

Ipsen presenta nuevos datos en la 13ª Conferencia Anual de la Asociación Internacional de Cáncer de Hígado (ILCA 2019)

Los resultados de la comparación indirecta ajustada (*Matched Adjusted Indirect Comparison*, MAIC) sugieren que cabozantinib proporciona dos meses más de supervivencia libre de progresión frente a regorafenib en el tratamiento en segunda línea del carcinoma hepatocelular avanzado¹.

París (Francia), 20 de septiembre de 2019.– Ipsen (Euronext: IPN; ADR: IPSEY) presenta hoy los resultados de la comparación indirecta ajustada (*Matched Adjusted Indirect Comparison*, MAIC) entre cabozantinib (Cabometyx®) y regorafenib (Stivarga®) para el tratamiento en segunda línea (2L) de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (CHCa) que recibieron sorafenib como único tratamiento sistémico previo. Utilizando los datos obtenidos en los ensayos en fase III CELESTIAL y RESORCE, la comparación indirecta ajustada mostró que cabozantinib mejora la supervivencia libre de progresión frente a regorafenib.

Con los datos de ambos ensayos, el análisis MAIC mostró que en la subpoblación de 2L del ensayo CELESTIAL que había recibido sorafenib como único tratamiento sistémico previo, cabozantinib mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP), proporcionando 2,4 meses más respecto a regorafenib (5,6 meses vs. 3,2 meses [intervalo de confianza (IC) del 95%: 4,90-7,26], $p < 0,05$). La mediana de supervivencia global (SG) también fue favorable con cabozantinib (11,4 meses vs. 10,8 meses), aunque no se alcanzó significación estadística¹.

Los resultados del análisis MAIC serán presentados por la Dra. Katie Kelley, oncóloga en la Universidad de California (San Francisco) e investigadora principal, en la 13ª edición de la Conferencia Anual de la Asociación Internacional de Cáncer de Hígado (ILCA 2019) que se

celebra en Chicago (Estados Unidos) desde hoy y hasta el próximo 22 de septiembre (poster/abstract #P-021).

En el ensayo CELESTIAL de fase III aleatorizado y doble ciego en el que se evaluó cabozantinib comparado con placebo en pacientes con CHCa previamente tratados, cabozantinib mejoró significativamente la mediana de SLP en 3,3 meses respecto a placebo (5,2 meses vs. 1,9 meses [IC 95%, 4,0 a 5,5], $p < 0,001$), y la de SG en 2,2 meses frente a placebo (10,2 meses vs. 8,0 meses [IC 95%: 9,1 a 12,0], $p = 0,005$)¹ en la población por intención de tratar.

“El carcinoma hepatocelular es una enfermedad devastadora que cuenta con pocas opciones de tratamiento que hayan demostrado beneficios en supervivencia y muchos tratamientos en fase de investigación que no han logrado cumplir con el objetivo de supervivencia global en diferentes ensayos clínicos”, ha afirmado la Dra. Kelley. “El análisis MAIC aporta más información en la comparación entre tratamientos de segunda línea para el CHCa, principalmente en lo relacionado con objetivos importantes como la supervivencia libre de progresión. Estos resultados pueden ayudar a los médicos en la toma de decisiones sobre el tratamiento para brindar una atención sanitaria óptima a sus pacientes”.

Los acontecimientos adversos de grado 3/4 que afectaron a más del 5% de los pacientes fueron similares en ambos estudios, excepto la diarrea que fue menor con regorafenib¹.

Las comparaciones indirectas ajustadas (*Matched Adjusted Indirect Comparison*, MAIC) son una manera de proporcionar una comparación apropiada de la efectividad entre diferentes intervenciones terapéuticas en ausencia de ensayos clínicos aleatorizados comparativos directos². Aunque se pueden realizar comparaciones indirectas entre estudios, estos análisis pueden estar sesgados por las diferencias entre las poblaciones de pacientes, así como por las diferencias en las definiciones de las variables. Las MAIC utilizan datos a nivel individual de pacientes (IPD) de los ensayos de un tratamiento para que coincidan con las características basales de los ensayos para otro tratamiento, reduciendo así las diferencias observadas entre ellos². Después de este ajuste, los resultados se comparan entre poblaciones balanceadas. Cabe señalar que, incluso después del ajuste, pueden producirse sesgos en las MAIC por desajustes en factores desconocidos y, por tanto, no pueden sustituir a un ensayo comparativo directo aleatorizado y controlado¹.

“En Ipsen, nuestra misión es prolongar y mejorar la calidad de vida de los pacientes y su salud, y somos conscientes de la importancia que tiene para ello facilitar a los profesionales

sanitarios la mayor evidencia posible para alcanzar estos objetivos”, afirma el Dr. Yan Moore, Senior Vice President y Head of Oncology Therapeutic Area de Ipsen. “El rápido desarrollo de nuevos tratamientos en segunda línea para pacientes con CHCa ha derivado en la generación de información basada principalmente en ensayos controlados con placebo. Si bien los enfoques metodológicos alternativos, como los MAIC, no sustituyen a los ensayos clínicos prospectivos, es importante reconocer la necesidad de obtener más información comparativa entre los tratamientos actuales”.

Acerca de la comparación indirecta ajustada (*Matched Adjusted Indirect Comparison*, MAIC) entre cabozantinib y regorafenib

El objetivo de esta comparación indirecta ajustada (*Matched Adjusted Indirect Comparison*, MAIC) fue comparar la seguridad y la eficacia de cabozantinib y regorafenib en pacientes con CHCa que hubieran recibido sorafenib como único tratamiento sistémico previo. Mediante la MAIC, los IPD de los pacientes incluidos en el ensayo CELESTIAL³ que habían recibido cabozantinib como tratamiento en segunda línea tras recibir sorafenib como único tratamiento previo (N=495) se ajustaron para que coincidieran con las características basales (CB) promedio de los 573 pacientes inscritos en el ensayo RESORCE⁴ de regorafenib, para el que no se dispone de datos a nivel individual (ILD).

Las CB seleccionadas por los líderes de opinión para balancear las poblaciones de ensayo fueron¹:

- grupo de edad.
- raza
- región geográfica.
- estado de rendimiento del ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).
- clasificación *Child-Pugh*.
- duración del tratamiento previo con sorafenib.
- enfermedad extrahepática.
- invasión macrovascular.
- etiología de CHC (hepatitis B, consumo de alcohol y hepatitis C).
- nivel de AFP (marcador tumoral de alfafetoproteína).

En la primera comparación indirecta de cabozantinib y regorafenib en 2L CHCa (tras sorafenib como único tratamiento previo)¹:

- Cabozantinib mejoró significativamente la mediana de SLP, proporcionando 2,4 meses adicionales respecto a regorafenib (5,59 meses vs. 3,19 meses [95% CI: 4.90-7.26], p<0.05).
- La mediana de SG con cabozantinib fue de casi un año (11,37 meses vs. 10,79 meses), si bien no se alcanzó significación estadística.

Los acontecimientos adversos (AA) de grado 3/4 que afectaron a más del 5% de los pacientes fueron similares para ambos estudios, excepto la diarrea que fue significativamente inferior con regorafenib.

Cabe señalar que, incluso después del ajuste, todavía se podría producir un sesgo en la MAIC debido a un desajuste en los factores desconocidos, y por tanto no puede reemplazar a un ensayo clínico directo aleatorizado y controlado.

Acerca del estudio CELESTIAL

CELESTIAL es un estudio de fase III aleatorizado, doble ciego en el que se evaluó la eficacia de cabozantinib frente a placebo en pacientes con CHC avanzado, previamente tratados con sorafenib. El estudio se realizó 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, y se asignaron al azar 773 pacientes. 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 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 estudio CELESTIAL cumplió su objetivo primario: cabozantinib proporcionó una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la supervivencia global (SG) frente a placebo en la población de pacientes con CHC avanzado. Los datos de seguridad en el estudio fueron coherentes con el perfil de seguridad establecido de cabozantinib.

Acerca del carcinoma hepatocelular (CHC)

CHC es una enfermedad agresiva y letal con un número de muertes anual cercano a su incidencia mundial⁵. Representa en torno al 90 % de todos los cánceres de hígado y en 2018 se diagnosticaron más de 840.000 nuevos casos en todo el mundo^{5,6}. El CHC es el quinto tipo de cáncer más frecuente y la segunda causa de muerte a nivel mundial⁷.

Acerca de Ipsen

Ipsen es una compañía biofarmacéutica global centrada en la innovación y atención especializada. La compañía 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 2.200 millones de euros en 2018, Ipsen comercializa más de 20 medicamentos en más de 115 países, y cuenta con presencia comercial directa en más de 30 países. La I+D de Ipsen se centra en sus plataformas tecnológicas diferenciadas e innovadoras, ubicadas en los principales centros biotecnológicos y ciudades de referencia en ciencias de la vida: París-Saclay (Francia), Oxford (Reino Unido) y Cambridge (Estados Unidos). El grupo cuenta con unos 5.700 empleados en todo el mundo.

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

Ipsen Pharma España se encuentra ubicada en Hospitalet de Llobregat (Barcelona). En España, la compañía dispone de un sólido porfolio en oncología (riñón, próstata, hígado y tumores neuroendocrinos), 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.com/spain

Referencias

1. Abou-Alfa, G.K., et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *NEJM*. 2018;379:54-63. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1717002>. Accessed August 2019.
2. Signorovitch, J.E., et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012;15(6):940-7. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22999145>. Accessed August 2019
3. Bruix, J., et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56-66. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32453-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32453-9/fulltext). Accessed August 2019
4. Aggarwal, M., et al. Systemic treatment for hepatocellular carcinoma. *Chronic Dis Transl Med*. 2018;4(3):148–155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6160617/>. Accessed August 2019.
5. American Institute of Cancer Research. Liver cancer statistics. Available at <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/liver-cancer-statistics>. Accessed August 2019.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol*. 2018;69(1):182–236. Available at:

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

Para más información:

IPSEN

Loreto González Goizueta
93 685 81 00
loreto.gonzalez@ipsen.com

DUOMO COMUNICACIÓN

Borja Gómez
91 311 92 89 / 90
borja_gomez@duomocomunicacion.com