

IPSEN y Exelixis anuncian los resultados del estudio en fase III CELESTIAL que demuestran un beneficio significativo de cabozantinib en la supervivencia global en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado tras fracaso a terapia previa

- Los resultados del estudio pivotal en fase III CELESTIAL, incluyendo un análisis de subgrupos, se han presentado en el Simposio sobre Cáncer Gastrointestinal 2018, organizado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO).
- En colaboración con su socio Exelixis, Ipsen espera presentar en el primer semestre de 2018 una variación de la autorización de comercialización tanto a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, según sus siglas en inglés) así como a otras agencias reguladoras relevantes.

París (Francia), 16 de enero de 2018.- Ipsen (Euronext: IPN; ADR: IPSEY) y su socio Exelixis (NASDAQ: EXEL) han anunciado los resultados positivos del estudio pivotal en fase III CELESTIAL de cabozantinib en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado tras fracaso a una terapia previa, en el Simposio sobre Cáncer Gastrointestinal 2018, organizado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), celebrado en San Francisco del 18 al 20 de enero.

En el estudio CELESTIAL, cabozantinib logró el objetivo principal del estudio alcanzando una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la supervivencia global (SG) frente a placebo en la población de pacientes en segunda y tercera línea incluidos en el estudio.

La mediana de supervivencia global con cabozantinib fue de 10,2 meses en comparación con los 8,0 meses con placebo (HR 0,76; IC 95%: 0,63-0,92; p = 0,0049). Por otro lado, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de algo más del doble, 5,2 meses con cabozantinib, frente a los 1,9 meses con placebo (HR 0,44; IC 95%: 0,36-0,52; p <0,0001). La tasa de respuesta objetiva según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos, RECIST 1.1, fue del 4% con cabozantinib y de un 0,4% con placebo (p = 0,0086). Además, la tasa de control de la enfermedad (respuesta parcial [PR] o enfermedad estable [SD]) fue del 64% en el grupo de cabozantinib en comparación con un 33% del grupo placebo.

En el subgrupo de pacientes cuyo único tratamiento previo para CHC fue sorafenib (70 % de pacientes del estudio), la mediana de supervivencia global (SG) con cabozantinib fue de 11,3 meses, frente a los 7,2 meses con placebo (HR 0,70; IC 95%: 0,55-0,88). La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) en este subgrupo fue de 5,5 meses con cabozantinib en comparación con los 1,9 meses con placebo (HR 0,40; IC 95%: 0,32-0,50). Los efectos adversos fueron consistentes con el perfil de seguridad de cabozantinib.

El Dr. Abou-Alfa, oncólogo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York e investigador principal del estudio CELESTIAL, fue el encargado de presentar los resultados del ensayo en el transcurso del simposio. *"Por lo general los pacientes con CHC tienen un mal pronóstico y unas opciones de tratamiento limitadas después de una terapia sistémica anterior"*, ha indicado el Dr. Abou-Alfa, quien ha destacado que *"los beneficios clínicamente significativos en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión que se muestran en el estudio CELESTIAL sugieren que, si se aprueba, cabozantinib podría convertirse en una alternativa importante en las opciones de tratamiento para estos pacientes"*.

Por su parte, Gisela Schwab, M.D., presidenta, directora de desarrollo de producto y asuntos médicos y directora médica de Exelixis, ha declarado: *"Estamos entusiasmados con el beneficio potencial que cabozantinib puede ofrecer a los pacientes con CHC que ya han recibido terapia previa. Teniendo en cuenta la prevalencia mundial de CHC, existe una necesidad urgente de poder ofrecer nuevas opciones terapéuticas a este grupo de pacientes. Esperamos presentar a la FDA la solicitud de registro complementaria del nuevo tratamiento para cabozantinib en el primer trimestre de 2018 y, de este modo, continuar con nuestro compromiso para ayudar a los pacientes con cáncer a recuperarse mejor y a vivir más tiempo".*

Alexandre Lebeaut, M.D., vicepresidente ejecutivo, de I + D y director científico de Ipsen, ha recordado que *"los pacientes diagnosticados con CHC necesitan urgentemente nuevas opciones de tratamiento. Los resultados positivos del ensayo clínico en fase III CELESTIAL son esperanzadores tanto para los médicos como para los pacientes; por eso, nos hemos comprometido a presentar en la primera mitad de 2018 una variación de la autorización de comercialización tanto a la Agencia Europea de Medicamentos como a otras agencias reguladoras relevantes".*

Los efectos adversos más frecuentes (≥ 10 por ciento) de grado 3 o 4 en el grupo de cabozantinib en comparación con el grupo placebo fueron eritrodisestesia palmoplantar (17% frente a 0%), hipertensión (16% a 2%), incremento de la aspartato aminotransferasa (12% frente a 7%), fatiga (10% frente a 4%) y diarrea (10% frente a 2%). Los efectos adversos de grado 5 relacionados con el tratamiento se produjeron en seis pacientes del grupo de cabozantinib (insuficiencia hepática, fístula esófago bronquial, trombosis de la vena porta, hemorragia gastrointestinal alta, embolia pulmonar y síndrome hepatorenal), y en un paciente del grupo placebo (insuficiencia hepática). El 16% por ciento de los pacientes tratados con cabozantinib y el 3% por ciento de los del grupo placebo interrumpieron el tratamiento por acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Acerca del estudio CELESTIAL

CELESTIAL es un estudio aleatorizado, doble ciego en el que se evalúa la eficacia de cabozantinib frente a placebo en pacientes con CHC realizado en más de 100 centros distribuidos en 19 países. El estudio fue diseñado para incluir a 760 pacientes con CHC avanzado que hubieran sido tratados previamente con sorafenib, pudiendo haber recibido hasta dos tratamientos sistémicos previos y que tuvieran una buena función hepática. El reclutamiento del ensayo finalizó en septiembre de 2017.

El estudio aleatorizó los pacientes en una proporción 2:1 para recibir 60 mg diarios de cabozantinib o placebo, y se estratificaron en función de la etiología de la enfermedad (hepatitis C, hepatitis B u otras), región geográfica (Asia frente a otras regiones) y la presencia de diseminación extrahepática y/o invasión macrovascular (sí o no). No se permitió el entrecruzamiento entre los grupos de estudio.

La variable principal del estudio fue la SG y las variables secundarias incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la supervivencia libre de progresión (SLP). Los criterios de valoración incluyeron los resultados reportados por el paciente, biomarcadores y seguridad.

En base a los resultados disponibles de varios ensayos clínicos publicados en relación con tratamientos de segunda línea en el CHC avanzado, el análisis estadístico del estudio CELESTIAL asumió una mediana de supervivencia global de 8,2 meses para el grupo placebo. Se estimó que un total de 621 eventos proporcionarían al estudio una potencia del 90% para detectar un incremento del 32% en la mediana de SG (HR = 0,76) en el análisis final. Se realizaron dos análisis intermedios planificados al 50% y al 75% de los 621 eventos previstos.

En el primer análisis intermedio realizado por un comité revisor independiente, el cociente de riesgo (HR) observado fue de 0,71 y el valor p fue 0,0041, que no superó el límite para el primer análisis intermedio ($p \leq 0,0037$).

El 16 de octubre de 2017, Ipsen anunció la recomendación por parte del comité revisor independiente de detener el estudio por la eficacia demostrada durante la revisión del segundo análisis intermedio planificado, ya que el ensayo había alcanzado el objetivo principal del estudio de SG (valor P crítico preespecificado $\leq 0,021$).

Acerca del carcinoma hepatocelular (CHC)

El CHC es el tipo más frecuente de cáncer de hígado en adultos.¹ La enfermedad se origina en las células denominadas hepatocitos, que se encuentran en el hígado. En un contexto en el que se diagnostican aproximadamente 800.000 nuevos casos al año, el CHC es el sexto tipo de cáncer más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial.^{2,3} Según los datos de GLOBOCAN, se estima que para 2020 se diagnosticarán en la Unión Europea (EU-28) alrededor de 60.000 nuevos casos de CHC.⁴ Sin tratamiento, la supervivencia de los pacientes con enfermedad avanzada suele ser de 4 a 8 meses.⁵

Acerca de CABOMETYX® (cabozantinib)

Cabometyx® es una pequeña molécula oral inhibidora de varios receptores tirosina quinasa, entre los que se incluyen VEGFR, MET y AXL. En modelos preclínicos, cabozantinib ha demostrado inhibir la actividad de dichos receptores, que intervienen tanto en la función celular normal como en procesos patológicos tales como la angiogénesis, la invasión, la metástasis y la resistencia farmacológica de los tumores.

En febrero de 2016, Exelixis e Ipsen anunciaron conjuntamente un acuerdo de licencia exclusivo para la comercialización y desarrollo de nuevas indicaciones de cabozantinib fuera de Estados Unidos, Canadá y Japón. Dicho acuerdo fue modificado en diciembre de 2016 para incluir los derechos de comercialización de Ipsen en Canadá. El 25 de abril de 2016, la FDA aprobó Cabometyx® para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (CCR) avanzado que hubieran recibido tratamiento antiangiogénico previo. El 9 de septiembre de 2016, la Comisión Europea aprobó los comprimidos de Cabometyx® para el tratamiento de pacientes adultos con CCR avanzado que hubieran recibido tratamiento previo dirigido al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) en la Unión Europea, Noruega e Islandia. Cabometyx® está disponible en dosis de 20 mg, 40 mg y 60 mg. La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día por vía oral.

El 28 de agosto de 2017, Ipsen presentó a la EMA la solicitud regulatoria para cabozantinib como tratamiento de primera línea para el CCR avanzado en la Unión Europea; el 8 de septiembre de 2017 Ipsen anunció que la EMA había validado la solicitud.

Cabozantinib no está aprobado para el tratamiento del CHC.

Acerca de Ipsen

Ipsen es un grupo internacional biofarmacéutico focalizado en la innovación y productos de medicina de especialidad que desarrolla y comercializa medicamentos innovadores en 3 áreas terapéuticas clave: oncología, neurociencias y enfermedades raras. Ipsen está también presente con productos de atención primaria y de autocuidado de la salud.

El compromiso en oncología se traduce por una cartera creciente de terapias clave para cáncer de próstata, tumores neuroendocrinos, carcinomas de células renales y cáncer de páncreas.

Con un volumen de negocio de 1.600 millones de euros en 2016 y 5.100 colaboradores, Ipsen comercializa medicamentos en más de 115 países y cuenta con presencia comercial directa en más de 30 países.

La fuerte presencia de Ipsen en el campo de la oncología se manifiesta a través de investigación propia y colaboraciones internacionales con la Universidad de Harvard y el Instituto Curie. La I+D de Ipsen se centra además en plataformas tecnológicas diferenciadas e innovadoras, ubicadas en ciudades de referencia en biotecnología y en ciencias de la vida: París-Saclay (Francia), Oxford (Reino Unido) y Cambridge (Estados Unidos).

Ipsen cotiza en la bolsa de Paris (Euronext: IPN code ISIN: FR0010259150) y forma parte del SBF120. En los Estados Unidos, Ipsen participa en el American Depository Receipt program patrocinado de nivel 1.

Ipsen Pharma España se encuentra ubicada en Hospitalet de Llobregat (Barcelona). En España Ipsen dispone de un sólido portfolio en oncología (riñón, próstata, tumores neuroendocrinos y vejiga), endocrinología (acromegalia y trastornos del crecimiento) y neurociencias (trastornos del movimiento).

Para más información, visite el sitio web de Ipsen: www.ipsen.com.

Aviso legal de Ipsen

Las declaraciones prospectivas, objetivos y metas que contiene este documento se basan en la estrategia de gestión, los puntos de vista actuales y supuestos del Grupo. Dichas declaraciones implican riesgos conocidos y desconocidos e incertidumbres que pueden provocar que los resultados, rendimiento o hechos reales difieran materialmente de los que se anticipan en este documento. Todos los riesgos anteriores podrían afectar a la capacidad futura del Grupo de alcanzar sus objetivos económicos, que se fijaron suponiendo unas condiciones macroeconómicas razonables sobre la base de la información de la que se dispone hoy. El uso de las palabras «cree», «prevé» y «espera» y expresiones similares pretende identificar las declaraciones prospectivas, incluidas la expectativa del Grupo en cuanto a futuros acontecimientos, incluida la presentación y las decisiones sobre expedientes de registro. Además, los objetivos descritos en este documento se prepararon sin tener en cuenta los supuestos de crecimiento externo y las posibles adquisiciones futuras, que podrían alterar estos parámetros. Estos objetivos se basan en los datos y en los supuestos que el Grupo considera razonables. Estas metas dependen de las condiciones o los hechos que es probable que se produzcan en el futuro, y no solo en datos históricos. Los resultados reales pueden diferir de forma significativa de estas metas si se produjeran ciertos riesgos e incertidumbres, en concreto el hecho de que un producto prometedor en una fase inicial de desarrollo o en fase de ensayo clínico podría no lanzarse nunca al mercado o no alcanzar sus metas comerciales, por motivos de registro sanitario o de la competencia. El Grupo tiene o podría afrontar la competencia de productos genéricos que podría traducirse en una pérdida de la cuota de mercado. Asimismo, el proceso de investigación y desarrollo implica varias fases, cada una de las cuales conlleva un riesgo importante de que el Grupo no alcance sus objetivos y podría verse forzado a abandonar sus esfuerzos en relación con un producto en el que se hayan invertido cantidades significativas. Por lo tanto, el Grupo no puede estar seguro de que los resultados favorables obtenidos en los ensayos preclínicos vayan a confirmarse posteriormente durante los ensayos clínicos o que los

resultados de los ensayos clínicos sean suficientes para demostrar la seguridad y la eficacia del producto en cuestión. No hay garantías de que un producto vaya a recibir las aprobaciones sanitarias necesarias o de que el producto demuestre ser un éxito comercial. Si los supuestos subyacentes resultan ser inexactos o se materializan los riesgos y las incertidumbres, los resultados reales podrían diferir sustancialmente de los establecidos en las declaraciones de futuro. Otros riesgos e incertidumbres incluyen, entre otros, las condiciones generales del sector y la competencia; factores económicos generales, incluidas las fluctuaciones de los tipos de intereses y del tipo de cambio; el impacto del reglamento del sector farmacéutico y la legislación sanitaria; tendencias globales hacia la contención del coste sanitario; avances tecnológicos, nuevos productos y patentes obtenidas por la competencia; dificultades inherentes en el desarrollo de nuevos productos, incluida la obtención de la aprobación reglamentaria; la capacidad del Grupo de predecir las condiciones futuras del mercado con precisión; dificultades o retrasos en la fabricación; inestabilidad financiera de las economías internacionales y el riesgo soberano; dependencia de la efectividad de las patentes del Grupo y otras protecciones para los productos innovadores; y la exposición a litigios, incluidos litigios por patentes y/o acciones reguladoras. El Grupo depende también de que terceras partes desarrollen y comercialicen algunos de sus productos que podrían generar regalías sustanciales; estos socios colaboradores podrían comportarse de forma que podrían afectar las actividades y los resultados financieros del Grupo. El Grupo no puede estar seguro de que sus socios colaboradores vayan a cumplir sus obligaciones. Es posible que no obtenga ningún beneficio de dichos acuerdos. Un incumplimiento por parte de cualquiera de los socios colaboradores del Grupo podría generar unos ingresos menores de los esperados. Estas situaciones podrían afectar negativamente el negocio, la posición económica y el rendimiento del Grupo. El Grupo niega de forma expresa cualquier obligación o promesa de actualizar o revisar las declaraciones de futuro, metas o estimaciones que aparecen en esta nota de prensa para reflejar los cambios en los acontecimientos, condiciones, supuestos o circunstancias sobre los que se basan dichas declaraciones, salvo que se lo exija la legislación vigente. El negocio del Grupo está sujeto a factores de riesgo descritos en sus documentos de registro presentados ante la Autorité des Marchés Financiers francesa.

Los riesgos e incertidumbres descritos no son exhaustivos y se aconseja al lector que consulte el Documento de Registro del Grupo 2016 disponible en su sitio web (www.ipsen.com).

Fuentes

1. McGlynn KA, London WT. The Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma, Present and Future. *Clinics in liver disease*. 2011;15(2):223-x. doi:10.1016/j.cld.2011.03.006.
2. 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
3. GLOBOCAN International Agency for Research on Cancer (IARC). Available at: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers?cancer=7&type=0&sex=0>
4. GLOBOCAN International Agency for Research on Cancer (IARC). Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx
5. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii41-vii48, 2012

Para más información:

IPSEN

Loreto González Goizueta
loreto.gonzalez@ipsen.com
Telf: 93 68 58 100

LLORENTE & CUENCA

Roser Mitjà / Helena Navarro
rmitja@llorenteycuenca.com / hnavarro@llorenteycuenca.com
Telf.: 93 217 22 17