

## **Exelixis et Ipsen concluent un accord exclusif de licence pour le développement et la commercialisation du Cabozantinib, un traitement innovant dans le cancer, pour les territoires hors Etats-Unis, Canada et Japon**

- **Le Cabozantinib est commercialisé dans le cancer médullaire de la thyroïde (MTC) et soumis pour approbation réglementaire dans le carcinome avancé du rein (RCC)**
- **Paiement initial de 200 millions de dollars suivi de paiements à l'atteinte d'étapes réglementaires et commerciales**

**Paris (France) et South San Francisco (Calif., Etats-Unis), le 1<sup>er</sup> mars 2016** – Exelixis, Inc. (NASDAQ: EXEL) et Ipsen (Euronext: IPN; ADR: IPSEY) ont annoncé aujourd'hui la signature d'un accord exclusif de licence pour la commercialisation et le développement du cabozantinib, principal produit d'Exelixis en oncologie. Selon les termes de l'accord, Ipsen acquiert les droits exclusifs de commercialisation du cabozantinib dans ses indications actuelles et futures pour les territoires mondiaux hors Etats-Unis, Canada et Japon, incluant les droits de COMETRIQ®, actuellement approuvé en Europe dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (MTC) progressif, à un stade localement avancé ou métastatique et non résecable. Les sociétés ont convenu de collaborer au développement des indications actuelles et futures du cabozantinib. Exelixis conservera les droits commerciaux exclusifs du cabozantinib pour les Etats-Unis et le Canada, et poursuivra ses discussions en vue de céder les droits commerciaux pour le Japon à un partenaire.

Selon les termes de l'accord, Exelixis recevra 200 millions de dollars de paiement initial. Exelixis pourrait recevoir des paiements potentiels liés à l'atteinte d'étapes réglementaires, dont 60 millions de dollars à l'approbation en Europe du cabozantinib dans le cancer du rein avancé (RCC), et 50 millions de dollars à la soumission et à l'approbation en Europe du cabozantinib dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (HCC) avancé, ainsi que des paiements additionnels liés à l'atteinte d'étapes réglementaires pour des indications futures. L'accord comprend aussi jusqu'à 545 millions de dollars de paiements potentiels liés à l'atteinte d'étapes commerciales et prévoit qu'Exelixis puisse recevoir jusqu'à 26% de redevances sur les ventes nettes du cabozantinib réalisées par Ipsen dans les territoires pris en licence.

**Marc de Garidel, Président-Directeur général d'Ipsen** a déclaré: « *Les résultats positifs de l'étude clinique METEOR dans le cancer du rein avancé démontrent que le cabozantinib a le potentiel de devenir un produit majeur dans le traitement du cancer. Cette opération permettra à Ipsen d'accélérer la croissance du Groupe et de renforcer sa présence en oncologie en Europe. Nous sommes très heureux de pouvoir apporter le cabozantinib aux patients et médecins à travers le monde.* »

A propos de ce partenariat, **Michael M. Morrissey, Ph.D., Président-Directeur général d'Exelixis** a déclaré: « *Avec Ipsen, Exelixis a trouvé un partenaire idéal pour maximiser le potentiel du cabozantinib dans le traitement du cancer à l'échelle mondiale. La présence commerciale d'Ipsen en oncologie à l'international, son expertise dans la gestion des stades de développement clinique avancés et sa vision partagée avec Exelixis du potentiel de la franchise cabozantinib, lui permettront d'accélérer le développement commercial sur ses territoires tandis qu'Exelixis se concentrera sur son lancement aux Etats-Unis. Bien que notre priorité immédiate soit le carcinome avancé du rein, Exelixis et Ipsen sont résolus à explorer et potentiellement développer le cabozantinib dans une large variété de cancers.* »

Les indications commerciales futures du cabozantinib pourraient comprendre le HCC avancé, testé dans l'étude pivotale de phase 3 CELESTIAL conduite par Exelixis, pour laquelle les premiers résultats sont prévus en 2017. D'autres études à un stade de développement plus précoce sont en cours dans le cadre de la collaboration d'Exelixis avec le National Cancer Institut's Cancer Therapy Evaluation Program (NCI-CTEP). Au travers de ces deux programmes, c'est un ensemble de plus de 45 études prévues ou en cours, notamment dans le cancer du rein avancé, le cancer de la vessie, le cancer colorectal, le cancer du poumon non à petites cellules et le cancer de l'endomètre.

Le cabozantinib est une petite molécule qui inhibe l'activité des tyrosine kinases dont les récepteurs au VEGF, le c- MET, l'AXL et le RET. Suite aux résultats positifs de l'étude pivotale internationale de phase 3 METEOR, la présentation sous forme de comprimé du cabozantinib est en attente d'autorisation réglementaire auprès des autorités américaines et européennes dans le traitement du cancer du rein avancé pour les patients ayant déjà reçu une première ligne de traitement. En Europe, la soumission du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le cabozantinib dans le cancer du rein avancé a été acceptée et a bénéficié d'une procédure d'évaluation accélérée. Grâce à cette procédure, l'AMM est éligible à une revue sous 150 jours contre le standard habituel de 210 jours (à l'exclusion des périodes pendant lesquelles des informations complémentaires sont demandées par l'EMA). Exelixis transférera l'AMM à Ipsen. Exelixis prévoit en outre de transférer les droits de commercialisation du COMETRIQ<sup>®</sup> dans les territoires hors Etats-Unis de leur partenaire actuel Sobi (Swedish Orphan Biovitrum) à Ipsen, conformément aux modalités de l'accord conclu avec Sobi.

En mars 2014, le cabozantinib en gélules a été approuvé par la commission européenne sous le nom de COMETRIQ<sup>®</sup> dans le traitement des patients atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde progressif (MTC), à un stade localement avancé ou métastatique et non résécable.

### **A propos de l'étude Clinique de phase 3 METEOR**

METEOR est un essai clinique international randomisé en ouvert qui compare le cabozantinib à l'everolimus, un traitement de référence, chez 658 patients atteints d'un carcinome du rein avancé dont la maladie a progressé après un traitement inhibiteur de tyrosine kinases (TKI) ciblant les récepteurs au VEGF (VEGFR). Le critère d'évaluation principal est la survie sans progression (PFS), et les critères secondaires comprennent la survie globale (OS) et le taux de réponse objective (ORR). Les patients ont été randomisés 1 :1 pour recevoir 60 mg de cabozantinib ou 10 mg d'everolimus une fois par jour, et ont été stratifiés selon le nombre de thérapies par VEGFR TKI déjà reçues, et selon les critères de risque standards pour le cancer du rein. Aucun cross-over n'a été autorisé.

Tel que publié dans le *New England Journal of Medicine*<sup>1</sup>, l'essai a démontré des résultats positifs sur ses critères principal (PFS) et secondaire (ORR). Le cabozantinib a démontré une réduction de 42% du taux de survie sans progression (PFS) en comparaison avec l'everolimus, avec une médiane de survie sans progression de 7,4 mois versus 3,8 mois pour l'everolimus ([HR]=0,58, 95% [CI] 0,45-0,75, p<0.001).

Suite à une analyse intérimaire planifiée qui a démontré une tendance forte en survie globale (OS) en faveur du cabozantinib (HR=0,67, 95% CI 0,51-0,89, p=0,005) mais dont les résultats ne se sont pas révélés statistiquement significatifs, Exelixis a réalisé une seconde analyse intérimaire après consultation des autorités réglementaires. Les résultats de cette seconde analyse intérimaire ont démontré une augmentation de la survie globale statistiquement et cliniquement significative en faveur du cabozantinib. Exelixis a partagé ces données avec les autorités réglementaires et a l'intention de les présenter lors d'une conférence médicale dans les mois qui viennent.

Le profil de tolérance du Cabozantinib était en ligne avec celui des autres VEGFR TKI dans cette même population de patients. L'incidence des effets indésirables (tous grades confondus), quelle qu'en soit la cause, était de 100% avec le cabozantinib et plus de 99% avec l'everolimus. Des effets indésirables graves sont survenus chez 40% des patients sous cabozantinib et 43% des patients sous everolimus. Le taux d'arrêt de traitement dû aux effets indésirables était relativement faible (~10%) dans les deux groupes de traitement.

### **A propos du cancer du rein avancé**

Les statistiques 2015 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 Etats-Unis<sup>2</sup>. Le carcinome du rein à cellule claire est le type de cancer du rein le plus courant chez

---

1 (Choueiri T.K. et al. *N Engl J Med* 2015;373:1814-23.)

2 *Cancer Facts & Figures 2015*. American Cancer Society. Available at <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf>

les adultes<sup>1</sup>. 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 tardif est inférieur à 10%.<sup>2</sup>.

Jusqu'à l'introduction il y a 10 ans des thérapies ciblées, les traitements du cancer du rein métastatique étaient historiquement limités à des thérapies à base de cytokines (interleukin-2 et interféron). Parmi les traitements de seconde et dernières lignes, qui concernent approximativement 17 000 patients éligibles aux Etats-Unis et 37 000 au niveau international<sup>3</sup>, deux petites molécules et un immunomodulateur ont été approuvés. Les petites molécules aujourd'hui approuvées ont démontré peu de différences en termes d'efficacité avec un bénéfice modeste en PFS sur les patients réfractaires au sunitinib, une thérapie de première ligne fréquemment utilisée.

### **A propos du cabozantinib**

Le cabozantinib est actuellement commercialisé sous forme de gélules sous la marque COMETRIQ<sup>®</sup> aux Etats-Unis dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (MTC) métastatique en progression, et en Europe chez les patients adultes atteints de MTC en progression, à un stade localement avancé ou métastatique et non résécable. COMETRIQ<sup>®</sup> n'est pas indiqué pour les patients atteints de RCC. Dans l'étude METEOR et dans tous les autres essais sur les cancers en cours, Exelixis explore une formulation du cabozantinib en comprimés distincte de la formulation COMETRIQ<sup>®</sup> en gélules. La formulation en comprimés fait l'objet d'une demande d'approbation pour un nouveau médicament et d'une demande d'AMM dans le RCC avancé.

Le cabozantinib inhibe l'activité des tyrosine kinases, dont les récepteurs au VEGF, le MET, l'AXL et le RET. Ces récepteurs de tyrosine kinases sont impliqués dans les fonctions cellulaires normales et dans les processus pathologiques comme l'oncogenèse, les métastases, l'angiogenèse tumorale et le microenvironnement tumoral.

La commission européenne a accordé à COMETRIQ<sup>®</sup> une approbation conditionnelle dans le traitement des patients adultes atteints de MTC en progression, localement avancé ou métastatique non résécable. Comme pour un autre médicament approuvé dans cette indication, l'indication approuvée stipule que chez les patients pour lesquels le statut mutationnel 'RET' (Rearranged during Transfection) n'est pas connu ou est négatif, la possibilité d'un bénéfice moindre doit être prise en compte avant de décider du traitement individuel.

### **A propos d'Ipsen**

Ipsen est un groupe mondial biotechnologique de spécialité 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

<sup>1</sup> Jonasch et al., *BMJ* (2014) vol. 349, g4797.

<sup>2</sup> <http://www.cancer.org/cancer/kidneycancer/detailedguide/kidney-cancer-adult-survival-rates>

<sup>3</sup> *ACS Cancer Facts and Figures 2015*; Heng et al., *Ann Oncol* (2012) vol. 23 no. 6; internal data on file; Motzer et al., *N Engl J Med* (2007) vol. 356 no. 2; *NCIN (UK) report, April 2014*, Available at <http://www.ncin.org.uk/view?rid=2676>.

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](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. 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 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

bénéficiaire 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 2014 du Groupe, disponible sur son site web ([www.ipsen.com](http://www.ipsen.com)).

**Pour plus d'informations:**

**Ipsen**

**Médias**

**Didier Véron**

Senior Vice-Président, Affaires Publiques  
et Communication

Tel.: +33 (0)1 58 33 51 16

Fax: +33 (0)1 58 33 50 58

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

**Brigitte Le Guennec**

Responsable de la Communication Externe  
Groupe

Tel.: +33 (0)1 58 33 51 17

Fax: +33 (0)1 58 33 50 58

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

**Communauté financière**

**Stéphane Durant des Aulnois**

Vice-Président, Relations Investisseurs

Tel.: +33 (0)1 58 33 60 09

Fax: +33 (0)1 58 33 50 63

E-mail: [stephane.durant.des.aulnois@ipsen.com](mailto:stephane.durant.des.aulnois@ipsen.com)

**Exelixis**

**Financial Community**

**Susan Hubbard**

Relations Investisseurs et Communication

Tel : (650) 837-8194

E-mail : [shubbard@exelixis.com](mailto:shubbard@exelixis.com)

**Media**

**Hal Mackins**

For Exelixis, Inc

Tel : (415) 994-0040

E-mail: [hal@torchcomllc.com](mailto:hal@torchcomllc.com)