

**La Commission européenne accorde l'autorisation de mise sur le marché pour Cabometyx™ comprimés (cabozantinib) d'Ipsen 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)**

- **Cabometyx™ (cabozantinib) est le premier et unique traitement ciblé à avoir amélioré la survie globale (OS), le taux de réponse objectif (ORR) et la survie sans progression (PFS) chez les patients atteints de cancer du rein dans l'essai randomisé de phase 3 METEOR**
- **Cabometyx™ (cabozantinib) améliore la survie globale dans tous les sous-groupes de patients analysés**
- **Cabometyx™ (cabozantinib) possède un mécanisme d'action unique ayant la capacité de contourner la résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant le récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR)**

**Paris, France, 14 Septembre 2016** – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY), groupe pharmaceutique de spécialité international, a annoncé aujourd'hui que la Commission européenne avait accordé l'autorisation de mise sur le marché au Cabometyx™ (cabozantinib) 20, 40, 60 mg comprimés dans le traitement du cancer du rein avancé (RCC) de l'adulte ayant reçu au préalable une thérapie ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Cabometyx™ (cabozantinib) est le seul médicament à démontrer des bénéfices cliniques significatifs sur les trois critères d'efficacité (OS, PFS, ORR) dans une étude de phase 3 chez des patients atteints de RCC précédemment traités. Cette autorisation va permettre la mise sur le marché de Cabometyx™ (cabozantinib), dans les 28 États membres de l'Union européenne, en Norvège et en Islande, pour le traitement des patients atteints de cancer du rein ayant déjà reçu un traitement préalable.

**David Meek, Directeur général d'Ipsen** a déclaré : « *L'autorisation de mise sur le marché de Cabometyx™ (cabozantinib) en Europe conduit à la mise à disposition d'un traitement innovant aux médecins et à leurs patients atteints d'un cancer du rein dont la maladie a progressé après traitement initial. Ce médicament administré par voie orale pourrait devenir le nouveau traitement de référence en deuxième ligne du cancer du rein avancé car il prolonge la survie, ralentit la progression de la maladie et réduit les tumeurs, et présente un profil de tolérance et de tolérabilité cliniquement satisfaisant.* »

**Le Docteur Bernard Escudier, oncologue médical, spécialiste du cancer du rein et de l'immunothérapie à l'Institut Gustave Roussy, Villejuif (France)** a ajouté : « *L'autorisation de mise sur le marché de Cabometyx™ (cabozantinib) par la Commission Européenne offre une nouvelle option thérapeutique qui améliore la survie des patients atteints d'un cancer du rein dont la précédente thérapie ciblant le VEGF a échoué. En plus de cibler le VEGF, ce médicament, administré par voie orale, possède un mécanisme d'action unique ciblant les récepteurs MET et AXL qui sont des voies de résistance courantes dans le cancer du rein. Cabometyx™ permet également une posologie par voie orale pratique pour les patients et un dosage flexible, permettant d'individualiser le traitement.* »

Cette autorisation s'appuie sur les résultats de METEOR, une vaste étude de phase 3 randomisée.

#### **À propos de CABOMETYX™ (cabozantinib)**

Cabometyx™ (cabozantinib) cible les récepteurs MET, AXL et VEGFR-1, -2 et -3. Dans les modèles précliniques, cabozantinib a permis d'inhiber l'activité de ces récepteurs, impliqués dans le fonctionnement cellulaire normal et les processus pathologiques tels que l'angiogenèse, l'invasion, les métastases tumorales, et la résistance au traitement.

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

Le 9 Septembre 2016, la Commission européenne a approuvé 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 (VEGF) dans l'Union européenne, en Norvège et en Islande.

Le 29 février 2016, Exelixis et Ipsen ont conclu un accord exclusif de licence de commercialisation du cabozantinib dans ses indications actuelles et futures pour les territoires mondiaux hors États-Unis, Canada et Japon.

#### **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 survie sans progression chez les 375 premiers patients randomisés. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie globale 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 Cabometyx™ (cabozantinib) à la dose de 60 mg ou everolimus à la dose de 10 mg par jour, et ont été stratifiés selon le nombre de traitements précédemment reçus par inhibiteurs de tyrosine kinases ciblant VEGFR et selon les critères de risque du MSKCC. Aucun cross-over n'a été autorisé entre les groupes de traitement.

METEOR a conduit à un critère d'évaluation principal positif, à savoir l'amélioration significative de la survie sans progression. Cabometyx™ (cabozantinib) a démontré une réduction de 42 % du risque de progression de la maladie ou de décès, en comparaison avec l'everolimus. La médiane

de la durée de survie sans progression 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, qu'il soit évalué par les investigateurs (24% versus 4%, p<0,0001) ou selon une revue centralisée (17% versus 3%, 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*.<sup>1</sup>

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™ (cabozantinib) 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 l'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 quels que soient le niveau de risque, le site et l'extension des métastases tumorales, ou le niveau d'expression de MET tumoral. Ces résultats ont été présentés le 5 juin 2016 lors de la réunion annuelle 2016 de l'ASCO et simultanément publiés dans *The Lancet Oncology*.<sup>2</sup>

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 l'everolimus. Les effets indésirables les plus fréquents quelle qu'en soit la cause ont été la diarrhée, la fatigue, la diminution de l'appétit et l'hypertension avec Cabometyx™ et la fatigue, l'anémie, la diminution de l'appétit et la toux avec l'everolimus. Des réductions de doses ont été effectuées respectivement chez 62 % et 25 % des patients. Le taux d'arrêt du traitement pour cause d'événement indésirable non lié à la progression de la maladie était de 12 % avec Cabometyx™ (cabozantinib) et de 11 % avec l'everolimus.

### **À propos du cancer du rein avancé**

Le cancer du rein (RCC) représente entre 2 et 3 % de l'ensemble des cancers<sup>3</sup>, l'incidence la plus élevée étant observée dans les pays occidentaux. Globalement, au cours des deux dernières décennies et jusqu'à récemment, on a observé une augmentation annuelle de l'incidence d'environ 2 % dans le monde et en Europe, bien qu'une diminution constante ait été observée au Danemark et en Suède<sup>4</sup>. En 2012, on a recensé environ 84 400 nouveaux cas de RCC et 34 700 décès liés au cancer du rein dans l'Union européenne<sup>5</sup>. En Europe, les taux de mortalité globaux associés au RCC ont augmenté jusqu'au début des années 1990, ces taux s'étant en général stabilisés ou ayant diminué par la suite<sup>6</sup>. Une baisse de la mortalité a été observée depuis les années 1980 dans les pays scandinaves et depuis le début des années 1990 en France, en Allemagne, en Autriche, aux Pays-Bas et en Italie. En revanche, dans certains pays européens (Croatie, Estonie, Grèce, Irlande, Slovaquie), les taux de mortalité présentent encore une tendance à la hausse<sup>6</sup>.

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.<sup>7,8</sup> Ces

protéines favorisent l'angiogenèse (croissance des vaisseaux sanguins), la croissance, l'invasion et les métastases tumorales.<sup>9-12</sup> Les récepteurs MET et AXL pourraient favoriser l'activation de voies alternatives provoquant une résistance aux inhibiteurs du récepteur VEGF.<sup>8,9</sup>

### **À propos d'Ipsen en oncologie**

Ipsen focalise ses efforts dans la lutte contre différents types de cancers, comme celui de la prostate ou d'autres besoins médicaux importants, tels que les tumeurs neuroendocrines, le cancer de la vessie, le cancer du rein et d'autres pathologies de niche en oncologie. Notre ambition est de proposer de nouvelles options thérapeutiques aux patients et au personnel soignant tout au long du parcours de soins. Ipsen est totalement engagé dans le développement de traitements innovants en oncologie, par le biais de son modèle d'open innovation et de ses plateformes technologiques différenciantes, notamment dans les peptides. Ipsen a noué des partenariats scientifiques forts avec des institutions universitaires de renom, des groupes pharmaceutiques et de biotechnologie de premier plan et collabore avec les plus grands chercheurs et cliniciens. Ces efforts conduisent à proposer des solutions thérapeutiques efficaces et innovantes pour améliorer les résultats des traitements des patients et accompagner les professionnels de santé au quotidien.

### **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 (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](http://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](http://www.ipsen.com)).

Pour plus d'informations :

#### **Médias**

##### **Didier Véron**

Senior Vice-Président, Affaires Publiques et Communication

Tél. : +33 (0)1 58 33 51 16

E-mail : [didier.veron@ipsen.com](mailto: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](mailto:brigitte.le.guennec@ipsen.com)

#### **Communauté financière**

##### **Eugenia Litz**

Vice-Présidente Relations Investisseurs

Tél. : +44 (0) 1753 627721

E-mail : [eugenia.litz@ipsen.com](mailto: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](mailto:come.de.la.tour.du.pin@ipsen.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.