

Ipsen étend sa collaboration et son accord de licence pour le développement de Cabometyx® dans le traitement des tumeurs neuroendocrines avancées sur la base des résultats positifs de l'essai de Phase III CABINET

- » Cette décision s'ajoute à l'accord de collaboration existant avec Exelixis, permettant à Ipsen de rechercher des autorisations de mise sur le marché potentielles pour Cabometyx® (cabozantinib) dans le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques et extra-pancréatiques avancées hors États-Unis et Japon.
- » L'accord se base sur les résultats de l'essai de Phase III CABINET, mené par l'Alliance for Clinical Trials in Oncology, qui a démontré une amélioration de la survie sans progression pour Cabometyx® par rapport au placebo¹.
- » Ipsen a engagé des discussions avec les autorités de l'Union européenne et soumettra un dossier réglementaire sur la base de ces données.

PARIS, FRANCE, le 2 juillet 2024 – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) a annoncé aujourd'hui sa décision d'élargir sa collaboration et son accord de licence avec Exelixis, Inc. pour le développement de Cabometyx® (cabozantinib) dans les tumeurs neuroendocrines pancréatiques avancées (TNEp) et les tumeurs neuroendocrines extra-pancréatiques avancées (TNEep). Cette décision se base sur les résultats positifs de l'essai de Phase III CABINET, mené par l'Alliance for Clinical Trials in Oncology et sponsorisé par le National Cancer Institute (NCI), qui a étudié Cabometyx par rapport au placebo chez des personnes atteintes de TNEp avancées ou de TNEep avancées dont la maladie avait progressé précédemment après avoir reçu un traitement systémique. Un comité indépendant de surveillance des données et de la sécurité (« Data and Safety Monitoring Board ») de l'Alliance for Clinical Trials in Oncology a recommandé d'arrêter les inscriptions à l'essai, de lever l'aveugle pour les patients et de les autoriser à passer du placebo à Cabometyx. Ceci est dû à l'efficacité précoce démontrée lors d'une analyse intermédiaire dans les deux cohortes de l'essai, avec des améliorations cliniquement significatives de la survie sans progression (SSP).¹

« Compte tenu du grand nombre de personnes diagnostiquées de tumeurs neuroendocrines à un stade avancé et des options de traitement limitées selon la progression de la maladie, le besoin de nouveaux traitements efficaces est considérable, » a déclaré Christelle Huguet, Vice-Présidente Exécutive, Directrice de la Recherche et du Développement chez Ipsen. « Les résultats positifs observés pour Cabometyx dans le cadre de l'essai de Phase III CABINET montrent des améliorations cliniquement significatives de la survie sans progression à un stade difficile de la maladie où il existe peu voire aucune option de traitement. Nous avons hâte de discuter de ces résultats avec les autorités réglementaires. »

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont un groupe de tumeurs rares qui se développent dans les cellules du système neuroendocrinien, présentes dans les organes du corps humain.^{2,3} Les symptômes des TNE sont souvent peu perceptibles et difficiles à identifier, ce qui entraîne des diagnostics tardifs (58 % des personnes présentent une maladie métastatique au moment du diagnostic).³ Le nombre de personnes ayant récemment reçu le diagnostic de TNE serait en hausse en raison d'une sensibilisation croissante et de meilleures méthodes de diagnostic. Environ 35 personnes sur 100 000 sont atteintes de TNE dans le monde d'après les données rapportées.^{3,4} Le taux de survie varie considérablement en fonction de la localisation initiale et du stade de la maladie. Chez les personnes atteintes de TNEp avancées qui se sont propagées dans d'autres parties du corps, le pronostic est particulièrement défavorable, avec un taux de survie à cinq ans de 23 %.⁵

Essai de Phase III CABINET

Les données de l'étude, qui ont démontré les bénéfices du cabozantinib en matière de SSP lors d'analyses intermédiaires, ont été présentées au congrès 2023 de la *European Society for Medical Oncology* par le Professeur Jennifer Chan, MD, MPH, du Dana-Farber Cancer Institute de Boston :¹

- Dans la cohorte TNEp, avec un suivi médian de 16,7 mois, la SSP médiane mesurée par un examen radiologique local était de 11,4 mois pour Cabometyx contre 3,0 mois pour le placebo (hazard ratio (HR) 0,27 [intervalle de confiance (IC) à 95 % 0,14-0,49] $p < 0,0001$)¹
- Dans la cohorte TNEep, avec un suivi médian de 13,9 mois, la SSP médiane mesurée par un examen radiologique local était de 8,3 mois pour Cabometyx versus 3,2 mois pour le placebo (HR 0,45 [IC à 95 % 0,30-0,66] $p < 0,0001$)¹
- Le profil de tolérance de Cabometyx observé dans chaque cohorte était comparable à celui habituellement observé ; aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié¹

FIN

À propos de Cabometyx

Cabometyx (cabozantinib) 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).⁶ 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 des activités immunitaires et le micro-environnement tumoral.^{6,7,8,9}

En 2016, Exelixis a accordé à Ipsen les droits exclusifs de commercialisation et de développement clinique de Cabometyx, hors États-Unis et Japon. En 2017, 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 60 pays hors États-Unis et Japon, y compris au sein de l'Union européenne (UE), Cabometyx est actuellement indiqué :⁷

- 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 chez les patients adultes précédemment traités par sorafénib.

Les recommandations détaillées relatives à l'usage de Cabometyx sont décrites dans le [Résumé des caractéristiques du produit \(UE SmPC\)](#).

À propos des tumeurs neuroendocrines

Relativement rares, les TNE se développent à partir de cellules du système neuroendocrinien et peuvent donc être localisées dans diverses parties du corps.^{2,3} Les TNE sont le plus souvent localisées dans la voie gastro-intestinale (GI), les poumons et le pancréas.^{2,10} La plupart des TNE mettent des années à se développer et progressent lentement, mais certaines peuvent évoluer rapidement.² Les symptômes des TNE sont souvent difficiles à identifier, ce qui oblige les patients à consulter plusieurs spécialistes et à se

soumettre à plusieurs examens approfondis avant que le diagnostic ne soit confirmé.³ En conséquence, près d'un tiers des personnes reçoivent le diagnostic des TNE au moins cinq ans plus tard.³ Le taux de survie à cinq ans dépend du siège primitif de la maladie. Concernant les TNE pulmonaires et les TNE-GI avancées, lorsque le cancer s'est propagé à des parties du corps éloignées, les taux de survie à cinq ans sont respectivement de 68 % et 55 %.^{11,12} Cependant, chez les personnes diagnostiquées de TNEp avancées, le pronostic est particulièrement défavorable, avec un taux de survie à cinq ans de 23 %.⁵

À propos de l'essai CABINET

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, 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, 290 patients ont été recrutés aux États-Unis, au moment des analyses intermédiaires, 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 distinctes (TNEp, n = 93 ; TNEep, n = 197). 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. 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 antérieur approuvé par les autorités de santé américaines (Food and Drug Administration, FD), 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 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 mesuré par imagerie et la sécurité. Pour en savoir plus sur cette étude, consultez le site ClinicalTrials.gov.

À 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 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 Depository Receipt (ADR : IPSEY) sponsorisé de niveau I. Pour plus d'informations, consultez ipsen.com

Contacts Ipsen

Investisseurs

- » Craig Marks | +44 7584 349 193

Médias

- » Joanna Parish | +44 7840 023 741
- » Emma Roper | +44 7711 766 517

Avertissements et/ou déclarations prospectives

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

- ¹ Chan *et al.* Alliance A021602: Ph 3, double-blinded study of Cabozantinib vs Placebo for advanced NETs after progression on prior therapy (CABINET). As presented at ESMO Congress 2023 during the 'Proffered Paper session - NETs and endocrine tumours' on 22 October 2023 08:40-08:50 CEST, Madrid, Spain.
- ² Neuroendocrine tumor (NET). <https://www.cancer.gov/pediatric-adult-rare-tumor/rare-tumors/rare-endocrine-tumor/carcinoid-tumor>. Accessed June 2024.
- ³ Singh *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.
- ⁴ Durma *et al.* Epidemiology of Neuroendocrine Neoplasms and Results of Their Treatment with [177Lu]Lu-DOTA-TATE or [177Lu]Lu-DOTA-TATE and [90Y]Y-DOTA-TATE—A Six-Year Experience in High-Reference Polish Neuroendocrine Neoplasm Center. *Cancers* 2023, 15(22), 5466; <https://doi.org/10.3390/cancers15225466>
- ⁵ Survival Rates for Pancreatic Neuroendocrine Tumor. American Cancer Society Available at: <https://www.cancer.org/cancer/types/pancreatic-neuroendocrine-tumor/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. Accessed June 2024. Accessed June 2024.
- ⁶ El-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.
- ⁷ European 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. Last accessed: June 2024
- ⁸ Yakes 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
- ⁹ Hsu *et al.*, AXL and MET in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Literature Review. *Liver Cancer* 2021 DOI: 10.1159/000520501
- ¹⁰ Jamal *et al.* Neuroendocrine tumor of the kidney. Diagnostic challenge and successful therapy. *Urology Annals* 11(4):p 435-438, Oct–Dec 2019. DOI: 10.4103/UA.UA_169_18
- ¹¹ Survival Rates for Gastrointestinal Carcinoid Tumors. ACS website. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/types/gastrointestinal-carcinoid-tumor/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. Accessed June 2024.
- ¹² Survival Rates for Lung Carcinoid Tumors. ACS website. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-carcinoid-tumor/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. Accessed June 2024.