

Approbation de Cabometyx[®] dans l'UE pour les tumeurs neuroendocrines avancées précédemment traitées

- Cabometyx[®] est le premier et unique traitement systémique autorisé dans l'Union européenne pour les tumeurs neuroendocrines non résécables ou métastatiques précédemment traitées, indépendamment de la localisation de la tumeur, de sa gravité et de l'administration ou non d'un traitement systémique auparavant, autre qu'un traitement par analogue de la somatostatine^{1,2}.
- Approbation basée sur l'essai pivotale de Phase III CABINET qui a démontré une réduction de 77 % et 62 % du risque de progression de la maladie ou de décès par rapport au placebo dans les tumeurs neuroendocrines pancréatiques et extra-pancréatiques avancées, respectivement^{3,4}

PARIS, FRANCE, 24 juillet 2025 – Ipsen a annoncé aujourd'hui que la Commission européenne a approuvé Cabometyx[®] (cabozantinib) chez les patients adultes atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp) et extra-pancréatiques (TNEep) bien différenciées, non résécables ou métastatiques, qui ont progressé après au moins un traitement systémique antérieur autre que les analogues de la somatostatine.

La plupart des formes de TNE se développent lentement et peuvent provenir de diverses parties du corps⁵. De fait, elles nécessitent souvent plusieurs lignes de traitement à mesure que la maladie progresse^{1,2}. Les options de traitement en cas de progression sont la plupart du temps limitées en fonction de l'origine de la tumeur et d'autres facteurs. Il est ainsi d'autant plus difficile d'établir un séquençage optimal des traitements, répondant spécifiquement aux besoins de chaque patient^{1,2,6}. Chez les personnes ayant reçu le diagnostic de TNE pulmonaires notamment (27 %)⁷, aucune option de traitement approuvée n'existe en cas de progression sous un traitement antérieur^{1,2}.

« La nature complexe des tumeurs neuroendocrines et le manque d'innovation ces dernières années ont engendré un stress physique et émotionnel important chez les patients, à mesure que leur maladie progresse, » a déclaré Sandra Silvestri, MD, PhD, Vice-Présidente Exécutive et Chief Medical Officer d'Ipsen. « Nous nous réjouissons que, pour la première fois grâce à cette approbation, les patients bénéficient d'une option de traitement unique, simplifiée et efficace en cas de progression de la maladie, alors qu'il existe actuellement peu voire aucune autre option thérapeutique. Nous sommes impatients de collaborer avec les autorités de santé locales pour rendre Cabometyx[®] accessible à toujours plus de patients, et conforter notre engagement de longue date à proposer des traitements qui transformeront considérablement le paysage thérapeutique en oncologie. »

Les TNE peuvent avoir un impact majeur sur la vie des patients et la société dans son ensemble : 71 % déclarent que les TNE affectent leur quotidien, et 92 % indiquent avoir été contraints de modifier leur mode de vie pour s'adapter à leur maladie⁸.

« L'utilisation séquentielle des traitements systémiques reste difficile dans les différents types de tumeurs neuroendocrines (TNE) pouvant survenir dans divers organes. Le nombre de traitements

disponibles est limité et tous les patients atteints de TNE ne peuvent pas bénéficier des traitements actuellement approuvés », a déclaré la professeure Marianne Pavel, endocrinologue et experte en TNE au département de médecine 1 de l'université Friedrich-Alexander d'Erlangen, en Allemagne. « Les progrès réalisés grâce à l'étude de phase III CABINET, comme en témoigne l'autorisation de mise sur le marché de Cabometyx dans un large éventail de TNE, offrent de nouvelles possibilités de traitement pour retarder la progression de la maladie chez les patients atteints de TNE bien différenciées, quel que soit le type de tumeur neuroendocrine. »

L'approbation de la Commission européenne se base sur les données de l'essai de Phase III CABINET, qui a consisté à étudier Cabometyx[®] par rapport à un placebo chez des personnes atteintes de TNEp ou TNEep avancées, dont la maladie avait progressé après un traitement systémique. Les résultats finaux de l'essai, présentés au Congrès 2024 de la *European Society for Medical Oncology* et publiés simultanément dans le *New England Journal of Medicine*, ont démontré des bénéfices en termes de survie sans progression (SSP) en faveur de Cabometyx par rapport au placebo^{3,4} :

- Dans la cohorte TNEp, avec un suivi médian de 13,8 mois, la SSP médiane était de 13,8 mois pour Cabometyx contre 4,4 mois pour le placebo (rapport de risque (HR) 0,23 [intervalle de confiance (IC) à 95 % 0,12-0,42] p<0,001)^{3,4}.
- Dans la cohorte TNEep, avec un suivi médian de 10,2 mois, la SSP médiane mesurée par un examen radiologique local était de 8,4 mois pour le cabozantinib versus 3,9 mois pour le placebo (HR 0,38 [IC à 95 % 0,25-0,59] p<0,001)^{3,4}.
- Les données de survie globale n'étaient pas mures au moment des analyses et ont potentiellement fait l'objet de confusions avec la conception croisée de l'essai CABINET^{3,4}.
- Le profil de tolérance de Cabometyx observé dans chaque cohorte était comparable à celui habituellement observé ; aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié^{3,4}.
- Comme expliqué lors de la présentation réalisée au congrès 2025 *Society of Clinical Oncology Annual Meeting*, il a également été établi que la qualité de vie liée à la santé a été préservée, voire améliorée par rapport au placebo⁹.

À propos de Cabometyx

Cabometyx est une petite molécule qui inhibe plusieurs récepteurs de la tyrosine kinase (RTK), dont les récepteurs VEGFR, MET, RET et la famille TAM (TYRO3, MER, AXL)¹⁰. Ces RTK sont impliqués dans les fonctions cellulaires normales et les processus pathologiques comme l'oncogenèse, les métastases, l'angiogenèse tumorale (croissance de nouveaux vaisseaux sanguins dont les tumeurs ont besoin pour se développer), la pharmacorésistance, la modulation immunitaire et le micro-environnement tumoral^{10,11,12,13}.

Exelixis a accordé à Ipsen les droits exclusifs de commercialisation et de développement clinique de Cabometyx, hors États-Unis et Japon. Exelixis a accordé à Takeda Pharmaceutical Company Limited (Takeda) les droits exclusifs de commercialisation et de poursuite du développement clinique de Cabometyx pour toutes les futures indications au Japon. Exelixis détient les droits exclusifs de développement et de commercialisation de Cabometyx aux États-Unis.

Dans plus de 65 pays hors États-Unis et Japon, y compris au sein de l'Union européenne, Cabometyx est actuellement indiqué¹¹ :

- en monothérapie pour le traitement du CCR avancé ;

- comme traitement en première ligne chez les patients adultes atteints d'une maladie à risque intermédiaire ou élevé ;
- chez les patients adultes ayant suivi un traitement antérieur ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) ;
- en association avec le nivolumab pour le traitement en première ligne du CCR avancé chez les patients adultes ;
- en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la thyroïde différencié, localement avancé ou métastatique, réfractaire ou non éligible au traitement par l'iode radioactif, qui a progressé pendant ou après une thérapie systémique antérieure ;
- en monothérapie dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) chez les patients adultes précédemment traités par sorafénib.
- Monothérapie chez les patients adultes atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp) et extra-pancréatiques (TNEep) bien différenciées, non résécables ou métastatiques, qui ont progressé après au moins un traitement systémique antérieur autre que des analogues de la somatostatine.

À propos de l'essai CABINET (Alliance A021602)

L'essai CABINET (« CABozantinib versus placebo In patients with advanced NEuroendocrine Tumors ») est un essai randomisé de Phase III en double aveugle évaluant le cabozantinib par rapport à un placebo chez des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées ayant progressé après un premier traitement. L'essai CABINET est sponsorisé par le *National Cancer Institute* (NCI), qui fait partie des *National Institutes of Health* aux États-Unis, et est dirigé et mené par l'*Alliance for Clinical Trials in Oncology* (financée par le NCI) avec la participation du *National Clinical Trials Network* (également financé par le NCI), dans le cadre de la collaboration avec Exelixis, grâce à un Accord coopératif de recherche et de développement conclu via le Programme d'évaluation des thérapies contre le cancer (« Cancer Therapy Evaluation Program ») du NCI.

Au total, 298 patients ont été recrutés aux États-Unis, au moment des analyses, dans le cadre de l'étude pivotale multicentrique de Phase III CABINET. Les patients ont été randomisés 2:1 pour recevoir Cabometyx ou un placebo dans deux cohortes traitées de façon distincte (TNEp, n = 95 ; TNEep, n = 203). Les patients de la cohorte TNEep présentaient pour la plupart une localisation initiale dans la voie gastro-intestinale ou le poumon, ou une localisation initiale inconnue ou autre organe. Chaque cohorte était randomisée séparément et disposait de son propre plan d'analyse statistique. Les patients devaient être atteints d'une maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 et avoir observé une progression de la maladie ou une intolérance après au moins un traitement systémique antérieur approuvé par les autorités de santé américaines (Food and Drug Administration, FDA), autre que les analogues de la somatostatine. Le critère d'évaluation principal dans chaque cohorte était la SSP selon les critères RECIST 1.1 mesurés via une revue centrale indépendante en aveugle menée rétrospectivement. Après confirmation de la progression de la maladie, l'aveugle a été levé et ceux recevant le placebo ont été autorisés à passer au traitement par Cabometyx en phase ouverte. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie globale, le taux de réponse objective et la sécurité. Pour en savoir plus sur cette étude, consultez le site ClinicalTrials.gov.

A propos d'Ipsen

Nous sommes un groupe biopharmaceutique mondial focalisé sur la mise au point de médicaments innovants pour les patients dans trois domaines thérapeutiques : l'Oncologie, les Maladies Rares et les

Neurosciences. Notre portefeuille de produits en R&D s'appuie sur l'innovation interne et externe et sur près de 100 ans d'expérience de développement au sein de hubs mondiaux aux États-Unis, en France et au Royaume-Uni. Nos équipes, présentes dans plus de 40 pays, et nos partenariats à travers le monde nous permettent de proposer nos médicaments aux patients dans plus de 100 pays. 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, consultez ipsen.com.

Contacts Ipsen

Investisseurs

Khalid Deojee khalid.deojee@ipsen.com - +33 666019526

Médias

Sally Bain sally.bain@ipsen.com - +1 8573200517

Anne Liontas anne.liontas.ext@ipsen.com - +33 0767347296

Déclarations et/ou avertissement Ipsen

Les déclarations prospectives et les objectifs contenus dans ce communiqué sont basés sur la stratégie et les hypothèses actuelles de la Direction d'Ipsen. Ces déclarations et objectifs dépendent de risques et d'incertitudes connus ou non qui peuvent entraîner une divergence significative entre les résultats, performances ou événements effectifs et ceux envisagés dans ce communiqué. De tels risques et imprévus pourraient affecter la capacité d'Ipsen à atteindre ses objectifs financiers, lesquels reposent sur des hypothèses raisonnables quant aux conditions macroéconomiques à venir formulées d'après les informations disponibles à ce jour. L'utilisation des termes « croit », « envisage » et « prévoit » ou d'expressions similaires a pour but d'identifier des énoncés prospectifs, notamment les attentes d'Ipsen quant à des événements futurs tels que les soumissions et décisions réglementaires. De plus, les objectifs mentionnés dans ce document sont établis sans tenir compte d'éventuelles opérations futures de croissance externe qui pourraient venir modifier tous ces paramètres. Ces prévisions sont notamment fondées sur des données et hypothèses considérées comme raisonnables par Ipsen, 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 médicament 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. Ipsen doit ou peut avoir à faire face à la concurrence de 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 qu'Ipsen ne parvienne pas à atteindre ses objectifs et qu'il soit conduit à renoncer à poursuivre ses efforts sur un médicament dans lequel il a investi des sommes significatives. Aussi, Ipsen ne peut être certain que des résultats favorables obtenus lors des essais précliniques seront confirmés ultérieurement lors des essais cliniques ou que les résultats des essais cliniques seront suffisants pour démontrer le caractère sûr et efficace du médicament concerné. Il ne saurait être garanti qu'un médicament recevra les approbations réglementaires 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 des taux d'intérêt et des taux de change ; l'incidence de la réglementation de l'industrie pharmaceutique et de la législation en matière de santé ; les tendances mondiales vers une plus grande maîtrise des coûts de santé ; les avancées technologiques, les nouveaux médicaments et les brevets obtenus par la concurrence ; les problèmes inhérents au développement de nouveaux médicaments, notamment l'obtention d'une homologation ; la capacité d'Ipsen 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 d'Ipsen et d'autres protections concernant les médicaments novateurs ; et le risque de litiges, notamment des litiges en matière de brevets ou des recours réglementaires. Ipsen dépend également de tierces parties pour le développement et la commercialisation de ses médicaments, ce qui peut donner lieu à des redevances substantielles ; en outre ces partenaires pourraient agir de manière à nuire aux activités d'Ipsen ainsi qu'à ses résultats financiers. Ipsen 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 pour Ipsen. De telles situations pourraient avoir un impact négatif sur l'activité d'Ipsen, sa situation financière ou ses résultats. Sous réserve des dispositions légales en vigueur, Ipsen ne prend aucun engagement de mettre à jour ou de réviser les énoncés prospectifs ou objectifs visés dans le présent communiqué afin de refléter des changements qui viendraient affecter les événements, situations, hypothèses ou circonstances sur lesquels ces énoncés se fondent. L'activité d'Ipsen 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 de la dernière édition du Document d'enregistrement universel d'Ipsen, disponible sur ipsen.com.

Références

¹Pavel M, *et al.* Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(7):844-860.

²Baudin E, *et al.* Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Nov;32(11):1453-1455.

³ Chan *et al.* Phase 3 Trial of Cabozantinib in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors. 2024 *New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa2403991

⁴Chan *et al.* Cabozantinib Versus Placebo for Advanced Neuroendocrine Tumors (NET) after Progression on Prior Therapy (CABINET Trial/Alliance A021602): Updated Results Including Progression Free-Survival (PFS) by Blinded Independent Central Review (BICR) and Subgroup Analyses. As presented at ESMO Congress 2024 during the 'Proffered Paper: NETs and Endocrine Tumors at 2:45 p.m. CEST Barcelona, Spain

⁵Neuroendocrine tumor (NET). <https://www.cancer.gov/pediatric-adult-rare-tumor/rare-tumors/rare-endocrine-tumor/carcinoid-tumor>. Accessed July 2025.

⁶McClellan, K., Chen. E.Y, Kardosh A., *et al.* Therapy Resistant Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancers.* 2022, 14(19), 4769.

⁷Frilling *et al.* Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. 2012. 19:R163-R185

⁸Singh *et al.* Patient-Reported Burden of a Neuroendocrine Tumor (NET) Diagnosis: Results From the First Global Survey of Patients With NETs. *J Glob Oncol.* 2017 Feb; 3(1): 43-53.

⁹Dueck *et al.* Health-related quality of life (HRQOL) in the phase 3 trial of cabozantinib vs placebo for advanced neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy (CABINET, Alliance A021602). As presented at ASCO Congress 2025.

¹⁰EI-Khoueiry A. *et al.*, Cabozantinib: An evolving therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Treatment Reviews.* 2021 Jul;98:102221. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102221.

¹¹European Medicines Agency. Cabometyx® (cabozantinib) EU Summary of Product Characteristics. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_en.pdf. Accessed July 2025.

¹²Yakes M. *et al.*, Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther.* 2011;10:2298–2308. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0264

¹³Hsu *et al.*, AXL and MET in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Literature Review. *Liver Cancer* 2021 DOI: 10.1159/000520501