

La Comisión Europea aprueba Cabometyx® (cabozantinib) de Ipsen para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular previamente tratados con sorafenib

París (Francia), 15 de noviembre de 2018.- Ipsen (Euronext: IPN; ADR: IPSEY) ha anunciado hoy que la Comisión Europea (CE) ha aprobado Cabometyx® (cabozantinib) 20, 40 y 60 mg como monoterapia para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido previamente tratados con sorafenib. Esta aprobación permite la comercialización de Cabometyx® (cabozantinib) con esta indicación en los 28 estados miembros de la Unión Europea, Noruega e Islandia.

“La aprobación de la CE para el uso de Cabometyx® ofrece una nueva opción terapéutica muy necesaria para los pacientes con CHC. Hasta ahora los médicos en Europa sólo disponían de una terapia aprobada para el tratamiento en segunda línea de este cáncer agresivo y difícil de tratarⁱⁱⁱ. Estamos muy orgullosos de poder ofrecer Cabometyx® como un tratamiento innovador que ha demostrado prolongar la supervivencia en pacientes con CHC que han sido previamente tratados”, ha afirmado **Harout Semerjian, vicepresidente ejecutivo y director comercial de Ipsen**. *“Esta nueva indicación refuerza el compromiso de Ipsen por mejorar la vida de los pacientes a través del beneficio clínico de Cabometyx® en el tratamiento de tumores sólidos”.*

El doctor Philippe Merle, especialista en hepatología y gastroenterología en el Hospital La Croix-Rousse de Lyon, ha destacado que *“los pacientes con CHC pueden beneficiarse ahora en Europa de un tratamiento que, gracias al estudio CELESTIAL, ha demostrado su eficacia prolongando la vida y retrasando la progresión de la enfermedad. Este es un avance muy alentador para los pacientes con cáncer de hígado, y brinda a los médicos una nueva opción terapéutica para esta compleja enfermedad”.*

Por su parte, **Guillermo Castillo, director general de Ipsen para España y Portugal,** ha afirmado que *“es una gran noticia y representa un avance muy importante para el tratamiento del CHC. Además, pone en valor la dedicación y el compromiso que tenemos en Ipsen por desarrollar productos innovadores para ayudar a los pacientes a mejorar su calidad de vida”.*

La aprobación de la CE se basa en los resultados positivos del estudio mundial en fase III CELESTIAL comparado con placebo en el brazo control que ha alcanzado el objetivo principal de supervivencia global (SG) con cabozantinib, logrando una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la SG frente a placebo en la población de pacientes con CHC avanzado que habían sido tratados previamente con sorafenibⁱⁱⁱ. Los resultados del

estudio pivotal en fase III CELESTIAL se publicaron en julio de 2018 en *New England Journal of Medicine*^{iv}.

La CE también ha aprobado el uso de Cabometyx® (cabozantinib) para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado tanto en adultos sin tratamiento previo con riesgo intermedio o elevado (mayo de 2018), como en en adultos después del tratamiento con terapia previa dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (septiembre de 2016).

Las recomendaciones detalladas para el uso de este producto están descritas en la ficha técnica de producto.

Acerca del estudio CELESTIAL

CELESTIAL es un estudio mundial en fase III aleatorizado y doble ciego, con placebo como brazo control en el que se evalúa la eficacia y seguridad de cabozantinib frente a placebo en pacientes con CHC avanzado, previamente tratados con sorafenib. El estudio se realizó a nivel global 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 presentaran una buena función hepática. El reclutamiento del ensayo finalizó en septiembre de 2017 con un total de 773 pacientes asignados aleatoriamente. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a 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 brazos del 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 informados por el paciente, biomarcadores y seguridad.

En base a los resultados disponibles de varios ensayos clínicos publicados en relación con tratamientos en 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.

El comité independiente de monitorización de datos para el estudio recomendó finalizar el ensayo por haberse cumplido el objetivo principal tras la revisión del segundo análisis intermedio planificado. El estudio CELESTIAL alcanzó su objetivo principal, con cabozantinib proporcionando una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la SG frente a placebo en la población de pacientes con CHC avanzado. Los datos de seguridad en el estudio fueron consistentes con el perfil de seguridad establecido de cabozantinib.

Acerca del carcinoma hepatocelular (CHC)

El carcinoma hepatocelular es el tipo más frecuente de cáncer de hígado en adultos^v. La enfermedad se origina en las células denominadas hepatocitos, que se encuentran en el hígado. Con aproximadamente 800.000 casos nuevos diagnosticados cada año, el CHC es el sexto cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer en todo el mundo^{vi, vii}. Según los datos de GLOBOCAN, se estima que para 2020^{viii} se diagnosticarán en la Unión Europea (UE-28) alrededor de 60.000 nuevos casos de cáncer de hígado. Sin tratamiento, la supervivencia de los pacientes con enfermedad avanzada suele ser de 4 a 8 meses^{ix}.

Acerca de CABOMETYX® (cabozantinib)

Cabometyx® es una molécula oral inhibidora de varios receptores tirosina quinasa, entre los que se incluyen VEGFR, MET, AXL y RET. 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, invasividad, metástasis y 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 CCR avanzado que hubieran recibido tratamiento antiangiogénico previo. El 9 de septiembre de 2016, la CE también aprobó los comprimidos de Cabometyx® con la misma indicación en los 28 estados miembros de la Unión Europea, Noruega e Islandia. Además, Cabometyx® está aprobado en Australia, Canadá, Corea del Norte, Suiza, Taiwan y Ucrania. Cabometyx® está disponible en dosis de 20 mg, 40 mg y 60 mg. La dosis diaria recomendada es de 60 mg administrados por vía oral.

El 17 de mayo de 2018, Ipsen anunció que la CE aprobó Cabometyx® para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CCR avanzado de riesgo intermedio o elevado en la Unión Europea, Noruega e Islandia.

El 15 de noviembre de 2018, Ipsen ha anunciado la aprobación de Cabometyx® (cabozantinib) para el tratamiento del CHC en adultos que han sido previamente tratados con sorafenib en la Unión Europea, Noruega e Islandia.

Acerca de Ipsen

Ipsen es un grupo biofarmacéutico global centrado en la innovación y atención especializada. El grupo desarrolla y comercializa medicamentos innovadores en 3 áreas terapéuticas clave: oncología, neurociencias y enfermedades raras. Su compromiso con la oncología se traduce en una cartera creciente de terapias clave para cáncer de próstata, tumores neuroendocrinos, carcinomas de células renales, hepatocarcinoma y cáncer de páncreas. Ipsen también está presente en atención primaria y autocuidado de la salud.

Con un volumen de negocio de 1.900 millones de euros en 2017, Ipsen comercializa más de 20 medicamentos en más de 115 países, y cuenta con presencia comercial directa en más de 30 países. El grupo cuenta con más de 5.400 empleados en todo el mundo. La I+D de Ipsen se centra en sus plataformas tecnológicas diferenciadas e innovadoras, ubicadas en los principales centros biotecnológicos y de referencia en ciencias de la vida: París-Saclay (Francia), Oxford (Reino Unido) y Cambridge (Estados Unidos).

Ipsen cotiza en la bolsa de París (Euronext: IPN), y en Estados Unidos, participa en el *Sponsored American Depositary Receipt program* de nivel 1.

Ipsen Pharma España se encuentra ubicada en Hospitalet de Llobregat (Barcelona). En España, Ipsen dispone de una sólida cartera en oncología (riñón, próstata, tumores neuroendocrinos y CHC), enfermedades raras (acromegalia y trastornos del crecimiento) y neurociencias (trastornos del movimiento).

Para más información, visita los sitios web: www.ipsen.com y www.ipsen.es

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 al 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 2017 disponible en su sitio web (www.ipsen.com).

Para más información:

IPSEN

Loreto González Goizueta

93 68 58 100

loreto.gonzalez@ipsen.com

DUOMO COMUNICACIÓN

Myriam Rámila/Abigail Rodríguez

91 31 19 289 / 90

mramila@duomocomunicacion.com

arodriguez@duomocomunicacion.com

ⁱ Stivarga (regorafenib) EU Summary of Product Characteristics.

ⁱⁱ ESMO HCC Clinical Guidelines, Ann Oncol 2018; 29 (Supplement 4): iv238–iv255, 2018

ⁱⁱⁱ Abou-Alfa GK et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2018 Jul 5;379(1):54-63.

^{iv} Abou-Alfa, G, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2018.

^v 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.

^{vi} 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.

^{vii} GLOBOCAN International Agency for Research on Cancer (IARC). Available at: <http://qco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers?cancer=7&type=0&sex=0>

^{viii} GLOBOCAN International Agency for Research on Cancer (IARC). Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx

^{ix} Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii41–vii48, 2012