4,1	0,22 (0,07-0,65)

« Ces résultats démontrent que le bénéfice de CABOMETYXTM pour les patients est robuste quel que soit les antécédents de traitements, le site et l'extension des métastases tumorales », a déclaré **Marc de Garidel, Président-directeur général, Ipsen**.

Le 25 avril 2016, les autorités réglementaires américaines (FDA) ont approuvé CABOMETYXTM pour le traitement des patients avec un cancer du rein avancé (RCC) ayant déjà reçu un traitement anti-angiogénique. CABOMETYXTM, qui a bénéficié de l'évaluation « Fast Track and Breakthrough Therapy » par les autorités réglementaires américaines, est le premier traitement à démontrer, dans un essai de phase 3 mené chez des patients atteints d'un RCC avancé, des améliorations significatives et cliniquement pertinentes sur les trois critères clés d'efficacité : la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse objective.

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 rechuté 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 CABOMETRYX[™] 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. CABOMETRYX[™] 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 CABOMETRYX[™] était de 7,4 mois versus 3,8 mois pour l'everolimus (HR=0,58, IC 95 % 0,45-0,74, P<0,0001). CABOMETRYX[™] 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*¹.

CABOMETRYX[™] a également démontré une augmentation statistiquement et cliniquement pertinente de la survie globale dans le cadre de l'essai METEOR. En comparaison avec l'everolimus, CABOMETRYX[™] a été associé à une réduction de 34 % du taux de décès. La survie globale médiane était de 21,4 mois pour les patients ayant reçu CABOMETRYX[™] contre 16,5 mois pour ceux ayant reçu everolimus (HR=0,66, IC 95 % 0,53-0,83, P=0,0003).

Le bénéfice du CABOMETRYX[™] sur la survie globale a été robuste et constant quel que soit les sous-groupes précédemment définis. Le bénéfice a notamment été observé quel que soit le niveau de risque, le site et l'extension des métastases tumorales, ou le niveau d'expression de MET tumorale. Ces résultats ont été présentés le 5 juin, lors de la réunion annuelle 2016 de l'ASCO, et simultanément publiés dans *The Lancet Oncology*².

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 fait d'un événement indésirable non lié à la progression de la maladie était de 12 % avec CABOMETRYX[™] et de 11 % avec l'everolimus.

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 9 10 11} Les récepteurs MET et AXL pourraient favoriser l'activation de voies alternatives provoquant une résistance aux inhibiteurs du récepteur VEGF.^{5,6}

À propos de CABOMETRYX™

CABOMETRYX™ 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™, 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 CABOMETRYX™, 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 de 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 l'approbation réglementaire pour traiter certaines formes de cancers du rein et de la thyroïde, et sont commercialisées à ces fins sous la forme de comprimés de CABOMETRYX™ (États-Unis) et de capsules de COMETRIQ® (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, 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 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 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. 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).

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 de la Communication Externe
Groupe

Tél.: +33 (0)1 58 33 51 17

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

Communauté financière

Eugenia Litz

Vice-Président, Relations Investisseurs

Tél.: +44 (0) 1753 627721

E-mail: eugenia.litz@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

¹ 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

² 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.

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.