

Le partenaire d'Ipsen, Exelixis, annonce des résultats de l'essai randomisé de phase 2 CABOSUN qui démontrent que le cabozantinib améliore de façon significative la survie sans progression par rapport au sunitinib dans le carcinome avancé du rein (RCC) non précédemment traité

Ipsen, en collaboration avec Exelixis, va partager ces résultats avec les autorités réglementaires européennes (EMA) et évaluer les prochaines étapes de développement et de la stratégie réglementaire pour le cabozantinib dans le traitement du carcinome avancé du rein en première ligne

Paris (France), 23 mai 2016 – Ipsen (Euronext : IPN; ADR: IPSEY) a annoncé que son partenaire Exelixis, Inc. (NASDAQ:EXEL), a présenté des premiers résultats positifs de l'essai randomisé de phase 2 CABOSUN évaluant le cabozantinib chez des patients atteints d'un carcinome avancé du rein (RCC - renal cell carcinoma) non précédemment traité. L'essai a atteint son critère d'évaluation principal et a démontré une amélioration significative et cliniquement pertinente de la survie sans progression avec le cabozantinib par rapport au sunitinib chez les patients atteints d'un RCC avancé à risque intermédiaire ou élevé. Pour le groupe de patients traités avec le cabozantinib, le profil de tolérance est conforme à celui observé lors de précédentes études chez des patients atteints d'un RCC avancé. L'étude CABOSUN est 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). Les résultats finaux de CABOSUN seront présentés par Exelixis lors d'une prochaine conférence médicale mondiale.

Claude Bertrand, Vice-Président Exécutif Recherche & Développement et Chief Scientific Officer d'Ipsen a déclaré : « *Ipsen est très fier de partager les résultats robustes obtenus par son partenaire Exelixis dans le traitement du cancer avancé du rein. L'étude CABOSUN démontre une amélioration de la survie sans progression avec le cabozantinib en comparaison avec le sunitinib en traitement de première ligne. C'est une avancée majeure pour les patients, car le cabozantinib pourrait devenir un traitement de référence pour les patients atteints d'un cancer localement avancé ou métastatique du rein non précédemment traité.* »



Le 1^{er} mars 2016, Exelixis, Inc. a accordé à Ipsen les droits exclusifs pour la commercialisation et le développement du cabozantinib pour les indications actuelles et futures du produit, hors États-Unis, Canada et Japon.

Exelixis partagera les résultats de l'étude CABOSUN avec les autorités réglementaires américaines et va collaborer avec Ipsen sur la stratégie européenne et les discussions avec les autorités réglementaires européennes sur les prochaines étapes potentielles du développement et de la stratégie réglementaire du cabozantinib en tant que traitement du carcinome avancé du rein en première ligne. Les données concernant le carcinome avancé du rein en seconde ligne sont actuellement en cours de revue par les autorités réglementaires européennes. Exelixis collabore étroitement avec des experts cliniques sur le programme de développement du cabozantinib dans le cadre d'études cliniques à venir dans d'autres tumeurs génito-urinaires.

À propos de l'étude CABOSUN

CABOSUN est un essai de phase 2 randomisé, en ouvert, contrôlé par traitement actif et mené chez 150 patients atteints d'un RCC avancé à risque intermédiaire ou élevé selon les critères IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium). 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). La randomisation a été stratifiée selon les critères de risque définies par l'IMDC (risque intermédiaire ou élevé) et selon la présence de métastases osseuses (oui/non). Le recrutement a pris fin en mars 2015. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression, défini comme le temps entre la randomisation et la progression de la maladie ou le décès, quel que soit l'événement qui se manifeste en premier. Les critères d'évaluation secondaires étaient 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 de 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. Avec 123 événements (progression de la maladie ou décès) enregistrés, le test du log-rank atteint une puissance de 85 % (avec une erreur de type I de 0,12) et donne un hazard ratio (HR) de 0,67. Entre le 9 juillet 2013 et le 6 avril 2015, 157 patients ont été randomisés : 79 patients ont reçu le cabozantinib et 78 patients ont reçu le sunitinib.

À propos du cancer du rein avancé

Les statistiques 2016 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 États-Unis.¹ Le carcinome du rein à cellule claire est le type de cancer du rein le plus courant chez les adultes.² 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 métastatique est de 12 %. Aucun traitement n'a été identifié.¹ Environ 30 000 patients aux États-Unis et 68 000 patients dans le monde doivent être traités.³

La majorité des RCC à cellule claire présentent un taux de protéines dites de von Hippel-Lindau bien inférieur à la normale, ce qui conduit à des niveaux plus élevés de MET, AXL et VEGF.^{4,5} Ces protéines favorisent l'angiogénèse (croissance des vaisseaux sanguins), la croissance, l'invasivité et la métastase tumorales.⁶⁻⁹ Les récepteurs MET et AXL pourraient favoriser l'activation de voies alternatives provoquant une résistance aux inhibiteurs du récepteur VEGF.^{5,6}

À propos de CABOMETRYX[®]

CABOMETRYX[®] cible les récepteurs MET, AXL et VEGFR-1, -2 et -3. 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.

CABOMETRYX[®], la formulation en comprimés du cabozantinib, 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 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 1er mars 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, les autorités réglementaires américaines (FDA) ont approuvé CABOMETRYX[®], en comprimés, pour le traitement de patients avec un cancer du rein avancé ayant déjà reçu un traitement anti-angiogénique.

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 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. 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 3 / 3 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.ipсен.com).

Références

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society; 2016.
2. Jonasch E., Gao J., Rathmell W.K., Renal cell carcinoma. *BMJ*. 2014; 349:g4797.
3. Decision Resources Report: Renal Cell Carcinoma. October 2014 (internal data on file).
4. 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):316-23.
5. 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):13373-8.

6. 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].
7. 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.
8. 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.
9. 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.

Pour plus d'informations :

Ipsen

Médias

Didier Véron

Senior Vice-Président, Affaires Publiques
et Communication

Tél.: +33 (0)1 58 33 51 16

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

E-mail: didier.veron@ipsen.com

Brigitte Le Guennec

Responsable de la Communication Externe
Groupe

Tél.: +33 (0)1 58 33 51 17

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

E-mail : brigitte.le.guennec@ipsen.com

Communauté financière

Stéphane Durant des Aulnois

Vice-Président, Relations Investisseurs

Tél.: +33 (0)1 58 33 60 09

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

E-mail: stephane.durant.des.aulnois@ipsen.com