

Se trata de dos enfermedades hepáticas colestásicas raras

Ipsen recibe las opiniones positivas del CHMP para elafibranor en la colangitis biliar primaria, y para odevixibat en el síndrome de Alagille

- » *La opinión positiva del CHMP para elafibranor en el tratamiento de la colangitis biliar primaria se suma a la aprobación el pasado mes de junio de la FDA.*
- » *La opinión positiva para odevixibat en el prurito colestásico en pacientes con síndrome de Alagille se ha basado en los datos del ensayo clínico ASSERT de fase III, presentados en el congreso de 2022 de la Asociación Americana para el Estudio de la Enfermedad Hepática (AASLD, por sus siglas en inglés).*

París (Francia), 26 de julio de 2024: Ipsen (Euronext: IPN; ADR: IPSEY) ha anunciado hoy que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) ha emitido sendas opiniones positivas sobre dos productos de Ipsen con indicaciones diferentes para enfermedades hepáticas colestásicas poco comunes, pertenecientes a la creciente cartera de la empresa. Así, ha recomendado Iqirvo® (elafibranor) para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP) en combinación con ácido ursodesoxicólico (AUDC) en adultos con una respuesta inadecuada al AUDC o como monoterapia en pacientes que no toleran el AUDC. Y, por otro lado, ha recomendado la aprobación de Kayfanda® (odevixibat) para el tratamiento del prurito colestásico en el síndrome de Alagille (SALG) en pacientes a partir de los seis meses de edad. La Comisión Europea considerará ahora las recomendaciones del CHMP y tomará una decisión sobre ambos fármacos que se prevé que comunique en el tercer trimestre de 2024.

“Estamos encantados de haber recibido en el mismo día dos opiniones positivas por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano sobre dos posibles nuevos medicamentos para enfermedades hepáticas colestásicas raras. Se trata de un logro poco común, que demuestra nuestro compromiso por abordar las necesidades médicas no cubiertas de estas enfermedades”, ha afirmado Christelle Huguet, vicepresidenta ejecutiva y directora de Investigación y Desarrollo de Ipsen. “La colangitis biliar primaria puede progresar hasta provocar daño hepático e incluso insuficiencia hepática. La decisión de hoy nos acerca a poder ofrecer Iqirvo® a los pacientes como una nueva opción de tratamiento. Además, gracias a la opinión positiva emitida sobre Kayfanda®, podemos avanzar en nuestros esfuerzos para brindar una nueva opción de tratamiento a aquellos niños que padecen el síndrome de Alagille y que a menudo sufren un deterioro de su calidad de vida”.

Elafibranor y la colangitis biliar primaria

Elafibranor es el primer agonista dual de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas alfa y delta (PPAR, por sus siglas en inglés) de administración oral. Ipsen adquirió los derechos exclusivos del fármaco en 2021 a Genfit. La opinión positiva del CHMP se basa principalmente en datos de la fase III del ensayo ELATIVE. En este estudio se alcanzaron los

objetivos del criterio de valoración compuesto a partir de los resultados que demostraron mejoras estadísticamente significativas de dos biomarcadores de la progresión de la CBP: la fosfatasa alcalina (FA) y la bilirrubina total (BT). Respecto al criterio de valoración secundario clave, medido mediante la escala NRS para evaluar la intensidad del prurito por CBP, se observó una tendencia hacia la mejora del prurito (picazón) con elafibranor frente al placebo, que no fue estadísticamente significativa. Se utilizaron otras dos medidas secundarias de los resultados informados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés) para evaluar la picazón, y se observaron mayores reducciones con el nuevo fármaco en comparación con placebo en la semana 52, según el dominio de la picazón evaluado mediante el cuestionario de calidad de vida PBC-40 (diferencia de la media de límite superior [LS]: -2,3; intervalo de confianza [IC] del 95 %, -4,0 a -0,7) y la puntuación total de la picazón según la escala 5-D (diferencia de la media de LS: -3,0; IC del 95 %, -5,5 a -0,5)¹.

“La colangitis biliar primaria es una enfermedad progresiva que afecta a un gran número de pacientes que no siempre responden bien al tratamiento. Por eso es importante que no solo revisemos periódicamente a nuestros pacientes con colangitis biliar primaria para asegurarnos de que los niveles de fosfatasa alcalina y de bilirrubina estén dentro de los límites normales, sino que también analicemos los síntomas que podrían afectar la calidad de vida de dichos pacientes”, explicó el Profesor Marco Carbone, profesor de Gastroenterología de la Universidad de Milán-Bicocca y hepatólogo consultor del Centro de trasplante de hígado del Hospital Niguarda en Milán.

Odevixibat y el síndrome de Alagille

La opinión positiva del CHMP sobre odevixibat se basa en los datos de la fase III del ensayo clínico ASSERT, presentados en el congreso de 2022 de la Asociación Americana para el Estudio de la Enfermedad Hepática (AASLD, por sus siglas en inglés) y publicados recientemente en *Lancet Gastroenterology & Hepatology*². ASSERT es el primer y único ensayo clínico en fase III del mundo completado con pacientes que padecen SALG. Estos datos demostraron la eficacia del odevixibat para el prurito, una medida del beneficio del tratamiento, a partir de la puntuación de rascado utilizando un instrumento para la medición de los resultados informados por el observador (ObsRO, por sus siglas en inglés). Estos resultados demostraron mejoras estadística y clínicamente significativas desde el inicio del tratamiento hasta el sexto mes en la intensidad del rascado de los pacientes que recibieron odevixibat frente a placebo. Dichas mejoras se observaron rápidamente y se mantuvieron durante el período de estudio.

“Los tratamientos eficaces y bien tolerados que pueden controlar la picazón debilitante causada por el síndrome de Alagille y reducir la concentración de ácidos biliares (AB) en la sangre son de gran importancia en el manejo y cuidado de los niños que padecen esta afección, y el hecho de que pronto pueda estar disponible una nueva opción de tratamiento es un avance positivo”, comentó el Profesor Henkjan Verkade, Gastroenterología y Hepatología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Universidad de Groningen, Hospital Infantil Beatrix y Centro Médico Universitario de Groningen, Países Bajos. “Esta afección conlleva múltiples complicaciones. Sin embargo, la gran mayoría de las personas que viven con niños que padecen enfermedad hepática causada por el síndrome de Alagille, y que cuidan de ellos, informan que la picazón intensa que experimentan estos niños y los consiguientes trastornos del sueño son las complicaciones más significativas”.

En el ensayo ASSERT, la eficacia también se demostró por lo que respecta al criterio de valoración secundario clave, al evidenciar una reducción estadísticamente significativa en la

concentración de AB séricos al final del tratamiento en los pacientes que recibieron odevixibat en comparación con los que recibieron placebo. En consonancia con las mejoras observadas en el prurito, el tratamiento con odevixibat conllevó mejoras significativas en múltiples parámetros del sueño según los ObsRO. La incidencia total de acontecimientos adversos derivados del tratamiento (AADT) con odevixibat fue similar a la del placebo, con una tasa baja de diarrea asociada al fármaco en pacientes con SALG. Todos los pacientes completaron el estudio, y, de los 52 pacientes, 50 decidieron unirse al estudio de extensión en el que todos reciben odevixibat².

ANEXOS

Acerca de la colangitis biliar primaria

La CBP es una enfermedad hepática colestásica, autoinmune y rara que afecta aproximadamente a nueve mujeres por cada hombre. La acumulación de bilis y toxinas (colestasis) y la inflamación crónica provocan fibrosis (cicatrización) en el hígado y destrucción de los conductos biliares. Se trata de una enfermedad crónica que puede empeorar con el tiempo si no se trata eficazmente, lo que conlleva un trasplante de hígado y, en algunos casos, la muerte prematura. La CBP afecta la vida diaria del paciente debido a sus síntomas debilitantes, entre los que destacan el prurito y la fatiga como los más frecuentes. En la actualidad, no existen tratamientos aprobados disponibles que puedan controlar eficazmente tanto la progresión de la enfermedad como los síntomas que afectan la vida del paciente.

Acerca elafibranor

Elafibranor es un agonista dual de los PPAR, que se administra una vez al día y de forma oral. Actúa sobre el PPAR α y el PPAR δ , considerados como los reguladores principales de la fibrosis, la inflamación y la homeostasis de los AB. La actividad farmacológica que es potencialmente relevante para los efectos terapéuticos del fármaco incluye la inhibición de la síntesis de los AB mediante la activación del PPAR α y el PPAR δ . La nueva molécula se ha recomendado para el tratamiento de la CBP en combinación con AUCD en adultos que presentan una respuesta inadecuada al AUCD, o como monoterapia en pacientes que no pueden tolerar el AUCD.

En 2019, la FDA le otorgó la designación de terapia innovadora para adultos con CBP que presentan una respuesta inadecuada al AUCD. El AUCD es el tratamiento de primera línea existente para la CBP. Elafibranor se encuentra actualmente en proceso de revisión regulatoria a la espera de una decisión final de la Comisión Europea. También se encuentra en proceso de revisión regulatoria por parte de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) del Reino Unido. El fármaco fue descubierto y desarrollado por Genfit, e Ipsen adquirió los derechos exclusivos en todo el mundo (excepto China, Hong Kong, Taiwán y Macao) en 2021.

Acerca de ELATIVE

ELATIVE¹ es un ensayo clínico en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con una extensión abierta a largo plazo (NCT04526665). El estudio ELATIVE evalúa la eficacia y la seguridad de una dosis de 80 mg de elafibranor una vez al día frente a placebo para el tratamiento de pacientes con CBP que han presentado una respuesta inadecuada o una intolerancia al AUCD, el tratamiento de primera línea existente para la CBP. Participaron 161 pacientes en el ensayo, que recibieron 80 mg de la nueva molécula o placebo una vez al día de forma aleatoria en una proporción 2:1. Los pacientes con una respuesta inadecuada al AUCD continuarían recibiendo AUCD en combinación con el fármaco o placebo, mientras que los pacientes que no toleraran el AUCD recibirían solo el fármaco o placebo. Los pacientes prosiguieron con el tratamiento asignado después de la semana 52 hasta que todos los pacientes completaron su tratamiento o hasta un máximo de 104 semanas. También se recopilaron datos durante este período y se realizaron análisis adicionales centrados en la semana 78.

Los resultados del ensayo muestran mejoras estadísticamente significativas de la respuesta bioquímica en relación con los objetivos del criterio de valoración principal compuesto, definido como: una FA < 1,67 x límite superior del rango normal (LSN), una disminución de la FA \geq 15 % y una BT \leq LSN a las 52 semanas; con un beneficio significativo del tratamiento que demuestra una diferencia ajustada al placebo del 47 %

($p < 0,001$) entre los pacientes que recibieron 80 mg de elafibranor (51 %) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (4 %) y lograron una respuesta bioquímica. La FA y la BT son predictores importantes de la progresión de la CBP. La reducción de las concentraciones de ambos predictores puede indicar una disminución de la lesión colestásica y una mejora de la función hepática.

Solo los pacientes que recibieron el nuevo fármaco lograron la normalización de la FA (LSN de 104 U/l en mujeres y de 129 U/l en hombres) en la semana 52 (15 % frente al 0 % del placebo, $p = 0,002$), un criterio de valoración secundario clave del ensayo. El significativo efecto bioquímico del fármaco, constatado a partir de la reducción de la FA, se vio respaldado además por datos que demuestran que la reducción de los niveles de FA desde el momento basal fue rápida. Esta reducción de la FA ya se observó en la semana 4 en el grupo que lo recibió, y se mantuvo hasta la semana 52, con una disminución de la FA del 41 % con la molécula en comparación con el placebo.

El fármaco fue bien tolerado en el ensayo. El grupo de pacientes que recibió tratamiento con la nueva molécula y el grupo que recibió placebo experimentaron porcentajes similares de acontecimientos adversos, AADT, acontecimientos adversos graves o serios, o acontecimientos adversos que conllevaran la interrupción del tratamiento. Entre los acontecimientos adversos que se presentaron en más del 10 % de los pacientes y con mayor frecuencia con elafibranor frente al placebo, se encuentran el dolor abdominal, la diarrea, las náuseas y los vómitos.

Acerca del síndrome de Alagille

El SALG es un trastorno genético hereditario poco común que puede afectar múltiples órganos, entre los que se encuentran el hígado, el corazón, el esqueleto, los ojos y los riñones. El daño hepático puede producirse debido a conductos biliares malformados, más estrechos o en menor cantidad de lo normal, lo que conduce a una acumulación de AB tóxicos, conocida como colestasis. A su vez, esto puede causar fibrosis y enfermedad hepática progresiva. Aproximadamente el 95 % de los pacientes con esta afección presentan colestasis crónica, generalmente dentro de los primeros tres meses de vida, y hasta el 88 % también presenta prurito o picazón grave e intratable. La incidencia global estimada de SALG es de 3 por cada 100.000 nacidos vivos.

Acerca de odevixibat

Odevixibat fue aprobado en junio de 2021 en la Unión Europea bajo la marca Bylvay® como la primera opción de tratamiento farmacológico para todos los tipos de colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) en pacientes a partir de los seis meses de edad; y en EE.UU., también bajo la marca Bylvay, como la primera opción de tratamiento farmacológico para pacientes a partir de los tres meses de edad que padecen prurito colestásico causado por CIFP. Bylvay® recibió la exclusividad como medicamento huérfano para el tratamiento de la CIFP en la Unión Europea y en EE. UU. En junio de 2023, fue aprobado para el tratamiento del prurito colestásico en pacientes a partir de los 12 meses de edad con SALG, y también tiene la exclusividad como medicamento huérfano para el tratamiento del SALG.

En octubre de 2023, el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP, por sus siglas en inglés) de la EMA recomendó no mantener esta exclusividad como medicamento huérfano en la Unión Europea para el tratamiento del SALG, a pesar de la opinión positiva del CHMP de ampliar la indicación para incluir el SALG. Odevixibat se ha presentado ante la EMA bajo el nombre comercial Kayfanda® sin la designación de medicamento huérfano.

Acerca de ASSERT

ASSERT² es un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de 120 µg/kg/día del fármaco durante 24 semanas para aliviar el prurito en 52 pacientes con SALG de 32 centros de América del Norte, Europa, Medio Oriente, Asia y Oceanía.

El ensayo incluyó a pacientes de 0 a 17 años de edad con un diagnóstico de SALG confirmado genéticamente. En el análisis primario, el estudio cumplió con los objetivos del criterio de valoración principal al demostrar una mejora estadísticamente significativa del prurito con odevixibat según las mediciones mediante la puntuación de rascado de la herramienta PRUCISION® ObsRO (escala de 0 a 4 puntos), entre el momento basal y el sexto mes (semanas 21 a 24), en comparación con el grupo que recibió placebo ($p = 0,002$). Más del 90 % de los pacientes presentaron una mejora del prurito (cambio ≥ 1 punto en cualquier momento durante 24 semanas).

El estudio también cumplió con los objetivos del criterio de valoración secundario clave al demostrar una reducción estadísticamente significativa en la concentración de los AB séricos entre el momento basal y la media de las semanas 20 y 24 (en comparación con el grupo que recibió placebo; $p = 0,001$). Se observaron mejoras estadísticamente significativas en múltiples parámetros del sueño ya desde las semanas 1 a 4 en comparación con los pacientes que recibieron placebo, y esta mejora continuó hasta la semana 24.

Ningún paciente abandonó el estudio, y el 96 % de los pacientes se incluyeron en el estudio de extensión abierto. El nuevo fármaco presentó una incidencia global de acontecimientos adversos similar a la del placebo, y una baja incidencia de diarrea relacionada con el fármaco (11,4 % frente a 5,9 % para el placebo).

Sobre Ipsen

Somos una empresa biofarmacéutica global centrada en ofrecer fármacos transformadores para los pacientes en tres áreas terapéuticas: oncología, enfermedades raras y neurociencias.

Nuestra cartera de productos está impulsada por la innovación externa y respaldada por casi 100 años de experiencia en desarrollo y por nuestros centros de EE. UU., Francia y Reino Unido. Nuestros equipos, presentes en más de 40 países, y nuestras alianzas a lo largo del mundo nos permiten llevar medicamentos a los pacientes en más de 100 países.

Ipsen cotiza en París (Euronext: IPN) y en EE. UU. a través del *American Depositary Receipt Program* patrocinado de nivel 1 (ADR: IPSEY). Para obtener más información, visite [ipsen.com](https://www.ipsen.com).

Ipsen Pharma España se encuentra ubicada en Hospitalet de Llobregat (Barcelona). En España, la compañía dispone de un sólido porfolio en oncología (riñón, próstata, tiroides y tumores neuroendocrinos), enfermedades raras (acromegalia, colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC) y trastornos del crecimiento) y neurociencias (trastornos del movimiento). Para más información, visite [ipsen.com/Spain](https://www.ipsen.com/Spain)

Para más información

Ipsen

Loreto González | +34 93 685 81 00
Email: comunicacion.es@ipsen.com

Duomo Comunicación

Borja Gómez | + 34 91 311 92 90 / 650 40 22 25
Email: borja_gomez@duomocomunicacion.com

Referencias

1. Kowdley, K.V., *et al.* Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. *NEJM*. 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2306185
2. Ovchinsky N., *et al.* Efficacy and safety of odeixibat in patients with Alagille syndrome (ASSRT); a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol / Hepatol*. 2024 doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00074-8