

**Ipsen et son partenaire Exelixis annoncent la
présentation de résultats positifs de l'étude de phase 2
CABOSUN comparant le cabozantinib au sunitinib chez
des patients atteints de carcinome avancé du rein non
précédemment traité lors du congrès 2016 de
l'European Society for Medical Oncology (ESMO)**

**Le cabozantinib a atteint le critère d'évaluation principal défini comme
l'amélioration de la survie sans progression par rapport au sunitinib,
avec une diminution du taux de progression de la maladie ou de décès
de 31 %**

**Le taux de réponse objective a présenté une amélioration significative :
46 % avec le cabozantinib versus 18 % avec le sunitinib**

**Ipsen organisera lundi 10 octobre 2016 depuis Copenhague un webcast
destiné aux investisseurs et aux médias afin de présenter ces données**

Paris (France), le 10 octobre 2016 – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) et son partenaire Exelixis (NASDAQ : EXEL) ont annoncé aujourd'hui les résultats détaillés de l'étude randomisée de phase 2 CABOSUN avec le cabozantinib chez des patients atteints de carcinome avancé du rein (RCC) non précédemment traité, à risque intermédiaire ou élevé selon l'IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*). L'investigateur principal, Toni K. Choueiri, M.D., présentera aujourd'hui les données détaillées du « late-breaking » abstract sur CABOSUN [#LBA30_PR] lors de la 3^{ème} session du Symposium Présidentiel, à partir de 16h30 CEST (heure locale de Copenhague) / 10h30 EDT / 7h30 PDT, dans le cadre du congrès annuel de l'European Society for Medical Oncology (ESMO), qui se déroule du 7 au 11 octobre 2016 à Copenhague.

L'étude CABOSUN a été menée par *The Alliance for Clinical Trials in Oncology* dans le cadre de la collaboration d'Exelixis avec le *National Cancer Institute's Cancer Therapy Evaluation Program* (NCI-CTEP).

Dans l'étude CABOSUN, qui comprenait un suivi médian de 20,8 mois, le cabozantinib a démontré une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente de 31 % du taux de progression de la maladie ou de décès [HR, 0,69, IC 95 % (0,48-0,99), test unilatéral p= 0,012]. La médiane de la survie sans progression (PFS) avec le cabozantinib a été de 8,2 mois versus

5,6 mois avec le sunitinib, ce qui correspond à une amélioration de 2,6 mois (46 %) en faveur du cabozantinib par rapport au sunitinib. Les bénéfices en termes de PFS ont été indépendants du groupe de risque IMDC (risque intermédiaire ou élevé) et de la présence ou non de métastases osseuses à l'inclusion. Les résultats pour le sunitinib ont été conformes à ceux issus d'une analyse rétrospective déjà publiée portant sur 1 174 patients atteints de RCC à risque intermédiaire ou élevé provenant de la base de données IMDC, qui faisaient état d'une médiane de la PFS de 5,6 mois avec un traitement ciblé en première ligne, principalement le sunitinib, dans cette population de patients.¹

Le taux de réponse objective (ORR) a également fait l'objet d'une amélioration significative, de 46 % (IC 95 % 34 % – 57 %) pour le cabozantinib versus 18 % (IC 95 % de 10 % à 28 %) pour le sunitinib. Avec un suivi médian de 22,8 mois, la durée médiane de la survie globale a été de 30,3 mois pour le cabozantinib versus 21,8 mois pour le sunitinib [HR 0,80, IC 95 % (0,50 - 1,26)].

« Les résultats présentés aujourd'hui confirment le potentiel du cabozantinib à devenir une nouvelle option thérapeutique pour les patients n'ayant pas été traités depuis leur diagnostic de carcinome avancé du rein, » déclare **Toni K. Choueiri, M.D., Directeur, Lank Center for Genitourinary Oncology, Dana-Farber Cancer Institute et investigateur principal de l'étude CABOSUN.** *« Le cabozantinib a non seulement été supérieur au sunitinib, le traitement de référence actuel, pour la survie sans progression et le taux de réponse objective, mais les effets du cabozantinib sur la survie sans progression ont également été positifs dans tous les sous-groupes de stratification de patients, y compris les groupes à risque IMDC intermédiaire et élevé, et en présence ou en l'absence de métastases osseuses. »*

« L'Alliance for Clinical Trials in Oncology est heureuse que l'étude CABOSUN ait permis de démontrer que le cabozantinib a le potentiel d'offrir un bénéfice clinique en traitement de première ligne pour les patients atteints de carcinome avancé du rein, » déclare **Michael J. Morris, M.D., membre associé du Memorial Sloan Kettering Cancer Center et Président du Alliance Genitourinary Committee.** *« Nous sommes reconnaissants envers tous ceux qui ont participé à cette étude, en particulier les médecins, les patients et leurs familles. »*

David Meek, Directeur général d'Ipsen a déclaré : *« Depuis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché en Europe du cabozantinib dans le traitement du carcinome avancé du rein en deuxième ligne, le cabozantinib continue de démontrer et d'étendre le bénéfice clinique potentiel chez les patients atteints d'un carcinome avancé du rein. Avec notre partenaire Exelixis, nous sommes heureux de présenter les résultats complets de l'étude CABOSUN montrant un bénéfice clinique supérieur au sunitinib dans la survie sans progression et le taux de réponse objective chez des patients présentant un carcinome avancé du rein n'ayant pas reçu de traitement et à risque élevé ou intermédiaire. De plus, le cabozantinib a démontré un profil de tolérance comparable à celui du groupe sunitinib dans l'étude CABOSUN ainsi que dans les autres études dans le traitement avancé du cancer du rein. Nous sommes impatients de partager ces données importantes avec les autorités réglementaires et de définir les prochaines étapes. »*

L'étude CABOSUN comprenait 157 patients atteints de RCC avancé non précédemment traité : 80,9 % des patients avaient un risque intermédiaire selon les critères IMDC et 19,1 %, un risque élevé, 36,3 % des patients présentaient des métastases osseuses, 46 % des patients avaient un indice fonctionnel (PS) ECOG 0, 41 % un indice PS ECOG de 1 et 13 %, un PS ECOG de 2. Tous les patients ont été inclus dans les analyses d'efficacité en suivant le principe d'analyse en intention de traiter. Les évaluations tumorales ont été effectuées par les investigateurs selon les critères RECIST. Au moment de l'analyse du critère d'évaluation principal de la PFS, la durée médiane du traitement dans l'étude CABOSUN était de 6,9 mois avec le cabozantinib et de 2,8 mois avec le sunitinib ; 13 patients ont poursuivi le traitement par cabozantinib, versus 2 patients traités par sunitinib. Des réductions de doses ont été effectuées chez 58 % et 49 % des patients, respectivement. Le taux d'arrêt du traitement pour cause d'événement indésirable a été de 20 % avec le cabozantinib et de 21 % avec le sunitinib.

Cent-cinquante patients ont pu être inclus dans l'analyse de la tolérance. Quatre-vingt dix neuf pour cent des patients des deux groupes ont présenté au moins un effet indésirable. Les événements indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents, toutes causes confondues, observés chez plus de 5 % des patients, ont été l'hypertension (28 %), la diarrhée (10 %), l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (8 %) et la fatigue (6 %) dans le groupe cabozantinib, et l'hypertension (22 %), la fatigue (15 %), la diarrhée et la thrombocytopénie (11 % pour les deux), et l'inflammation de la muqueuse buccale (mucite) (6 %) dans le groupe sunitinib. Les événements de grade 5 liés au traitement ont concerné trois patients du groupe cabozantinib (lésion rénale aiguë, septicémie et perforation jéjunale) et deux patients dans le groupe sunitinib (septicémie et trouble vasculaire).

À propos de l'étude CABOSUN

Le 23 mai 2016, Exelixis a annoncé que l'étude CABOSUN avait atteint son critère d'évaluation principal et avait démontré une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la PFS par rapport au sunitinib chez les patients atteints d'un RCC avancé à risque intermédiaire ou élevé. L'étude CABOSUN a été menée par The Alliance for Clinical Trials in Oncology dans le cadre de la collaboration d'Exelixis avec le National Cancer Institute's Cancer Therapy Evaluation Program (NCI-CTEP).

Compte tenu de ces résultats, Exelixis prévoit de déposer une demande d'indication supplémentaire (Supplemental New Drug Application, sNDA) pour le cabozantinib comme traitement de première ligne du carcinome avancé du rein et collabore avec l'Alliance pour transférer la base de données clinique complète de CABOSUN à Exelixis. Exelixis est en discussion actuellement avec les autorités réglementaires et évalue les prochaines étapes de développement et de stratégie réglementaire pour le cabozantinib en traitement de première ligne pour les patients atteints de RCC avancé. Ipsen évalue également les prochaines étapes de développement et de stratégie réglementaire pour le cabozantinib en traitement de première ligne pour les patients atteints de RCC avancé.

CABOSUN est un essai de phase 2 randomisé, en ouvert, contrôlé par traitement actif et mené chez 157 patients atteints d'un RCC avancé à risque intermédiaire ou élevé selon les critères IMDC. Les patients ont été randomisés 1:1 pour recevoir cabozantinib (60 mg, une fois par jour) ou sunitinib (50 mg, une fois par jour durant 4 semaines suivies de 2 semaines d'arrêt). Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie globale et le taux de réponse objective. Les patients éligibles devaient être atteints d'un RCC localement avancé ou métastatique à cellule claire, avec un indice fonctionnel ECOG compris entre 0 et 2 et à risque intermédiaire ou élevé selon les critères IMDC (Heng JCO 2009). Les patients ayant reçu un traitement systémique pour le RCC avancé n'étaient pas autorisés à l'inclusion.

Webcast destiné à la communauté financière et aux médias (en anglais)

Lundi 10 octobre, Exelixis et son partenaire Ipsen organiseront conjointement un webcast en direct. Le webcast commencera à 19h00 CEST (heure locale de Copenhague)/13h00 EDT/10h00 PDT. Pendant le webcast, les directions d'Exelixis et d'Ipsen, ainsi que des conférenciers invités, présenteront et contextualiseront les résultats de l'étude CABOSUN, ainsi que d'autres données sur le cabozantinib présentées lors de la conférence.

Une conférence téléphonique sera organisée et une web conférence (webcast audio et vidéo) sera accessible sur www.ipsen.com. Les participants pourront intégrer la conférence 5 à 10 minutes avant son initiation. Les numéros de téléphone à composer pour joindre cette conférence sont, depuis l'Europe le 0800 919 312 et depuis les États-Unis le 1 855 299 5224. La référence de la conférence téléphonique est 234 026 024. Aucune réservation n'est requise pour participer à la conférence téléphonique.

À propos du cancer du rein avancé

Le cancer du rein (RCC) représente entre 2 et 3 % de l'ensemble des cancers², 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 Suède³. En 2012, on a recensé environ 84 400 nouveaux cas de RCC et 34 700 décès liés au cancer du rein dans l'Union européenne⁴. 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 suite⁵. 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 hausse⁶.

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'angiogenèse (croissance des vaisseaux sanguins), la croissance, l'invasion 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.^{7,8}

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 aux besoins médicaux importants, tels que les tumeurs neuro-endocrines, le cancer de la vessie, le cancer du rein, et d'autres pathologies oncologiques de niche. 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 de CABOMETRYX™ (cabozantinib)

CABOMETRYX™ est la formulation en comprimés du cabozantinib. Il cible les récepteurs MET, AXL et VEGFR-1, -2 et -3. Dans les modèles précliniques, CABOMETRYX™ (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™ 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 2016, la FDA a approuvé CABOMETRYX™, en comprimés, pour le traitement des patients atteints d'un cancer du rein avancé ayant déjà reçu un traitement anti-angiogénique. Le 9 septembre 2016, la Commission européenne a approuvé CABOMETRYX™, en comprimés, 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 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'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.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 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. 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. 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 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

Références

1. Ko, J. J., Choueiri, T.K., et al. First-, second- third-line therapy for mRCC: benchmarks for trial design from the IMDC. *British Journal of Cancer*. 2014; 110: 1917-1922.) 110,
2. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001.
3. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004;93(2):88-96 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285559>
4. 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>
5. 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>
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.