

Resultados del estudio clínico



Promotor de la investigación: Eisai Inc.

Fármaco estudiado: H3B-6527

Título abreviado del estudio: Estudio para obtener información sobre la seguridad de H3B-6527 en participantes con carcinoma hepatocelular avanzado

¡Gracias!

Usted participó en este estudio clínico del fármaco del estudio llamado H3B-6527. Usted y el resto de participantes ayudaron a los investigadores a obtener más información sobre si H3B-6527 puede ayudar a pacientes con un tipo de cáncer hepático llamado “carcinoma hepatocelular”, también conocido como “CHC”. El CHC es uno de los tipos de cáncer de hígado frecuentes. Los pacientes que lo padecen suelen recibir el diagnóstico cuando la enfermedad ya está avanzada. Algunos de los participantes de este estudio padecían un tipo de cáncer poco frecuente que se forma en el conducto biliar y recibe el nombre de “colangiocarcinoma”. Los conductos biliares son los tubos que conectan el hígado y la vesícula biliar con el intestino delgado. El colangiocarcinoma que se forma en el interior del hígado recibe el nombre de “colangiocarcinoma intrahepático” o “CCI”. Los síntomas del CCI y del CHC avanzado incluyen dolor en la parte superior derecha del abdomen, hinchazón o inflamación del abdomen y tono amarillento de la piel y los ojos.

Eisai, una empresa farmacéutica japonesa y promotora del estudio, le agradece su ayuda y se compromete a mejorar la salud a través de la investigación continua en áreas con necesidades no cubiertas y a compartir con usted los resultados del estudio en el que ha participado.

Eisai preparó este resumen con una organización de redacción médica y normativa llamada “Certara Synchronix”.

Si participó en el estudio y tiene preguntas sobre los resultados, hable con el médico o con el personal del centro del estudio.

¿Qué ha sucedido desde que empezó el estudio?

El estudio empezó en diciembre de 2016 e incluyó a 304 participantes de 54 centros del estudio situados en los siguientes países:

Bélgica	Canadá	Francia
Italia	Rusia	Singapur
Corea del Sur	España	Taiwán
Reino Unido	Estados Unidos	

De los 304 participantes, 128 tomaron el fármaco del estudio al menos una vez.

El promotor del estudio revisó los resultados clave obtenidos hasta enero de 2021 y algunos resultados de seguridad del estudio hasta febrero de 2022 y creó un informe con los resultados. Este es un resumen de ese informe.

¿Por qué era necesaria la investigación?

Los investigadores querían encontrar una forma diferente de tratar a las personas con CHC avanzado. Los tratamientos de referencia del CHC son la cirugía y otros medicamentos que ayudan a reducir el tamaño de los tumores. Un tumor es un bulto que se forma en el cuerpo a partir de la unión de un grupo de células cancerosas. No obstante, los tratamientos de referencia podrían no ayudar a todos los pacientes que se encuentren en estadios más avanzados del CHC avanzado.

Los investigadores de este estudio querían obtener más información acerca del fármaco llamado “H3B-6527”. Este fármaco podría atacar a las proteínas específicas que ayudan a las células cancerígenas a crecer y sobrevivir y bloquearlas. Los investigadores querían estudiar la seguridad de H3B-6527 en pacientes con CHC avanzado. También querían averiguar si los participantes tenían problemas médicos durante el estudio.

Las preguntas clave que querían contestar los investigadores en este estudio eran las siguientes:

- ¿Cuál es la dosis más alta de H3B-6527 que pueden tomar los participantes con CHC avanzado en este estudio?
- ¿Qué acontecimientos adversos presentaron los participantes que tomaron H3B-6527? Un acontecimiento adverso es un problema médico que puede o no estar causado por el fármaco del estudio.

Es importante saber que este estudio se diseñó para obtener respuestas precisas a las preguntas mencionadas anteriormente. Hubo otras preguntas que los investigadores quisieron responder para obtener más información acerca del funcionamiento de H3B-6527. No obstante, estas no fueron las preguntas clave por las que se diseñó el estudio.

¿Qué tipo de estudio fue?

Para responder a estas preguntas, los investigadores pidieron ayuda a hombres y mujeres como usted. Los participantes del estudio tenían entre 30 y 84 años. De estos participantes, el 71 % fueron hombres y el 29 %, mujeres. Los participantes del estudio también tenían CCI o un CHC avanzado que reaparecía y el cual no se podía extirpar con cirugía.

Fue un estudio “abierto”. Esto significa que tanto los participantes como los médicos, el personal y el promotor del estudio sabían qué tratamiento estaban recibiendo los participantes.

El estudio se dividió en 2 partes:

En la parte 1, los investigadores quisieron averiguar la dosis más alta y la dosis recomendada de H3B-6527 que podían tomar los participantes antes de desarrollar toxicidades limitantes de la dosis o TLD. Las TLD son un problema médico que evita que los participantes tomen una dosis más alta de H3B-6527. Al principio del estudio, los participantes recibían una dosis de H3B-6527 de 300 miligramos (mg) por vía oral una vez al día. Después, se permitió que tomaran dosis de hasta 2000 mg de H3B-6527 una vez al día hasta que desarrollaran una TLD.

En la parte 2, los investigadores siguieron optimizando la dosis recomendada identificada en la parte 1. Lo consiguieron al consultar los resultados generales, incluidos los de seguridad y eficacia, así como los efectos que H3B-6527 tiene en el cuerpo y en la sangre.

La figura que aparece a continuación muestra cómo se administró el fármaco del estudio en el estudio.



128 participantes
tomaron el
fármaco del
estudio



Los participantes empezaron con una dosis oral en forma de cápsula de **300 mg de H3B-6527** una vez al día.



Un “ciclo” de tratamiento duraba **12 semanas**. Los participantes continuaron tomando H3B-6527 hasta que desarrollaron una TLD.

¿Qué sucedió durante el estudio?

Antes del inicio del estudio, los médicos o el personal del estudio hicieron una revisión completa para comprobar que los participantes podían unirse al estudio.

Además, los médicos o el personal del estudio:

- Confirmaron que los participantes sufrían un CCI o un CHC avanzado que volvía a aparecer y el cual no se podía extirpar con cirugía.
- Preguntaron a cada participante qué medicamentos estaba tomando.
- Tomaron muestras de sangre y orina.
- Comprobaron la salud cardíaca de cada participante mediante un electrocardiograma, también llamado “ECG”.

Durante el periodo de tratamiento, los participantes recibieron su dosis asignada de cápsulas de H3B-6527 una o dos veces al día por vía oral con o sin comida.

Durante el periodo de tratamiento, los médicos o el personal del estudio:

- Preguntaron a los participantes si tenían problemas médicos y qué medicamentos estaban tomando.
- Tomaron muestras de sangre y orina.
- Continuaron comprobando la salud cardíaca de los participantes con un ECG.

Todos los participantes continuaron tomando H3B-6527 durante el estudio hasta que se dieron las siguientes situaciones:

- Los síntomas de su CHC empezaron a empeorar.
- Empezaron a padecer problemas médicos intolerables.
- Decidieron dejar de participar en el estudio o
- El promotor finalizó el estudio.

Treinta días después de su última dosis, todos los participantes que dejaron de tomar H3B-6527 volvieron al centro del estudio.

A los participantes:

- Se les preguntó si tenían problemas médicos y qué medicamentos estaban tomando.
- Se les tomaron muestras de sangre y orina.

Se contactó con algunos participantes cada 12 semanas durante un máximo de 12 meses para comprobar su estado de salud.

La siguiente figura muestra cómo se realizó el estudio.

¿Cómo se realizó el estudio?

Antes de comenzar el estudio

Los médicos o el personal del estudio:

- Comprobaron la salud de los participantes para asegurarse de que podían participar en el estudio.
- Confirmaron que los participantes padecían CHC o CCI.
- Tomaron muestras de sangre y orina.
- Comprobaron la salud cardíaca de cada participante mediante un ECG.

Durante el periodo de tratamiento

Todos los participantes que pudieron participar en el estudio recibieron una dosis asignada de **H3B-6527**.

Los médicos o el personal del estudio:

- Preguntaron a los participantes si tenían problemas médicos y qué medicamentos estaban tomando.
- Tomaron muestras de sangre y orina.

Tras la última dosis

Todos los participantes volvieron al centro del estudio **30 días** después de haber recibido la última dosis de **H3B-6527**.

Los médicos o el personal del estudio preguntaron a los participantes si tenían problemas médicos.

Se contactó con algunos participantes cada 12 semanas durante un máximo de 12 meses para comprobar su estado de salud.

¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

Este es un resumen de los resultados clave del estudio hasta enero de 2021 y de algunos resultados de seguridad del estudio hasta febrero de 2022. Los resultados de cada una de las personas podrían ser diferentes y no se encuentran en este resumen. Sin embargo, sí que forman parte del resumen de resultados. Puede encontrar una lista completa de las preguntas que los investigadores querían responder en los sitios web que aparecen al final de este resumen. Si se dispone de un informe completo de los resultados del estudio, también estará en los sitios web.

Los investigadores analizan los resultados de muchos estudios para decidir qué opciones de tratamiento podrían funcionar mejor y tener buena tolerancia. Otros estudios podrían proporcionar información nueva o resultados diferentes. Antes de tomar cualquier decisión acerca de un tratamiento, póngase en contacto con un médico.

¿Cuál es la dosis más alta de H3B-6527 que pueden tomar los participantes con CHC avanzado en este estudio?

Para responder a esta pregunta, los investigadores consultaron las TLD desarrolladas por los participantes que tomaron distintas dosis de H3B-6527 durante la parte 1 del estudio.

Tras la parte 1 del estudio, los investigadores descubrieron que, normalmente, H3B-6527 tenía buena tolerancia a una dosis de 1000 mg una vez al día. Los investigadores decidieron utilizar esta dosis en la parte 2 del estudio para continuar optimizando los resultados.

También descubrieron que los participantes que tomaron H3B-6527 a dosis de hasta 2000 mg una vez al día no experimentaron TLD.

¿Qué problemas médicos tuvieron los participantes?

Los problemas médicos que se producen en los estudios clínicos reciben el nombre de “acontecimientos adversos”. Un acontecimiento adverso se considera “grave” cuando es potencialmente mortal, causa problemas duraderos o provoca el ingreso del participante en un hospital.

Esta sección es un resumen de los acontecimientos adversos y de las reacciones adversas que se produjeron durante este estudio. Estos problemas médicos podrían o no estar causados por el fármaco del estudio. Puede que los sitios web que aparecen al final de este resumen cuenten con más información acerca de los problemas médicos que se produjeron durante este estudio. Se necesita mucha investigación para saber si un fármaco causa un problema médico.

En esta sección se muestra la información relativa a los problemas médicos de los participantes que

- Participaron en la parte 1 y 2 del estudio.
- Tomaron 1000 mg de H3B-6527 una vez al día con o sin comida y
- Tomaron 500 mg de H3B-6527 dos veces al día con comida.

¿Cuántos participantes presentaron acontecimientos adversos?

En este estudio, 126 de los 128 participantes (98 %) presentaron, al menos, un acontecimiento adverso.

La tabla que aparece a continuación muestra la cantidad de participantes que presentaron acontecimientos adversos en este estudio.

Acontecimientos adversos en este estudio

	De los 29 participantes que tomaron H3B-6527 a una dosis de 1000 mg una vez al día con o sin comida durante la parte 2 del estudio	De los 40 participantes que tomaron H3B-6527 a una dosis de 500 mg dos veces al día con comida durante la parte 2 del estudio	De los 42 participantes que tomaron H3B-6527 a una dosis de 1000 mg una vez al día con o sin comida	De los 50 participantes que tomaron H3B-6527 a una dosis de 500 mg dos veces al día con comida	De los 128 participantes totales
¿Cuántos participantes presentaron acontecimientos adversos?	28 (97 %)	40 (100 %)	41 (98 %)	49 (98 %)	126 (98 %)
¿Cuántos participantes presentaron acontecimientos adversos graves?	11 (38 %)	17 (43 %)	13 (31 %)	20 (40 %)	44 (34 %)
¿Cuántos participantes dejaron de tomar el fármaco del estudio debido a los acontecimientos adversos?	5 (17 %)	3 (8 %)	7 (17 %)	6 (12 %)	18 (14 %)

¿Cuáles fueron los acontecimientos adversos graves más frecuentes?

De los 128 participantes, 44 (34 %) presentaron acontecimientos adversos graves.

Hubo 10 participantes (8 %) que murieron debido a un acontecimiento adverso.

Los acontecimientos adversos graves más frecuentes fueron los siguientes:

- Debilidad (5 participantes).
- Hemorragia del tumor (4 participantes).
- Empeoramiento del cáncer (4 participantes).

La tabla que aparece a continuación muestra los acontecimientos adversos graves que padecieron el 2 % o más de los participantes totales. Hubo otros acontecimientos adversos graves, pero se dieron en un número menor de participantes.

Acontecimientos adversos graves más frecuentes en este estudio

	De los 29 participantes que tomaron H3B-6527 a una dosis de 1000 mg una vez al día con o sin comida durante la parte 2 del estudio	De los 40 participantes que tomaron H3B-6527 a una dosis de 500 mg dos veces al día con comida durante la parte 2 del estudio	De los 42 participantes que tomaron H3B-6527 a una dosis de 1000 mg una vez al día con o sin comida	De los 50 participantes que tomaron H3B-6527 a una dosis de 500 mg dos veces al día con comida	De los 128 participantes totales
Debilidad	1 (3 %)	1 (3 %)	2 (5 %)	1 (2 %)	5 (4 %)
Hemorragia del tumor	0	3 (8 %)	0	4 (8 %)	4 (3 %)
Empeoramiento del cáncer	1 (3 %)	2 (5 %)	1 (2 %)	2 (4 %)	4 (3 %)
Diarrea	0	3 (8 %)	0	3 (6 %)	3 (2 %)
Fractura ósea debida a una enfermedad	1 (3 %)	2 (5 %)	1 (2 %)	2 (4 %)	3 (2 %)

¿Cuáles fueron los acontecimientos adversos más frecuentes?

De los 126 participantes que padecieron acontecimientos adversos, los acontecimientos adversos más frecuentes fueron los siguientes:

- Diarrea (73 participantes).
- Aumento del nivel de aspartato aminotransferasa o AST (32 participantes).
- Náuseas (32 participantes).

La tabla que aparece a continuación muestra los acontecimientos adversos que padecieron el 10 % o más de los participantes totales. Hubo otros acontecimientos adversos, pero se dieron en un número menor de participantes.

Acontecimientos adversos más frecuentes en este estudio

	De los 29 participantes que tomaron H3B-6527 a una dosis de 1000 mg una vez al día con o sin comida durante la parte 2 del estudio	De los 40 participantes que tomaron H3B-6527 a una dosis de 500 mg dos veces al día con comida durante la parte 2 del estudio	De los 42 participantes que tomaron H3B-6527 a una dosis de 1000 mg una vez al día con o sin comida	De los 50 participantes que tomaron H3B-6527 a una dosis de 500 mg dos veces al día con comida	De los 128 participantes totales
Diarrea	10 (35 %)	28 (70 %)	19 (45 %)	34 (68 %)	73 (57 %)
Aumento del nivel de AST ^a	2 (7)	14 (35 %)	4 (10 %)	15 (30 %)	32 (25 %)
Náuseas	6 (21 %)	8 (20 %)	11 (26 %)	10 (20 %)	32 (25 %)
Dolor abdominal	5 (17 %)	9 (23 %)	7 (17 %)	9 (18 %)	27 (21 %)
Cansancio	3 (10 %)	9 (23 %)	4 (10 %)	9 (18 %)	26 (20 %)
Aumento del nivel de alanina aminotransferasa (ALT) ^a	0	10 (25 %)	2 (5 %)	12 (24 %)	24 (19 %)
Disminución del apetito	4 (14 %)	11 (28 %)	5 (12 %)	13 (26 %)	24 (19 %)
Vómitos	5 (17 %)	5 (13 %)	8 (19 %)	5 (10 %)	23 (18 %)
Debilidad	6 (21 %)	7 (18 %)	7 (17 %)	9 (18 %)	22 (17 %)
Aumento del nivel de bilirrubina ^b	3 (10 %)	9 (23 %)	4 (10 %)	9 (18 %)	19 (15 %)
Estreñimiento	4 (14 %)	3 (8 %)	5 (12 %)	4 (8 %)	14 (11 %)
Recuento bajo de glóbulos rojos	0	4 (10 %)	0	4 (8 %)	13 (10 %)
Dolor en las articulaciones	0	4 (10 %)	4 (10 %)	5 (10 %)	13 (10 %)
Hinchazón de tobillos y pies	3 (10 %)	5 (13 %)	4 (10 %)	5 (10 %)	13 (10 %)

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa.

^a ALT y AST son enzimas del hígado que los médicos utilizan para comprobar la salud de este órgano. El aumento en los niveles de ALT y AST podría indicar un problema en el hígado.

^b La bilirrubina es una sustancia que se encuentra en el hígado. Su acumulación provoca el tono amarillento de la piel y del blanco de los ojos.

¿Cuántos participantes presentaron reacciones adversas?

Las reacciones adversas son problemas médicos que los médicos del estudio piensan que están causados por el fármaco del estudio. Una reacción adversa se considera “grave” cuando es potencialmente mortal, causa problemas duraderos o provoca el ingreso del participante en un hospital. Esta sección es un resumen de las reacciones adversas que se produjeron durante este estudio.

Los problemas médicos que padecieron los participantes durante el estudio se clasificaron en grados del 1 al 5 en función de su gravedad. Un grado más alto equivale a un problema médico más grave: grado 1 (leve), grado 2 (moderado), grado 3 (grave), grado 4 (potencialmente mortal) y grado 5 (mortal).

En este estudio, 89 de los 128 participantes (70 %) padecieron reacciones adversas. De estos, 42 participantes (33 %) sufrieron reacciones adversas de grado 2 o superior.

La tabla que aparece a continuación muestra la cantidad de participantes que presentaron reacciones adversas en este estudio.

Reacciones adversas en este estudio

	De los 29 participantes que tomaron H3B-6527 a una dosis de 1000 mg una vez al día con o sin comida durante la parte 2 del estudio	De los 40 participantes que tomaron H3B-6527 a una dosis de 500 mg dos veces al día con comida durante la parte 2 del estudio	De los 42 participantes que tomaron H3B-6527 a una dosis de 1000 mg una vez al día con o sin comida	De los 50 participantes que tomaron H3B-6527 a una dosis de 500 mg dos veces al día con comida	De los 128 participantes totales
¿Cuántos participantes presentaron reacciones adversas?	17 (59 %)	32 (80 %)	25 (60 %)	40 (80 %)	89 (70 %)
¿Cuántos participantes presentaron reacciones adversas graves?	3 (10 %)	4 (10 %)	3 (7 %)	4 (8 %)	10 (8 %)
¿Cuántos participantes dejaron de tomar el fármaco del estudio debido a reacciones adversas?	1 (3 %)	1 (3 %)	2 (5 %)	1 (2 %)	5 (4 %)

¿Cuántos participantes presentaron reacciones adversas graves?

De los 128 participantes, 10 (8 %) presentaron reacciones adversas graves.

Ninguno de los participantes del estudio falleció a causa de acontecimientos adversos graves que los médicos del estudio vincularan con el fármaco del estudio.

¿Cuáles fueron las reacciones adversas más frecuentes?

Las reacciones adversas más frecuentes de grado 2 o superior fueron las siguientes:

- Diarrea (16 participantes).
- Cansancio (10 participantes).
- Aumento del nivel de AST (8 participantes).

La tabla que aparece a continuación muestra las reacciones adversas de grado 2 o superior que presentaron el 2 % o más de los participantes totales. Hubo otras reacciones adversas, pero se dieron en un número menor de participantes.

Reacciones adversas de grado 2 o superior más frecuentes en este estudio

	De los 29 participantes que tomaron H3B-6527 a una dosis de 1000 mg una vez al día con o sin comida durante la parte 2 del estudio	De los 40 participantes que tomaron H3B-6527 a una dosis de 500 mg dos veces al día con comida durante la parte 2 del estudio	De los 42 participantes que tomaron H3B-6527 a una dosis de 1000 mg una vez al día con o sin comida	De los 50 participantes que tomaron H3B-6527 a una dosis de 500 mg dos veces al día con comida	De los 128 participantes totales
Diarrea	1 (3 %)	5 (13 %)	5 (12 %)	5 (10 %)	16 (13 %)
Cansancio	1 (3 %)	3 (8 %)	1 (2 %)	3 (6 %)	10 (8 %)
Aumento del nivel de AST ^a	1 (3 %)	6 (15 %)	1 (2 %)	6 (12 %)	8 (6 %)
Náuseas	1 (3 %)	1 (3 %)	2 (5 %)	1 (2 %)	6 (5 %)
Aumento del nivel de ALT ^a	0	3 (8 %)	0	3 (6 %)	4 (3 %)
Aumento del nivel de bilirrubina ^b	1 (3 %)	2 (5 %)	1 (2 %)	2 (4 %)	4 (3 %)
Recuento bajo de glóbulos rojos	0	1 (3 %)	0	1 (2 %)	3 (2 %)
Daño en las células del hígado	0	3 (8 %)	0	3 (6 %)	3 (2 %)
Aumento del nivel de las enzimas del hígado	0	1 (3 %)	1 (2 %)	1 (2 %)	3 (2 %)
Nivel bajo de albúmina ^c	1 (3 %)	1 (3 %)	1 (2 %)	1 (2 %)	3 (2 %)

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa.

^a ALT y AST son enzimas del hígado que los médicos utilizan para comprobar la salud de este órgano. El aumento en los niveles de ALT y AST podría indicar un problema en el hígado.

^b La bilirrubina es una sustancia que se encuentra en el hígado. Su acumulación provoca el tono amarillento de la piel y del blanco de los ojos.

^c La albúmina es una proteína producida por el hígado que se encuentra en la sangre. Los niveles de albúmina en sangre pueden descender si el hígado está dañado.

¿Cómo ha ayudado este estudio a pacientes e investigadores?

En este estudio, los investigadores obtuvieron más información sobre cómo podría haber ayudado H3B-6527 a las personas con CHC avanzado. Los investigadores analizan los resultados de muchos estudios para decidir qué opciones de tratamiento podrían funcionar mejor y tener buena tolerancia. En este resumen solo se indican los resultados clave del estudio. Otros estudios podrían proporcionar información nueva o resultados diferentes.

No está planeado realizar otros estudios clínicos con H3B-6527.

¿Dónde puedo obtener más información sobre el estudio?

Puede encontrar más información sobre este estudio en los sitios web que aparecen a continuación. Si se dispone de un informe completo de los resultados del estudio, también podrá encontrarlo aquí:

- <http://www.clinicaltrials.gov>. Una vez se encuentre en el sitio web, escriba **NCT02834780** en el cuadro de búsqueda y haga clic en “**Search**” (Buscar).

Título completo del estudio: Estudio de fase I multicéntrico y abierto para evaluar la seguridad, farmacocinética y farmacodinámica de H3B-6527 en sujetos con carcinoma hepatocelular avanzado

Número de protocolo: H3B-6527-G000-101

Eisai, el promotor de este estudio, tiene su sede en Tokio (Japón) y sus sedes regionales en Nutley, New Jersey (Estados Unidos de América [EUA]) y Hatfield, Hertfordshire (Reino Unido). El número de teléfono para obtener información general es el +44-845-676-1400.

Gracias

Eisai desea agradecerle su tiempo e interés por participar en este estudio clínico. Su participación ha supuesto una importante contribución a la investigación y mejora de la asistencia sanitaria.



Eisai Co., Ltd. es una empresa farmacéutica internacional de investigación y desarrollo con sede en Japón. Definimos nuestra misión corporativa como “pensar primero en los pacientes y sus familias, y aumentar los beneficios que proporciona la asistencia sanitaria”, lo que llamamos nuestra filosofía de asistencia sanitaria para humanos. Contamos con más de 10 000 empleados que forman nuestra red global de instalaciones de Investigación y Desarrollo (I+D), plantas de fabricación y filiales de marketing, y gracias a ellos nos esforzamos por materializar nuestra filosofía de asistencia sanitaria para humanos ofreciendo productos innovadores en múltiples áreas terapéuticas con grandes necesidades médicas no satisfechas, incluidas la oncología y la neurología. Si desea obtener más información, visite

<http://www.eisai.com>.



Certara Synchrogenix es una organización de redacción médica y normativa a nivel mundial y no participa en el reclutamiento de participantes ni en la realización de estudios clínicos.

Certara Synchrogenix Headquarters 100 Overlook Center, Suite 101, Princeton, NJ 08540, EE. UU.

<https://www.certara.com> • 1-415-237-8272