

Ipsen anuncia la publicación en ‘Advances in Therapy’ de la primera comparación indirecta ajustada de Cabometyx® (cabozantinib) frente a regorafenib en carcinoma hepatocelular avanzado

- Son los primeros datos comparativos publicados sobre los principales tratamientos en segunda línea (2L) del carcinoma hepatocelular avanzado (CHCa) utilizando una comparación indirecta ajustada (MAIC).
- El análisis MAIC mostró que Cabometyx® (cabozantinib) incrementó la mediana de supervivencia libre de progresión en comparación con regorafenib (5,6 meses vs. 3,1 meses) para el tratamiento en segunda línea del CHCa¹.

Barcelona, 19 de mayo de 2020.- Ipsen ((Euronext: IPN; ADR: IPSEY) ha anunciado que los resultados de la comparación indirecta ajustada (*Matched Adjusted Indirect Comparison*, MAIC) entre Cabometyx® (cabozantinib) y Stivarga® (regorafenib) para el tratamiento en segunda línea (2L) de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (CHCa) que recibieron sorafenib como único tratamiento sistémico previo han sido publicados en *Advances in Therapy*. El análisis MAIC representa el primer análisis publicado sobre la comparativa de eficacia y seguridad de los dos principales tratamientos en segunda línea del CHCa¹.

La Dra. Katie Kelley, oncóloga en la Universidad de California (San Francisco) e investigadora principal del estudio, presentó los resultados preliminares del análisis MAIC en la 13ª edición de la Conferencia Anual de la Asociación Internacional sobre Cáncer de Hígado (ILCA 2019), celebrada en septiembre de 2019².

La comparación indirecta ajustada ha analizado los datos de los ensayos en fase III CELESTIAL y RESORCE, y ha mostrado que en la subpoblación de 2L del ensayo CELESTIAL que había recibido sorafenib como único tratamiento sistémico previo, mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) con cabozantinib proporcionando 2,5 meses más respecto a regorafenib (5,6 meses [intervalo de confianza (IC) del 95%: 4,9-7,3], $p < 0,05$) vs. 3,1 meses [IC del 95%: 2,8-4,2], $p = 0,0005$). La supervivencia global (SG) fue numéricamente mayor con cabozantinib (11,4 meses vs. 10,6 meses), con una mediana de casi un año, aunque no se alcanzó significación estadística¹. En el ensayo CELESTIAL en fase III aleatorizado y doble ciego previamente publicado 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 [cociente de riesgo (HR) 0,44, IC 95%, 0,36 a 0,52], $p < 0.0001$), en la población por intención de (n=707). Además, mostró una SG superior de 2,2 meses frente a placebo (10,2 meses vs. 8,0 meses [HR 0,76, IC 95%: 0,63 a 0,92], $p = 0.0049$).³

“El carcinoma hepatocelular es una enfermedad devastadora que cuenta con pocas opciones de tratamiento para mejorar la supervivencia de los pacientes con enfermedad avanzada, aunque hemos visto un progreso significativo en numerosos tratamientos nuevos que han demostrado eficacia en los últimos años”, ha afirmado la Dra. Kelley. “El análisis MAIC aporta más información sobre la comparación entre tratamientos de segunda línea para el CHCa, principalmente en lo relacionado con objetivos importantes como la supervivencia libre de progresión. Los resultados publicados hoy pueden ayudar a los médicos en su 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 regorafenib ($p < 0,001$).¹

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 directos⁴. 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.

A falta de comparaciones directas, las MAIC se han empleado para informar de decisiones clínicas críticas relacionadas con una amplia tipología de cánceres, incluyendo CHC⁵⁻¹⁰. Éstas 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 ellos⁴. 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”, ha señalado Amauri Soares, Vice-President, Medical Affairs Oncology 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, la publicación del análisis MAIC para cabozantinib frente a regorafenib proporciona a los profesionales de la salud nuevos y oportunos conocimientos sobre la eficacia comparativa de los enfoques de tratamiento actuales”.

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

El objetivo de esta comparación indirecta ajustada (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 2L tras recibir sorafenib como único tratamiento previo (N=495) se ajustaron para que coincidieran con las características basales promedio de los 573 pacientes incluidos en el ensayo RESORCE¹⁰ de regorafenib, para el que no se dispone de datos a nivel individual.

Las características basales 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 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 (5,6 meses [IC 95%: 4,9-7,3] vs. 3,1 meses [IC 95%: 2,8-4,2], p<0.0005).
- La mediana de SG con cabozantinib fue de 11,4 meses vs. 10,6 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 (p<0.001).¹

Cabe señalar que, incluso después de este 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 controlado¹. Si bien nuestros procedimientos MAIC redujeron el impacto que potencialmente podría modificar el efecto en las características iniciales, estos procedimientos no se pudieron ajustar a las diferencias entre ensayos en los calendarios de evaluación o al impacto potencial de los pacientes intolerantes al sorafenib en la población del ensayo CELESTIAL¹.

Acerca del estudio CELESTIAL

CELESTIAL es un estudio 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 estudio³.

La variable principal del estudio fue la SG y las variables secundarias incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta objetiva (TRO). Los criterios de valoración incluyeron los resultados reportados por el paciente, biomarcadores y seguridad³.

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 previstos³.

El estudio CELESTIAL cumplió su objetivo primario ya que 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 cabozantinib³.

Acerca del carcinoma hepatocelular (CHC)

El CHC es una enfermedad agresiva y letal con un número de muertes anual cercano a su incidencia mundial¹². 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. El CHC es el quinto tipo de cáncer más frecuente y la segunda causa de muerte a nivel mundial^{13,14}.

Sobre los productos Ipsen

Esta nota de prensa menciona los usos en investigación de productos de Ipsen. Las indicaciones de los productos y las aprobaciones para su uso varían según la jurisdicción; para obtener las indicaciones y la información de seguridad completas, consulte la ficha técnica/información de prescripción.

Sobre 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 2.500 millones de euros en 2019, 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 5.800 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, tiroides y tumores neuroendocrinos), enfermedades raras (acromegalia, adenoma tirotopo, fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), Síndrome de Turner y trastornos del crecimiento) y neurociencias (trastornos del movimiento). Para más información, visita los sitios web: www.ipsen.com y www.ipsen.com/spain

Para más información:

IPSEN

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

DUOMO COMUNICACIÓN

Borja Gómez
91 311 92 89 / 650 40 22 25
borja_gomez@duomocomunicacion.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 2017 disponible en su sitio web (www.ipsen.com).

References

1. Kelley, R.K. et al. Comparative Efficacy of Cabozantinib and Regorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Advances in Therapy*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01378-y>. Accessed May 2020.
2. Kelley, R.K., et al. Matching-adjusted indirect comparison of cabozantinib versus regorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. Poster/abstract presented at the 13th Annual Conference of the International Liver Cancer Association (ILCA 2019, poster/abstract #P-021). Available at: <https://www.ilca-online.org/wp-content/uploads/2019/09/ABSTRACTS-2019-min.pdf>. Accessed April 2020.
3. Abou-Alfa, G.K., et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379:54–63. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1717002>. Accessed April 2020.
4. Signorovitch, J.E., et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012;15(6):940–947. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22999145>. Accessed April 2020.
5. Chowdhury, S., et al. Matching-adjusted indirect comparison of health-related quality of life and adverse events of apalutamide versus enzalutamide in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Adv Ther*. 2020;37(1):512–26. Available at <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-019-01157-4>. Accessed April 2020.
6. Tremblay, G., et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of ribociclib and palbociclib in HR+, HER2- advanced breast cancer. *Cancer Manag Res*. 2018;10:1319–27. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5968783/pdf/cmar-10-1319.pdf>. Accessed April 2020.

7. Odom, D., et al. A matching-adjusted indirect comparison of sonidegib and vismodegib in advanced basal cell carcinoma. *J Skin Cancer*. 2017;6121760. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5457749/pdf/JSC2017-6121760.pdf>. Accessed April 2020.
8. Venkatachalam, M., et al. Cost of treatment-related adverse events (TRAES) in second-line (2L) advanced hepatocellular carcinoma (AHCC): match adjusted indirect comparison (MAIC) of nivolumab and regorafenib. *Value Health*. 2017;20(9):A502–A3. Available at [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(17\)30924-5/abstract](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(17)30924-5/abstract). Accessed April 2020.
9. Roskell, N., et al. Indirect treatment comparison of nivolumab versus regorafenib, cabozantinib and best supportive care after treatment with sorafenib for hepatocellular carcinoma (PCN17). *Value Health*. 2018;21:S17–S8. Available at [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(18\)33399-0/abstract](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(18)33399-0/abstract). Accessed April 2020.
10. Parikh, N., et al. Comparative efficacy of second-line treatments for advanced hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2020;38(4_suppl):545. Available at https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.545. Accessed April 2020.
11. 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 April 2020
12. 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 April 2020.
13. 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: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)30215-0/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)30215-0/pdf). Accessed April 2020
14. American Institute of Cancer Research. Liver cancer statistics. Available at: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/liver-cancer-statistics>. Accessed April 2020.