

La Commission européenne approuve Cabometyx[®] (cabozantinib) d'Ipsen en traitement de première ligne des adultes atteints d'un cancer du rein avancé à risque intermédiaire ou élevé

Paris, France, le 17 mai 2017 – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) a annoncé aujourd'hui que la Commission européenne (CE) a approuvé Cabometyx[®] (cabozantinib) 20, 40 et 60 mg pour le traitement de première ligne des adultes atteints d'un cancer du rein avancé (aRCC) à risque intermédiaire ou élevé. Cette autorisation va permettre l'accès au marché de Cabometyx[®] (cabozantinib) pour cette indication dans les 28 États membres de l'Union européenne, en Norvège et en Islande.

« La décision de la Commission Européenne annoncée aujourd'hui est une avancée importante pour les patients atteints d'un cancer du rein avancé en Europe, qui pourront avoir accès à une nouvelle option thérapeutique en première ligne administrée par voie orale, qui a démontré une amélioration significative par rapport au traitement de référence », a déclaré Harout Semerjian, Vice-Président exécutif, Chief Commercial Officer, Ipsen. « Ipsen poursuit son engagement à améliorer la vie des patients en développant de nouveaux traitements et en étendant le potentiel de Cabometyx[®] à d'autres indications. »

Giuseppe Procopio, M.D., Chef de l'unité génito-urinaire de la Fondazione Istituto Nazionale Tumori Milan, a déclaré : *« L'intérêt du traitement par Cabometyx[®] a été corroborée par les données obtenues lors des essais cliniques. Depuis 2016, les médecins ont également pu apprécier son potentiel dans le traitement de patients après une thérapie ciblant le VEGF. Pour ces deux raisons, les médecins vont apprécier de pouvoir disposer prochainement de cette nouvelle option thérapeutique de première ligne pour les patients atteints de RCC avancé à risque intermédiaire ou élevé. »*

La décision annoncée aujourd'hui s'appuie sur l'essai CABOSUN, qui a démontré que le cabozantinib prolongeait de façon significative la survie sans progression (PFS) en comparaison au sunitinib chez des patients atteints d'aRCC à risque intermédiaire ou élevé, n'ayant jamais reçu de traitement. Le cabozantinib est le premier et unique traitement administré en monothérapie à avoir démontré une efficacité clinique supérieure à celle du sunitinib chez des patients atteints d'un aRCC à risque intermédiaire ou élevé, n'ayant jamais reçu de traitement.

Les recommandations détaillées relatives à l'utilisation de ce produit sont décrites dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP), disponible ici (<https://cabometyx.eu/>).

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, selon l'IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*). 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). Ces résultats ont été présentés pour la première fois par le Dr. Toni Choueiri lors du Congrès 2016 de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO), et publiés dans la revue *Journal of Clinical Oncology* (Choueiri, JCO, 2018).ⁱ

Le 19 juin 2017, Exelixis a annoncé que l'analyse menée en aveugle par un comité d'évaluation radiologique indépendant (CRI) avait confirmé le critère d'évaluation principal, à savoir la survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur de l'étude randomisée de phase 2 CABOSUN comparant le cabozantinib au sunitinib chez des patients atteints d'un carcinome avancé du rein (aRCC) non précédemment traité, à risque intermédiaire ou élevé selon l'IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*). Selon l'analyse du CRI, le cabozantinib a démontré une réduction cliniquement pertinente et statistiquement significative du taux de progression de la maladie ou de décès, mesurée par la survie sans progression. L'incidence des effets indésirables (tous grades confondus) et l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 étaient comparables entre le cabozantinib et le sunitinib.

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 (PFS). 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 ECOG compris entre 0 et 2, et à risque intermédiaire ou élevé selon les critères IMDC (Heng, JCO, 2009).ⁱⁱ Les patients ayant reçu un traitement systémique pour le RCC avancé n'étaient pas autorisés à l'inclusion.

À propos du cancer du rein avancé

Avec une incidence qui devrait atteindre 22 % d'ici 2020, le carcinome du rein (RCC) est en passe de devenir l'un des cancers qui connaît la plus forte croissance au niveau mondial.ⁱⁱⁱ Les thérapies ciblées avec des inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) du récepteur VEGF (VEGFR), introduites il y a une dizaine d'années, ont transformé de façon significative l'approche du traitement de l'aRCC.^{iv}

D'après les statistiques de l'*American Cancer Society* pour l'année 2017, le cancer du rein fait partie des dix cancers les plus souvent diagnostiqués chez les hommes et les femmes aux États-Unis.^v Le RCC à cellule claire est le type de cancer du rein le plus courant chez les adultes.^{vi} S'il est détecté au stade précoce, le taux de survie à cinq ans est élevé. Pour les patients atteints d'un RCC localement avancé ou à un stade avancé métastatique, le taux de survie à cinq ans n'est que de 12 %. Aucun traitement n'a encore été identifié.^{vii} Environ 30 000 patients aux États-Unis et 68 000 patients dans le monde nécessitent un traitement.^{viii}

La majorité des RCC à cellules claires 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.^{ix-x} Ces protéines favorisent l'angiogénèse (croissance des vaisseaux sanguins), la croissance, le processus d'invasion et les métastases tumorales.^{xi, xii, xiii, xiv} Les récepteurs MET et AXL pourraient favoriser l'activation de voies alternatives provoquant une résistance aux inhibiteurs du récepteur du VEGF.^{xii - xv}

À propos de CABOMETYX® (cabozantinib)

Cabometyx® est une petite molécule inhibant des récepteurs, notamment VEGFR, MET, AXL and RET, 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 (*Food and Drug Administration*) a approuvé Cabometyx® 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 Cabometyx® en comprimés, dans le traitement du 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. Cabometyx® 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'approbation des autorités réglementaires américaines (FDA) pour Cabometyx® dans l'indication étendue de traitement du RCC avancé.

Le 17 mai 2018, Ipsen a annoncé que la Commission européenne a approuvé Cabometyx® pour le traitement de première ligne des adultes atteints d'un cancer du rein avancé à risque intermédiaire ou élevé dans l'Union européenne, en Norvège et en Islande.

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 milliard 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.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 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 2017 du Groupe disponible sur son site web (www.ipsen.com).

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

ⁱ "Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*. 2018;94:115-25.

ⁱⁱ Heng D.Y., Xie W., Regan M.M., et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27:5794-5799.

ⁱⁱⁱ 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

^{iv} Jacobsen J, Grankvist K, Rasmuson T, et al. Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2004;93:297-302.

^v American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2017*. Atlanta: American Cancer Society; 2017.

^{vi} Jonasch E., Gao J., Rathmell W.K., Renal cell carcinoma. *BMJ*. 2014; 349:g4797.

^{vii} 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.

^{viii} Decision Resources Report: Renal Cell Carcinoma. October 2014 (internal data on file).

^{ix} 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.

^x 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.

^{xi} Zhou L, Liu X-D, Sun M, et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene.* 2016;35(21):2687–2697.

^{xii} 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.

^{xiii} 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.

^{xiv} 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