

Ipsen annonce les résultats de l'étude pivotale de phase 3 CELESTIAL dans le *New England Journal of Medicine*

– Les résultats de cette étude ont constitué la base des demandes d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et dans l'Union européenne de CABOMETRYX® pour le carcinome hépatocellulaire (HCC) avancé préalablement traité –

Paris (France), 4 juillet 2018 – Ipsen (Euronext: IPN ; ADR : IPSEY) a annoncé aujourd'hui que le *New England Journal of Medicine (NEJM)* a publié les résultats de l'étude pivotale de phase 3 CELESTIAL sur le cabozantinib chez les patients atteints d'un HCC avancé préalablement traité.¹ Les données, initialement présentées au Symposium de l'*American Society of Clinical Oncology* sur les cancers gastro-intestinaux (ASCO-GI) en janvier 2018, démontrent que le cabozantinib a permis d'obtenir une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la survie globale (OS) en comparaison au placebo.

« *Les patients atteints de cette forme de cancer du foie avancé ont des options thérapeutiques très limitées une fois que leur maladie évolue après traitement par sorafénib* », a déclaré Ghassan K. Abou-Alfa, M.D. Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York et investigateur principal sur l'étude CELESTIAL. « *Ces résultats suggèrent que, s'il est approuvé, le cabozantinib pourrait devenir une alternative non négligeable dans les propositions de traitement pouvant contribuer à ralentir la progression de la maladie et, surtout, à améliorer la survie de ces patients.* »

« *Les patients atteints d'un HCC avancé ont un très mauvais pronostic et des options thérapeutiques limitées. Compte tenu de la prévalence mondiale du HCC avancé, il est urgent de proposer de nouvelles options thérapeutiques à ces patients* », a ajouté Lorenza Rimassa M.D., directrice adjointe de l'unité d'oncologie médicale du Humanitas Cancer Center de l'hôpital de Milan. « *Les bénéfices cliniquement significatifs en termes de survie globale et de survie sans progression démontrés dans l'étude CELESTIAL chez les patients ayant reçu un à deux traitements antérieurs suggèrent que le cabozantinib pourrait devenir (une fois approuvé) une nouvelle alternative importante dans l'éventail des traitements pour cette population de patients.* »

Ipsen a reçu la validation par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en mars 2018 du dépôt de la demande de nouvelle indication de CABOMETRYX® pour les patients préalablement traités atteints d'un HCC avancé. Le partenaire d'Ipsen, Exelixis, a annoncé en mai 2018 que les autorités réglementaires américaines (Food and Drug Administration, FDA) avaient accepté le dépôt de sa demande de nouvelle indication (Supplemental New Drug Application, sNDA) pour les comprimés de CABOMETRYX® (cabozantinib) pour les patients préalablement traités atteints d'un HCC avancé. La date d'entrée en vigueur du *Prescription Drug User Fee Act* pour cette demande est le 14 janvier 2019.

« La publication cette semaine des données de l'étude de phase 3 CELESTIAL dans le *New England Journal of Medicine (NEJM)* confirme l'importance médicale de ces résultats pour le traitement des patients atteints d'un cancer avancé du foie », a déclaré le Docteur Alexandre Lebeaut, Vice-Président Exécutif, Recherche & Développement et Chief Scientific Officer, Ipsen. « En collaboration avec notre partenaire Exelixis nous voulons continuer sans relâche à étendre les bénéfices cliniques du cabozantinib dans le traitement des tumeurs solides, afin de répondre aux besoins médicaux non satisfaits. »

La survie globale médiane dans l'étude CELESTIAL était de 10,2 mois avec le cabozantinib, contre 8,0 mois avec le placebo (HR 0,76, IC 95 % 0,63-0,92, $p = 0,0049$). La survie sans progression (PFS) médiane a plus que doublé, avec 5,2 mois avec le cabozantinib, et 1,9 mois avec le placebo (HR 0,44, IC 95 % 0,36-0,52, $p = 0,0001$). Le taux de réponse objective selon RECIST 1.1 était de 4 % avec le cabozantinib et de 0,4 % avec le placebo ($p = 0,0086$). Le contrôle de la maladie (réponse partielle ou maladie stable) a été atteint chez 64 % des patients dans le groupe cabozantinib contre 33 % des patients dans le groupe placebo.

Dans une analyse de sous-groupe de patients précédemment traités uniquement par sorafénib pour le HCC avancé, (70% des patients de l'étude), la survie globale médiane était de 11,3 mois avec le cabozantinib contre 7,2 mois avec le placebo (HR 0,70, IC 95 % 0,55-0,88). La survie sans progression médiane (Median PFS) dans le sous-groupe était de 5,5 mois avec le cabozantinib, contre 1,9 mois avec le placebo (HR 0,40, IC 95 % 0,32-0,50).

Les événements indésirables concordent avec le profil de tolérance connu du cabozantinib. Les événements indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents (≥ 10 %) dans le groupe cabozantinib par rapport au groupe placebo ont été l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (17 % contre 0 %), l'hypertension (16 % contre 2 %), l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (12 % contre 7 %), la fatigue (10 % contre 4 %) et la diarrhée (10 % contre 2 %). Des événements indésirables de grade 5 liés au traitement sont survenus chez six patients du groupe cabozantinib (insuffisance hépatique, fistule broncho-œsophagienne, thrombose de la veine porte, hémorragie digestive haute, embolie pulmonaire et syndrome hépatorénal) et chez un patient du groupe placebo (insuffisance hépatique). Seize pour cent des patients du groupe cabozantinib et trois pour cent des patients du groupe placebo ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables liés au traitement.

À propos de CELESTIAL

CELESTIAL est une étude randomisée, en double aveugle contre placebo avec le cabozantinib chez des patients atteints de HCC avancé, menée dans plus de 100 sites de 19 pays. L'étude a été conçue pour recruter 760 patients atteints de HCC avancé précédemment traités par sorafénib et ayant éventuellement reçu jusqu'à deux traitements anticancéreux systémiques antérieurs pour le HCC avancé et présentant une fonction hépatique adéquate. Le recrutement de l'étude a été finalisé en septembre 2017. Les patients ont été randomisés 2:1 pour recevoir cabozantinib 60 mg une fois par jour ou le placebo. Ils ont été stratifiés en fonction de l'étiologie de la maladie (hépatite C, hépatite B ou autre), de la région géographique (Asie versus autres régions) et de la présence d'une extension extra-hépatique et/ou d'une invasion macrovasculaire (oui/non). Aucun cross-over n'a été autorisé entre les groupes de traitement durant la période en aveugle.

Le critère d'évaluation principal de l'étude est la survie globale (OS) ; les critères d'évaluation secondaires comprennent le taux de réponse objective et la survie sans progression. Les critères d'évaluation exploratoires comprennent les résultats rapportés par les patients (Patient Reported Outcomes), les biomarqueurs et la tolérance.

Compte tenu des données cliniques issues de diverses études publiées concernant le traitement de deuxième ligne du HCC avancé les hypothèses statistiques de l'étude CELESTIAL pour le critère d'évaluation principal (survie globale) ont postulé une OS médiane de 8,2 mois pour le groupe placebo. Un total de 621 événements fournissent à l'étude une puissance de 90 % pour détecter une augmentation de 32% de l'OS médiane (HR = 0,76) au moment de l'analyse finale. Deux analyses intermédiaires ont été prévues et réalisées au seuil des 50 % et 75 % des 621 événements prévus.

CELESTIAL a atteint son critère d'évaluation principal de survie globale, le cabozantinib ayant permis d'obtenir une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la survie globale médiane en comparaison au placebo chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (HCC) avancé. Le comité indépendant de contrôle des données de l'étude a estimé que l'étude avait prouvé son efficacité et qu'elle pouvait être close, à l'issue de la seconde analyse intérimaire. Le profil de tolérance du cabozantinib dans l'étude est conforme à celui déjà établi.

À propos du HCC

Le carcinome hépatocellulaire (HCC) avancé est la forme la plus courante de cancer du foie chez l'adulte.² L'origine de la maladie se situe au niveau des cellules appelées hépatocytes qui se trouvent dans le foie. Avec près de 800 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année, le HCC est le sixième cancer le plus répandu et la seconde cause de décès liés au cancer au niveau mondial.^{3,4} Selon les données de GLOBOSCAN, il est estimé que près de 60 000 nouveaux patients seront diagnostiqués d'un cancer du foie en 2020, dans l'Union européenne (EU-28).⁵ En l'absence de traitement, la survie des patients atteints de la forme avancée de la maladie est en général entre 4 et 8 mois.⁶

À propos de CABOMETRYX® (cabozantinib)

CABOMETRYX® est une petite molécule inhibant des récepteurs, notamment VEGFR, MET et AXL, administrée par voie orale. 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.

En 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. Cet accord a été modifié en décembre 2016 pour inclure les droits de commercialisation pour Ipsen au Canada.

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 (RCC) 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. 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 19 décembre 2017, Exelixis a reçu l'accord des autorités réglementaires américaines (Food and Drug Administration, FDA) pour étendre l'indication de CABOMETRYX® pour le traitement en première ligne du cancer du rein (RCC) avancé.

Le cabozantinib n'est pas autorisé pour le traitement du carcinome hépatocellulaire avancé.

À propos d'Ipsen

Ipsen est un groupe biopharmaceutique de spécialité international focalisé sur l'innovation et la médecine de spécialité. Le groupe développe et commercialise des médicaments innovants dans trois domaines thérapeutiques ciblés : l'oncologie, les neurosciences et les maladies rares. 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 tumeurs neuroendocrines, de cancers du rein et du pancréas. Ipsen bénéficie également d'une présence significative en santé familiale. Avec un chiffre d'affaires de plus de 1,9 milliards d'euros en 2017, Ipsen commercialise plus de 20 médicaments dans plus de 115 pays, avec une présence commerciale directe dans plus de 30 pays. La R&D d'Ipsen est focalisée sur ses plateformes technologiques différenciées et innovantes situées au cœur des clusters mondiaux de la recherche biotechnologique ou en sciences du vivant (Paris-Saclay, France ; Oxford, UK ; Cambridge, US). Le Groupe rassemble plus de 5 400 collaborateurs dans le monde. Ipsen est coté à Paris (Euronext : IPN) et aux États-Unis à travers un programme d'American Depositary Receipt (ADR : IPSEY) sponsorisé de niveau I. Pour plus d'informations sur Ipsen, consultez 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 de 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. À 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 2016 du Groupe disponible sur son site web (www.ipsen.com).

Références :

1. Abou-Alfa, G, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2018.
2. McGlynn KA, London WT. The Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma, Present and Future. *Clinics in liver disease*. 2011;15(2):223-x. doi:10.1016/j.cld.2011.03.006.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al: Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136:E359-86, 2015
4. GLOBOCAN International Agency for Research on Cancer (IARC). Available at: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers?cancer=7&type=0&sex=0>
5. GLOBOCAN International Agency for Research on Cancer (IARC). Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx
6. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii41–vii48, 2012

Pour plus d'informations :

Médias

Ian Weatherhead

Vice-Président, Communication Externe Groupe
Tél. : +44 (0) 1753 627733
E-mail : ian.weatherhead@ipsen.com

Brigitte Le Guennec

Responsable Senior, Communication Externe Monde
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

Myriam Koutchinsky

Responsable Relations Investisseurs
Tél. : +33 (0)1 58 33 51 04
E-mail : myriam.koutchinsky@ipsen.com