Cabometyx® est une molécule innovante qui a déjà été approuvée par l'EMA pour le traitement du carcinome avancé du rein (aRCC) chez l'adulte ayant déjà reçu une thérapie ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).

La demande en première ligne s'appuie sur les résultats de l'étude de phase II CABOSUN qui démontre que Cabometyx® prolonge la survie sans progression (PFS), par rapport au sunitinib, des patients atteints d'un carcinome avancé du rein à risque intermédiaire ou élevé, non précédemment traité.i

Paris (France), le 8 septembre 2017 — Ipsen (Euronext: IPN; ADR: IPSEY) a annoncé aujourd'hui que l'Agence européenne du médicament (EMA), l'autorité de santé européenne, a validé ce jour la demande de l'ajout d'une nouvelle indication dans le traitement en première ligne du carcinome avancé du rein (aRCC) pour Cabometyx® (cabozantinib).

La demande s'appuie sur les résultats de l'étude de phase II CABOSUN qui démontre que Cabometyx®, par rapport au sunitinib, traitement de référence depuis plus de 10 ans, prolonge la PFS des patients atteints d'un carcinome avancé du rein à risque intermédiaire ou élevé, non traité précédemment. S'il est approuvé, Cabometyx® sera le premier et le seul traitement en monothérapie à avoir une efficacité clinique avérée supérieure à celle des traitements de référence de première ligne (sunitinib) et de deuxième ligne (évérolimus) du carcinome avancé du rein.

Le Dr Alexandre Lebeaut, Vice-Président Exécutif, R&D et Chief Scientific Officer d'Ipsen, a déclaré : *« La soumission aux autorités réglementaires européennes s'appuie sur les résultats de CABOSUN, une étude clinique de phase II démontrant que Cabometyx ® prolonge la survie sans progression (PFS) de manière statistiquement et cliniquement*

démontrée chez des patients atteints d'un carcinome avancé du rein à risque intermédiaire ou élevé, non précédemment traité, en comparaison au sunitinib - le traitement de référence depuis plus de 10 ans. Cette soumission renforce l'engagement croissant d'Ipsen en oncologie, pour le développement de thérapies innovantes pour les patients atteints de cancers. Nous sommes particulièrement satisfaits de notre collaboration avec notre partenaire Exelixis afin de rechercher de nouvelles indications pour cabozantinib. »

Cabometyx® a été approuvé dans l'Union Européenne en septembre 2016 dans le traitement du carcinome avancé du rein (aRCC) de l'adulte ayant reçu au préalable une thérapie ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). À ce jour, Cabometyx® dispose d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement des patients éligibles atteints d'un RCC avancé en Autriche, au Danemark, en Allemagne, au Luxembourg, en Norvège, aux Pays-Bas, en Espagne et au Royaume-Uni.

À propos du cancer du rein avancé

Le carcinome du rein (RCC), dont l'incidence devrait atteindre 22 % d'ici 2020, est en passe de devenir l'un des cancers qui connaît la plus forte croissance dans le monde.ii Les thérapies ciblées comprenant des inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) du récepteur du VEGF (VEGFR), introduites il y a dix ans, ont transformé l'approche de traitement de l'aRCC.iii

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.iv Le RCC à cellule claire est le type de cancer du rein le plus courant chez l'adulte.v S'il est détecté de façon précoce, le taux de survie à cinq ans du RCC 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.vi Environ 30 000 patients aux États-Unis et 68 000 patients dans le monde nécessitent un traitement.vii

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.viiiix Ces protéines favorisent l'angiogénèse (croissance des vaisseaux sanguins), la croissance, le processus d’invasion et les métastases tumorales.x, xi, xii, xiii 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 la formulation en comprimés du cabozantinib. Dans les modèles précliniques, Cabometyx® (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. 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 25 avril 2016, la FDA a approuvé Cabometyx®, en comprimés, pour le traitement des patients atteints d'un aRCC ayant déjà reçu un traitement anti-angiogénique. Le 16 août 2017, Exelixis, partenaire d'Ipsen, a déposé aux États-Unis une demande d'indication supplémentaire (Supplemental New Drug Application) pour Cabometyx® (cabozantinib) pour le traitement du carcinome avancé du rein, non précédemment traité. Le 9 septembre 2016, la Commission européenne a approuvé Cabometyx®, en comprimés, dans le traitement de l'aRCC chez 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 8 septembre 2017, l'EMA a validé la demande de nouvelle indication pour Cabometyx® dans le traitement de première ligne de l'aRCC.

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 aRCC à risque intermédiaire ou élevé, selon l'évaluation de l'investigateur. 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, 2016).xiv

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 (PFS).

CABOSUN est un essai de phase 2 randomisé, en ouvert, contrôlé par traitement actif et mené chez 157 patients atteints d'un aRCC 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 fonctionnel ECOG compris entre 0 et 2 et à risque intermédiaire ou élevé selon

les critères IMDC (Heng JCO 2009).xv Les patients ayant reçu un traitement systémique pour le RCC n'étaient pas autorisés à l'inclusion.

À propos d'Ipsen

Ipsen est un groupe biopharmaceutique mondial de spécialité 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 près de 1,6 milliards d'euros en 2016, 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 de la vie (Paris-Saclay, France ; Oxford, UK ; Cambridge, US). Le Groupe rassemble environ 5 100 collaborateurs dans le monde. Ipsen est coté à Paris (Euronext: IPN) et aux Etats-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 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).