

Ipsen et son partenaire Exelixis reçoivent un avis favorable du CHMP pour le Cabometyx[™] (cabozantinib) 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

- **Le CHMP recommande l'approbation de Cabometyx[™] (cabozantinib) pour les patients adultes 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, sur la base des résultats de METEOR, une vaste étude de phase 3 randomisée**
- **Cabometyx[™] (cabozantinib) est le premier et unique inhibiteur de multiples tyrosines kinases avec des bénéfices cliniques établis sur les trois critères d'efficacité clés : survie globale (SG), survie sans progression (SSP) et taux de réponse objective (TRO)**
- **Cabometyx[™] (cabozantinib) a permis d'améliorer de façon significative la survie globale dans tous les sous-groupes de patients analysés**

Paris (France) et South San Francisco (Calif., États-Unis), le 22 juillet 2016 — Exelixis, Inc. (NASDAQ :EXEL) et Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) ont annoncé aujourd'hui que le Comité des médicaments à usage humain (CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use), comité scientifique de l'Agence européenne du médicament (EMA : European Medicines Agency), avait émis un avis favorable pour Cabometyx[™] (cabozantinib) 20, 40, 60 mg 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, et a recommandé son autorisation de mise sur le marché. L'avis favorable du CHMP va maintenant être examiné par la Commission Européenne (CE), qui est habilitée à approuver les médicaments dans l'Union européenne (UE).

David Meek, Directeur général d'Ipsen, a déclaré : « *Nous sommes heureux du fait que les patients européens souffrant de cancer du rein vont bientôt pouvoir bénéficier de Cabometyx[™]. Ipsen est très fier d'avoir reçu cet avis favorable du CHMP pour Cabometyx[™], un nouveau médicament dont les résultats cliniques dans le traitement du carcinome avancé du rein sont sans précédent. Cabometyx[™] a démontré des effets bénéfiques solides et homogènes, quel que soit le traitement antérieur, le site et l'étendue des métastases tumorales chez les patients atteints de carcinome avancé du rein et préalablement traités.* »

*« L'avis favorable du CHMP pour Cabometyx[™] est une étape importante pour Exelixis et Ipsen puisque nous travaillons ensemble pour apporter cette option thérapeutique aux patients atteints de carcinome avancé du rein » a déclaré **Michael M. Morrissey, Ph.D., Président directeur général d'Exelixis.** « Conformément à notre mission commune d'apporter des thérapies innovantes dans le traitement du cancer, nous avons ici l'opportunité de changer la manière de traiter les patients. S'il est approuvé par la Commission européenne, Cabometyx[™] constituera une nouvelle option thérapeutique avec des améliorations cliniquement significatives sur l'ensemble des trois critères d'efficacité et répondra à un besoin médical important, non encore satisfait ».*

L'avis favorable du CHMP a été émis après une procédure d'évaluation accélérée réservée aux médicaments présentant un intérêt majeur pour la santé publique. La recommandation va maintenant être examinée par la Commission européenne, qui est habilitée à approuver les médicaments utilisés dans les 28 pays de l'Union européenne, en Norvège et en Islande, et une décision devrait être rendue dans un délai de deux mois suivant l'avis du CHMP.

Les recommandations détaillées sur l'utilisation de ce produit seront décrites dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui devrait être disponible s'il obtient l'autorisation de mise sur le marché de la part de la Commission européenne.

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.

Le 25 avril 2016, les autorités réglementaires américaines (FDA) ont approuvé Cabometyx[™] (cabozantinib), pour le traitement des patients avec un cancer du rein avancé ayant déjà reçu un traitement antiangiogénique.

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 inhibiteur des tyrosine kinases ciblant le récepteur du VEGF. 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[™] (cabozantinib) ou 10 mg d'everolimus par jour, et ont été stratifiés selon le nombre de traitements précédemment reçus un inhibiteur des tyrosine kinases ciblant le récepteur du VEGF 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[™] (cabozantinib) 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[™] (cabozantinib) 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[™] (cabozantinib) 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 Medicine¹.

Cabometyx[™] (cabozantinib) a également démontré une augmentation statistiquement significative et cliniquement pertinente de la survie globale dans le cadre de l'essai METEOR. En comparaison avec l'everolimus, CABOMETYX[™] 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 Cabometyx[™] (cabozantinib) contre 16,5 mois pour ceux ayant reçu everolimus (HR=0,66, IC 95 % 0,53-0,83, P=0,0003).

Le bénéfice du Cabometyx[™] (cabozantinib) sur la survie globale a été robuste et constant quels que soient les sous-groupes précédemment définis. Le bénéfice a notamment été observé quel que soit le niveau de risque, le site et l'étendue des métastases tumorales, ou le niveau d'expression de MET tumoral. Ces résultats ont été présentés le 5 juin, lors de la réunion annuelle 2016 de l'ASCO, et simultanément publiés dans The Lancet Oncology².

Au moment de l'analyse de l'essai, la durée médiane du traitement était de 8,3 mois avec Cabometyx[™] (cabozantinib) versus 4,4 mois avec everolimus. Les effets indésirables les plus fréquents quelle que soit la cause ont été diarrhée, fatigue, perte d'appétit et hypertension pour Cabometyx[™] et fatigue, anémie, perte d'appétit et toux pour 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 Cabometyx[™] (cabozantinib) et de 11 % avec l'everolimus.

A propos du cancer du rein avancé

Le cancer du rein avancé représente 2-3% de tous les cancers³, avec une plus forte incidence dans les pays occidentaux. D'un point de vue général, durant les deux dernières décennies jusqu'à récemment, une augmentation annuelle de 2% de l'incidence a été observée, tant au niveau mondial qu'en Europe, bien qu'au Danemark et en Suède, une baisse continue ait été observée⁴. En 2012, environ 84 400 nouveaux cas de cancer du rein avancé et 34 700 décès liés au cancer du rein ont été observés dans la communauté européenne⁵. En Europe, les taux de mortalité du cancer du rein avancé ont été en croissance jusqu'au début des années 1990, puis ces taux se sont généralement stabilisés ou ont été en diminution⁶. Dans les pays scandinaves, la mortalité a diminué depuis les années 1980 et en France, Allemagne, Autriche, aux Pays Bas, et en Italie depuis le début des années 1990. Cependant, dans quelques pays d'Europe (Croatie, Estonie, Grèce, Irlande, Slovaquie) les taux de mortalité sont en augmentation⁶.

La majorité des RCC à cellules claires 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.^{7 8} Ces protéines favorisent l'angiogénèse (croissance des vaisseaux sanguins), la croissance, le processus d'invasion et les métastases tumorales.^{9 10 11 12} Les récepteurs MET et AXL pourraient favoriser l'activation de voies alternatives provoquant une résistance aux inhibiteurs du récepteur du VEGF.^{6,7}

À propos de CABOMETYX[™] (cabozantinib)

Cabometyx[™] (cabozantinib) cible les récepteurs MET, AXL et VEGFR-1, -2 et -3. Dans les modèles précliniques, Cabometyx[™] (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'invasion et les métastases tumorales, et la résistance au médicament.

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 CABOMETYX[™] (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

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 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).

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 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-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

Exelixis

Communauté financière

Susan Hubbard

Relations Investisseurs et Communication

Téléphone : (650) 837-8194

E-mail : shubbard@exelixis.com

Médias

Lindsay Treadway

Communication Groupe

Téléphone : (650) 837-7522

E-mail : ltreadway@exelixis.com

Références

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. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001.
4. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004;93(2):88-96 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285559>
5. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013 Apr;49(6):1374-403. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23485231>
6. Levi F, Ferlay J, Galeone C, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008 Apr;101(8):949-58 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241251>
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):316-323.
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):13373-13378.
9. 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].
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.