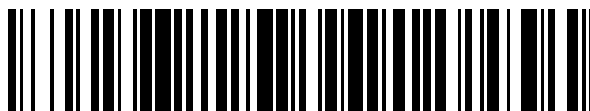


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 777 501**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.08.2015 PCT/US2015/044632**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2016 WO16025464**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2015 E 15754347 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 3180025**

54 Título: **Terapia de anticuerpos ANTI-VEGFR2 para carcinoma hepatocelular**

30 Prioridad:

15.08.2014 US 201462037848 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.08.2020

73 Titular/es:

**IMCLONE, LLC (100.0%)
Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US**

72 Inventor/es:

**ABADA, PAOLO BENJAMIN;
CHANG, SHAO-CHUN;
HSU, YANZHI y
YANG, LING**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 777 501 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Terapia de anticuerpos ANTI-VEGFR2 para carcinoma hepatocelular

Esta invención está dirigida al campo del tratamiento del cáncer. Más específicamente, la presente invención está dirigida a ramucirumab para tratar carcinoma hepatocelular (HCC) en pacientes con altos niveles de alfa-fetoproteína (AFP), y como un medicamento para el tratamiento de HCC en pacientes con altos niveles de AFP.

El cáncer de hígado es el sexto cáncer más comúnmente diagnosticado en el mundo y la segunda causa más común de muerte por cáncer. (Ferlay *et al.*, <http://globocan.iarc.fr>, consultado el 10/06/2014.) El HCC representa aproximadamente 90% de los cánceres primarios de hígado. El HCC a menudo es diagnosticado en una etapa avanzada, y las opciones de tratamiento comunes tal como la resección hepática, el trasplante de hígado y la ablación percutánea, tienen una utilidad limitada, ya que 70% de los pacientes tienen una enfermedad recurrente en un plazo de 5 años y llegan a una etapa tumoral más avanzada. (Bruix, *et al.*, J Hepatology 57:821-829 (2012)).

Sorafenib es el único fármaco sistémico aprobado para el tratamiento de HCC avanzado y es el estándar de la atención médica. (Bruix, *supra.*) Ha habido al menos seis ensayos clínicos fallidos de fase III en HCC de primera y segunda línea. (Johnson, *et al.*, J Clin Oncol 31(28):3517-3524, 3521 (2013); Cheng, *et al.*, J Clin Oncol, ASCO Annual Mtg Abstr Part 1, Vol 29, No 15 suppl (May 20 Supplement) 2011:4000; Cheng *et al.* (Eur. J. Cancer 48(19):1452-1465) *describe exploratory sub-group analyses of data from a multinational, randomised controlled, phase III trial that evaluated the efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced HCC from the Asia-Pacific region. It is disclosed that in patients with elevated AFP, sorafenib treatment increased median overall survival (OS), time-to-progression (TTP) and disease control rate (DCR), compared with the administration of placebo (§3.5.2 on page 1460).* Llovet, Clin Can Res, March 3, 2014, 1-20; Llovet, *et al.*, J Clin Oncol 31(28):3509-3516 (2013)).

AFP es una glicoproteína que es producida por una variedad de tumores. La AFP en suero es la prueba de detección más estudiada para detectar el HCC. El intervalo normal de los niveles de AFP en suero es de 1-10 ng/ml. Los niveles en suero de AFP mayores que 200 ng/ml y/o 400 ng/ml han sido correlacionados con un mal pronóstico en los pacientes con HCC. En particular, ha sido demostrado que el aumento de las concentraciones en suero de AFP es un factor de pronóstico de la mortalidad en pacientes con HCC. (European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Journal of Hepatology 56:908-943, 919 (2012); Johnson, *supra.*)

El documento WO 2012/116040 desvela que las líneas celulares de HCC que poseen AFP elevada son más sensibles a la inhibición del crecimiento por OSI-906, un inhibidor de quinasa IGF-1R. No se han informado datos de pacientes humanos que apoyen la afirmación de que los pacientes con HCC que tienen altos niveles de AFP responden al tratamiento con OSI-906.

Ramucirumab (también "IMC-1121B"), número de registro CAS 947687-13-0, es un anticuerpo monoclonal totalmente humano dirigido contra el receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR2 o receptor-2 VEGF).

Ramucirumab y los procedimientos de fabricación y uso de este compuesto, incluso para el tratamiento de enfermedades neoplásicas tal como tumores sólidos y no sólidos, son desvelados en el documento WO2003/075840 y en todas las patentes concedidas del mismo. Además, se ha informado de la actividad clínica de ramucirumab en un estudio de fase II de pacientes con cáncer hepatocelular avanzado. (Zhu, *et al.*, Clin. Cancer Res; 19(23):6614-6623 (2013).) AFP no ha sido usada como un marcador predictivo en este estudio de fase II.

Sigue habiendo una necesidad de tratamientos para HCC avanzado y procedimientos para predicción de la respuesta de pacientes al tratamiento para HCC avanzado.

La presente invención es derivada de un ensayo clínico de fase 3 del anticuerpo anti-VEGFR2, ramucirumab ("Un estudio de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, del producto farmacológico ramucirumab (IMC-1121B) y de los mejores cuidados de apoyo (BSC) frente a placebo y BSC como tratamiento de segunda línea en pacientes con carcinoma hepatocelular después de la terapia de primera línea con sorafenib") (el "Estudio").

Sorprendentemente, ha sido descubierto que los pacientes con HCC con niveles de suero de AFP mayores o iguales que 1,5 veces el límite superior de la normalidad (ULN) recibieron un beneficio de supervivencia inesperado de tres meses a partir del tratamiento con ramucirumab en comparación con el tratamiento con placebo.

La presente invención proporciona inesperadamente un procedimiento para uso de los niveles de suero de AFP como un marcador de selección predictiva para el tratamiento con ramucirumab de pacientes con HCC avanzado. Sorprendentemente, ha sido descubierto que los pacientes con HCC con niveles de suero de AFP mayores o iguales que 1,5 x ULN responden al tratamiento con ramucirumab, mientras que los pacientes con niveles de suero de AFP menores que 1,5 x ULN no responden al tratamiento con ramucirumab.

Ni la divulgación de patente del documento WO 2003/075840 ni el diseño del estudio de ensayo clínico sugieren el papel desempeñado por la selección de pacientes con altos niveles de suero de AFP para el tratamiento con ramucirumab.

De acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, ramucirumab es para uso en el tratamiento de un tumor hepatocelular, en el que el paciente ha recibido terapia de primera línea con sorafenib, y en el que el paciente tiene un nivel de alfa-fetoproteína en suero o plasma de 10 ng/ml o mayor.

Además, es desvelado en la presente memoria ramucirumab para uso en el tratamiento de un tumor hepatocelular, que comprende las etapas de: (1) el ensayo relativo a alfa-fetoproteína de una muestra de un paciente, (2) la determinación del nivel de alfa-fetoproteína en la muestra, y (3) la administración de ramucirumab al paciente si la alfa-fetoproteína está presente a un nivel de 1,5 veces el límite superior de la normalidad, o mayor.

También es desvelado en la presente memoria el uso de ramucirumab en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente con un tumor hepatocelular, en el que el paciente tiene un nivel de alfa-fetoproteína de 1,5 veces el límite superior de la normalidad, o mayor.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento *in vitro* para selección de un paciente con un tumor hepatocelular para el tratamiento con una cantidad terapéuticamente eficaz de ramucirumab, en el que el paciente ha recibido un tratamiento de primera línea con sorafenib, que comprende realizar un ensayo para detectar la presencia de alfa-fetoproteína en una muestra de plasma o suero tomada del paciente, en el que el paciente es seleccionado para el tratamiento con ramucirumab si la alfa-fetoproteína está presente en la muestra a un nivel de 10 ng/ml o mayor.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento para identificación de un paciente con tumor hepatocelular que reúne los requisitos para recibir tratamiento con ramucirumab, en el que el paciente ha recibido un tratamiento de primera línea con sorafenib, que comprende realizar un ensayo para detectar la presencia de alfa-fetoproteína en una muestra de plasma o suero tomada del paciente antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de ramucirumab, en el que el paciente reúne los requisitos para recibir tratamiento con ramucirumab si el nivel de alfa-fetoproteína es de 10 ng/ml o mayor.

Además, también es desvelado en la presente memoria un régimen terapéutico para tratar a un paciente con un tumor hepatocelular, que comprende: (1) la realización de un ensayo para detectar la presencia de alfa-fetoproteína en una muestra tomada de un paciente, (2) la selección del paciente para el tratamiento con ramucirumab si la alfa-fetoproteína está presente en la muestra a un nivel de 1,5 veces el límite superior de la normalidad, o mayor, y (3) la administración de ramucirumab al paciente.

Además, también es desvelado en la presente memoria un régimen terapéutico para tratar un tumor hepatocelular, que comprende: (1) la realización de un ensayo para detectar la presencia de alfa-fetoproteína en una muestra tomada de un paciente, (2) la selección de un paciente para el tratamiento con ramucirumab si la alfa-fetoproteína está presente en la muestra a un nivel de 1,5 veces el límite superior de la normalidad, o mayor, y (3) la administración de ramucirumab al paciente seleccionado.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende ramucirumab con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento con ramucirumab de un paciente con un tumor hepatocelular, en el que el paciente ha recibido terapia de primera línea con sorafenib, y en el que el paciente tiene un nivel de alfa-fetoproteína en plasma o suero de 10 ng/ml o mayor.

Además, también es desvelado en la presente memoria un procedimiento para tratamiento de un tumor hepatocelular en un paciente, que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de ramucirumab al paciente necesitado de dicho tratamiento, a condición de que el paciente sea seleccionado para el tratamiento sobre la base de una muestra tomada del paciente con un nivel de alfa-fetoproteína de 1,5 veces el límite superior de la normalidad, o mayor.

Además, también es desvelado en la presente memoria un procedimiento para predicción de la respuesta de un paciente con tumor hepatocelular al tratamiento con ramucirumab, que comprende ensayar una muestra tomada del paciente para determinar la presencia de alfa-fetoproteína en la muestra, en el que la presencia de un nivel de alfa-fetoproteína de 1,5 veces el límite superior de la normalidad o mayor es predictiva de la respuesta eficaz del paciente al tratamiento con ramucirumab.

Además, también es desvelado en la presente memoria un procedimiento para tratamiento de un tumor hepatocelular en un paciente, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de ramucirumab al paciente necesitado de dicho tratamiento, a condición de que una muestra tomada del paciente tenga un nivel de alfa-fetoproteína de 1,5 veces el límite superior de la normalidad, o mayor.

Además, también es desvelado en la presente memoria un procedimiento para tratamiento de un tumor hepatocelular en un paciente, que comprende ensayar una muestra tomada del paciente con relación a alfa-fetoproteína antes de administrar ramucirumab, y administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de ramucirumab si la muestra tiene un nivel de alfa-fetoproteína de 1,5 veces el límite superior de la normalidad, o mayor.

Además, también es desvelado en la presente memoria un procedimiento mejorado para tratamiento con ramucirumab de un paciente con un tumor hepatocelular, el procedimiento comprende determinar la presencia de alfa-fetoproteína

en una muestra tomada del paciente, en el que el nivel de alfa-fetoproteína es determinado antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de ramucirumab, y en el que el paciente es seleccionado para el tratamiento con ramucirumab si el nivel de alfa-fetoproteína es 1,5 veces superior al límite superior de la normalidad, o mayor.

En otro aspecto preferente de la invención, el nivel de alfa-fetoproteína es de 15 ng/ml o mayor.

- 5 En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 20 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 30 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 40 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 50 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 60 ng/ml o mayor.
- 10 En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 70 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 80 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 90 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 100 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 110 ng/ml o mayor.
- 15 En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 120 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 130 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 140 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 150 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 160 ng/ml o mayor.
- 20 En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 170 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 180 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 190 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 200 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 210 ng/ml o mayor.
- 25 En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 220 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 230 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 240 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 250 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 260 ng/ml o mayor.
- 30 En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 270 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 280 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 290 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 300 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 310 ng/ml o mayor.
- 35 En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 320 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 330 ng/ml o mayor.
En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 340 ng/ml o mayor.

En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 350 ng/ml o mayor.

En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 360 ng/ml o mayor.

En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 370 ng/ml o mayor.

En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 380 ng/ml o mayor.

5 En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, el nivel de alfa-fetoproteína es de 390 ng/ml o mayor.

En otro aspecto preferente de la invención, el nivel de alfa-fetoproteína es de 400 ng/ml o mayor.

En otro aspecto preferente desvelado en la presente memoria, ramucirumab es administrado en una dosis de aproximadamente 8 mg/kg.

10 Como se usa en la presente memoria, el término "ramucirumab", también denominado IMC-1121B, se refiere a un anticuerpo anti-VEGFR2 que comprende: dos cadenas pesadas, cada una con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Núm.:1, y dos cadenas ligeras, cada una con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Núm.: 2.

15 Como se usa en la presente memoria, el término "anticuerpo" incluye moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas: dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro. Las cadenas individuales pueden ser plegadas en dominios que tienen tamaños y estructuras similares (110-125 aminoácidos), pero funciones diferentes.

20 La cadena ligera puede comprender un dominio variable ("VL") y/o un dominio constante (abreviado en la presente memoria "CL"). Las cadenas ligeras de los anticuerpos humanos (inmunoglobulinas) son cadenas ligeras kappa (K) o cadenas ligeras lambda (λ). La expresión VL, como se usa en la presente memoria, tiene por objeto incluir tanto las regiones variables de las cadenas ligeras de tipo kappa (VK) como las de las cadenas ligeras de tipo lambda (Vλ). La cadena pesada también puede comprender un dominio variable (VH) y/o, según la clase o isotipo de anticuerpo, tres o cuatro dominios constantes (CH1, CH2, CH3 y CH4) (abreviados en la presente memoria colectivamente "CH"). En los seres humanos, los isotipos son IgA, IgD, IgE, IgG, e IgM, con IgA e IgG subdivididas en subclases o subtipos (IgA₁₋₂ e IgG₁₋₄). La presente invención incluye anticuerpos de cualquiera de las clases o subclases anteriormente mencionadas. IgG₁ humana es el isotipo preferente para los anticuerpos de la presente invención.

25 En cada una de las regiones de VL y VH se encuentran tres regiones, denominadas regiones hipervariables o determinantes de la complementariedad (en adelante en la presente memoria "CDR"), que son soportadas por regiones menos variables denominadas marcos (en adelante en la presente memoria "FR"). Son asignados aminoácidos a una región o dominio CDR particular de acuerdo con diversas convenciones, entre ellas, pero sin limitación: Kabat (Kabat, *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 (1991)); Chothia (Chothia, *et al.*, J Mol Biol. 196:901-917 (1987); Chothia, *et al.*, Nature 342(21): 877-883 (1989)), y/o el software modelización de anticuerpos AbM de Oxford Molecular (<http://www.bioinf.org.uk/abs/>). Cada VH y VL está compuesto por tres CDR y cuatro FR, ordenados desde el terminal amino hasta el terminal carboxi en el siguiente orden: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4. La porción de un anticuerpo que consiste en los dominios VL y VH es designada como Fv (fragmento variable) y constituye el sitio de unión al antígeno.

30 Como se usa en la presente memoria, los términos "tratando", "tratar" o "tratamiento" se refieren a restringir, ralentizar, disminuir, reducir o invertir la progresión o gravedad de un síntoma, trastorno, afección o enfermedad existente, o a mejorar los síntomas clínicos de una afección. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, sin limitación, el alivio de los síntomas, la disminución del alcance de una enfermedad o trastorno, la estabilización de una enfermedad o trastorno (es decir, cuando la enfermedad o el trastorno no empeora), el retraso o la ralentización de la progresión de una enfermedad o trastorno, la mejora o paliación de la enfermedad o trastorno y la remisión (ya sea parcial o total) de la enfermedad o trastorno, ya sea detectable o no detectable. El tratamiento también puede significar la prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no es recibido tratamiento. Aquellos necesitados de tratamiento incluyen a los que ya tienen la enfermedad.

45 Como se usa en la presente memoria, el término "cáncer" se refiere o describe la condición fisiológica en los mamíferos que está caracterizada típicamente por el crecimiento celular no regulado. En esta definición están incluidos los cánceres benignos y malignos.

50 En los procedimientos de la presente divulgación, es administrada una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo a un mamífero o paciente necesitado de dicho tratamiento. Además, las composiciones farmacéuticas que son usadas de acuerdo con la invención pueden incluir una cantidad terapéuticamente eficaz de ramucirumab.

Una "cantidad terapéutica eficaz" hace referencia a una cantidad eficaz, en las dosis y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser fácilmente determinada por el profesional médico responsable, tal como un experto en la materia, mediante el uso de técnicas conocidas y la observación de los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Para determinar la cantidad

terapéutica eficaz para un paciente, diversos factores son considerados profesional médico responsable, incluyendo, pero sin limitación: la especie del paciente; su tamaño, edad y estado general de salud; la enfermedad o trastorno específico en cuestión; el sitio diana; el grado de gravedad de la enfermedad o trastorno; la respuesta del paciente; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicación concomitante; otras medicaciones administradas; y otras circunstancias pertinentes. Una cantidad terapéuticamente eficaz es también aquella en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del anticuerpo o la porción del anticuerpo es superado por los efectos terapéuticos beneficiosos.

Generalmente, los regímenes de dosis pueden ser ajustados para proporcionar la respuesta óptima deseada (por ejemplo, una respuesta terapéutica). Las dosis de tratamiento pueden ser ajustadas usando procedimientos rutinarios conocidos por los expertos en la materia para optimizar la seguridad y la eficacia. Los programas de dosificación típicamente oscilan de una dosis en un solo bolo o una infusión continua, a múltiples administraciones por día (por ejemplo, cada 4-6 horas), o según sea indicado por profesional médico tratante y la condición del paciente. Las frecuencias de dosificación del anticuerpo serán determinadas por el profesional médico a cargo del tratamiento del paciente y pueden ser diarias, de tres veces a la semana, semanales, cada dos semanas, o con menor frecuencia, y más preferentemente cada dos semanas. Las cantidades de dosificación del anticuerpo también serán determinadas por el profesional médico a cargo del tratamiento del paciente y pueden estar dentro de los márgenes habituales, preferentemente aproximadamente 8 mg/kg.

En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación menores que el límite inferior de la dosis mencionada de ramucirumab, mientras que en otros casos pueden ser empleadas dosis mayores con efectos secundarios aceptables.

La cantidad terapéuticamente eficaz del tratamiento de acuerdo con la invención puede ser medida por diversos criterios de valoración comúnmente usados en la evaluación de los tratamientos contra el cáncer, incluyendo, pero sin limitación: extensión de la supervivencia (incluyendo OS y PFS); que genera una respuesta objetiva (incluyendo CR o PR); regresión del tumor, reducción del peso o tamaño del tumor, mayor requerimiento de tiempo para la progresión de la enfermedad, aumento de la duración de la supervivencia, mayor PFS, mejor tasa de OS, aumento de la duración de la respuesta, y mejor calidad de vida y/o mejora de los signos o síntomas del cáncer.

Como se usa en la presente memoria, el término "enfermedad progresiva" (PD) se refiere a un aumento de al menos un 20% en la suma de los diámetros de las lesiones en diana, tomando como referencia la suma más pequeña en estudio (esto incluye la suma del valor de referencia si es la más pequeña en estudio). Además del aumento relativo de 20%, la suma también debe demostrar un aumento absoluto de al menos 5 mm. La aparición de una o más lesiones nuevas también es considerada una progresión.

Como se usa en la presente memoria, el término "respuesta parcial" (PR) se refiere a una disminución de al menos 30% en la suma de los diámetros de las lesiones en diana, tomando como referencia el valor de referencia de los diámetros de la suma.

Como se usa en la presente memoria, el término "respuesta completa" (CR) se refiere a la desaparición de todas las lesiones en diana no ganglionares con los ejes cortos de cualquier nódulo linfático diana reducidos a <10 mm.

Como se usa en la presente memoria, el término "enfermedad estable" (SD) no hace referencia a una contracción suficiente para PR ni a un aumento suficiente para calificar como PD, tomando como referencia la menor suma de diámetros durante el estudio.

Como se usa en la presente memoria, el término "tasa de respuesta objetiva" (ORR) es igual a la proporción de pacientes que logran una mejor respuesta global de respuesta parcial o completa (PR+CR) de acuerdo con RECISTA 1.1.

Como se usa en la presente memoria, el término "supervivencia general" (OS) se refiere al porcentaje de pacientes que permanecen vivos durante un período de tiempo definido, tal como 1 año, 5 años, etc., desde el momento del diagnóstico o tratamiento. En un aspecto preferente, OS se refiere al tiempo que transcurre desde la fecha de aleatorización en el Estudio hasta la fecha de muerte por cualquier causa. Si el paciente está vivo al final del período de seguimiento o es perdido durante el seguimiento, los datos de OS son censurados en la última fecha en que es sabido que el paciente está vivo. La supervivencia general es evaluada mediante el procedimiento de Kaplan-Meier, y es proporcionado un intervalo de confianza (IC) de 95% para la mediana de OS en cada rama de tratamiento.

Como se usa en la presente memoria, el término "supervivencia libre de progresión" (PFS) se refiere al paciente que permanece vivo sin que el cáncer progrese o empeore. En un aspecto preferente, PFS es definida como el tiempo desde la aleatorización en el Estudio hasta la primera documentación radiográfica de la progresión objetiva, tal como es definido en RECIST (Versión 1.1), o hasta la muerte por cualquier causa. En cuanto a los pacientes que mueren sin una progresión previa informada, se considera que han progresado el día de su muerte. Los pacientes que no progresaron o se perdieron en el seguimiento serán censurados el día de su última evaluación radiográfica del tumor.

Como se usa en la presente memoria, el término "tasa de control de enfermedades" (DCR) se refiere a la falta de progresión de la enfermedad y a su tasa. Se refiere al grupo de pacientes con la mejor respuesta global categorizada como CR, PR o SD (excluyendo específicamente a los pacientes con PD), en el que la mejor respuesta global es la mejor respuesta registrada desde el inicio del tratamiento hasta PD.

- 5 Como se usa en la presente memoria, el término "tasa de beneficio clínico", se refiere a SD o mejor a las 12 semanas. La tasa de respuesta del tumor de SD o mejor (es decir, CR+PR+SD) a las 12 semanas es definida como la proporción de pacientes con una respuesta de SD o mejor, como es definido en RECIST 1.1, a las 12 semanas de la primera dosis de la terapia de estudio. Los pacientes serán considerados "fallidos" si mueren o si la evaluación radiográfica indica una respuesta de PD a las 12 semanas o antes.
- 10 Como se usa en la presente memoria, los términos "prolongación de la supervivencia" o "supervivencia prolongada" usados indistintamente en la presente memoria, se refieren al aumento de OS o PFS en un paciente tratado con relación a i) un paciente no tratado, ii) un paciente tratado con menos que todos los agentes antitumorales en una terapia de combinación particular, o iii) un protocolo de tratamiento de control. La supervivencia es monitorizada después del inicio de tratamiento o después del diagnóstico inicial de cáncer.
- 15 Como se usa en la presente memoria, el término "Límite Superior de la Normalidad" (ULN) tiene por objeto identificar la parte superior de un intervalo normal según lo medido por un laboratorio, y puede variar según el laboratorio, aunque una AFP de 10 ng/ml es un valor típico para el ULN usado por los laboratorios en este Estudio.

La puntuación Child-Pugh es un sistema de puntuación usado para caracterizar la enfermedad hepática crónica, principalmente la cirrosis. Se puede considerar que los pacientes tienen puntuaciones Child-Pugh de Clase A, B o C, en las que una puntuación de Clase A indica una función hepática relativamente normal y una puntuación de C indica una disfunción hepática grave.

En la presente invención, puede ser usado cualquier procedimiento o vía adecuada para administrar ramucirumab, siendo la administración intravenosa (i.v.) la vía preferente. Cabe destacar, sin embargo, que la presente invención no es limitada a ningún procedimiento o vía de administración en particular.

- 25 Ramucirumab, cuando es usado en un paciente con fines de tratamiento, preferentemente es formulado como una composición farmacéutica. Tales composiciones farmacéuticas y procesos para su preparación son bien conocidos en el la técnica. Véase, *por ejemplo*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro A., *et al.*, eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995).

Ejemplos

- 30 Los siguientes ejemplos ilustran en forma adicional la invención. A partir de numerosas publicaciones, incluyendo Sambrook, J. *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989) y Coligan, J. *et al.* Current Protocols in Immunology, Wiley & Sons, Incorporated (2007), pueden ser obtenidas descripciones detalladas de procedimientos convencionales, tal como los empleados en la construcción de vectores y plásmidos, la inserción de genes que codifican polipéptidos en dichos vectores y plásmidos, la introducción de plásmidos en células huéspedes y la expresión y determinación a partir de estos de genes y productos de genes.
- 35

Tabla 1: Secuencia de aminoácidos de ramucirumab de cadena pesada y ligera

	Cadena pesada	SEQ ID NÚM.	Cadena ligera	SEQ ID NÚM.
Longitud completa	EVQLVQSGGGLVKPGGS LRLSCAASGFTFSSYSM NWVRQAPGKGLEWVSS ISSSSYIYYADSVKGRF TISRDNALNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARVTD AFDIWGQGTMTVSSAS TKGPSVLPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPV	1	DIQMTQSPSSVSASIGDR VTITCRASQGIDNWLGW YQQKPGKAPKLLIYDAS NLDGTVPSTRFSGSGSGT YFTLTISSLQAEDFAVYF CQQAQAFPPTFGGGTKV DIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQ	2
	TVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLS PGK		SGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSPVT KSFNRGEC	

Un estudio de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, del producto farmacológico Ramucirumab (IMC-1121B) y de los mejores cuidados de apoyo (BSC) versus placebo y BSC como tratamiento de segunda línea en pacientes con carcinoma hepatocelular después de la terapia de primera línea con sorafenib.

Diseño del estudio:

El estudio es un estudio de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, del producto farmacológico Ramucirumab (IMC-1121B) y los mejores cuidados de apoyo (BSC) versus placebo y BSC como tratamiento de segunda línea en pacientes con carcinoma hepatocelular después de la terapia de primera línea con sorafenib.

- 10 Aproximadamente 544 pacientes inscritos con puntuación Child-Pugh de Clase A en el valor de referencia que cumplen con todos los criterios de selección son asignados aleatoriamente en dos ramas. Los pacientes de la rama A reciben producto farmacológico (DP) Ramucirumab (IMC-1121B) y los mejores cuidados de apoyo (BSC), y los pacientes de la rama B reciben placebo y BSC. En la aleatorización, los pacientes son estratificados por región geográfica (América del Norte versus Europa versus Asia Oriental), y por la etiología de la enfermedad hepática (hepatitis B versus hepatitis C versus otras etiologías). Ramucirumab DP es una solución para infusión estéril y sin conservantes que está
- 15 formulada en una solución acuosa a una concentración de 10 mg/ml (vial de 500 mg/50-ml), que es administrada en forma de infusión intravenosa (I.V.) en una dosis de 8 mg/kg cada 2 semanas. La infusión es administrada dentro de un período de aproximadamente 60 minutos. La tasa de infusión no supera los 25 mg/minuto. El producto farmacéutico de placebo es una solución para infusión estéril sin conservantes que contiene sólo tampón de histidina. El volumen
- 20 del producto farmacéutico de placebo administrado es calculado como si se tratara de un producto activo formulado

en una solución acuosa a una concentración de 10 mg/ml (vial de 500 mg/50-ml) (con una dosis de 8 mg/kg). La primera dosis de ramucirumab DP (o placebo) depende del peso corporal inicial del paciente en kilogramos. Las dosis subsiguientes de ramucirumab DP (o placebo) deben ser recalculadas si se observa un cambio $\geq 10\%$ (aumento o disminución) en el peso corporal con respecto al cálculo de la última dosis; las dosis subsiguientes pueden ser recalculadas si se observa un cambio $<10\%$ (aumento o disminución) en el peso corporal con respecto al cálculo de la última dosis.

Un ciclo de tratamiento es definido como 2 semanas, con evaluación radiológica cada 6 semanas (± 3 días) después de la primera dosis de terapia de estudio durante los primeros 6 meses, y cada 9 semanas (± 3 días) a partir de entonces. No hay ninguna interrupción planificada entre los ciclos de tratamiento. El régimen de tratamiento es continuado hasta la progresión radiográfica o el deterioro sintomático caracterizado por la progresión de la enfermedad, el desarrollo de una toxicidad inaceptable, el incumplimiento o retiro del consentimiento por parte del paciente, o la decisión del investigador.

Análisis de eficacia:

El análisis final es realizado después de que se observan 438 eventos de OS en pacientes de HCC con puntuación Child-Pugh Clase A. Además, es realizado un análisis provisorio para determinar la eficacia inequívoca después de aproximadamente 328 eventos de OS; si es declarada una eficacia inequívoca, este análisis provisorio constituye el análisis inferencial final de OS, y cualquier análisis posterior en base a un número mayor de eventos de OS es considerado exploratorio.

El fin del ensayo se produce cuando se ha completado el Estudio y el último paciente ha visto interrumpido el tratamiento del estudio y ha completado la visita de seguimiento de seguridad de 30 días (y cualquier AE que sea grave o sea considerado relacionado con el tratamiento del estudio o que haya causado la interrupción del tratamiento es seguido hasta que el evento sea resuelto, estabilizado, devuelto al valor de referencia, sea considerado irreversible o explicado de alguna otra manera).

El criterio de valoración de eficacia principal es la supervivencia general (OS). Los criterios de valoración de eficacia secundarios son supervivencia libre de progresión (PFS), tasa de respuesta objetiva (ORR), tiempo de progresión radiográfica (TTP), resultados informados por paciente (PRO) en base a FHSI-8 y EQ-5D.

Las mediciones de los tumores son realizadas por barrido de CT o equivalente y son evaluadas de acuerdo con Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1 1.1 (RECIST v 1.1). Independientemente de cualquier retraso en el tratamiento, los estudios por imágenes son recolectados aproximadamente cada 6 semanas (± 3 días) después de la primera dosis durante los primeros 6 meses, y cada 9 semanas (± 3 días) a partir de entonces.

La supervivencia general es definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de muerte por cualquier causa. Si el paciente está vivo al final del período de seguimiento o se pierde durante el seguimiento, los datos de OS son censurados en la última fecha en que es sabido que el paciente está vivo. La supervivencia general es evaluada mediante el procedimiento de Kaplan-Meier, y es proporcionado un intervalo de confianza (IC) de 95% para la mediana de OS en cada rama de tratamiento.

El análisis primario compara la OS observada entre las 2 ramas de tratamiento (Ramucirumab DP más BSC versus placebo más BSC). El análisis primario es llevado a cabo en la población ITT (pacientes con puntuación Child-Pugh de Clase A). En la comparación es usada la prueba de rango logarítmico, estratificada por factores de estratificación aleatorizados: región geográfica (América del Norte versus Europa versus Asia oriental, en la que la etiqueta de estratificación "América del Norte" comprende países de América del Norte y América del Sur; la etiqueta "Europa" comprende países de Europa, Israel, Australia y Nueva Zelanda; y la etiqueta "Asia oriental" comprende países de Asia, excepto Israel), y etiología de la enfermedad hepática (hepatitis B versus hepatitis C versus otras etiologías). Puede ser realizado un análisis de sensibilidad usando la etiología de la enfermedad hepática informada en eCRF. También es realizado un análisis adicional con una prueba de rango logarítmico no estratificado. La estimación de las curvas de supervivencia para los 2 grupos de tratamiento es generada con la metodología de Kaplan-Meier. También es realizado un modelo de regresión proporcional de peligros de Cox estratificado para comparar los tratamientos dentro de los grupos definidos por las variables estratificadas para generar la proporción de peligrosidad (HR). Es empleado un modelo de regresión de Cox no estratificado adicional para explorar los efectos de las variables de pronóstico, incluidas las variables de estratificación y factores adicionales (por ejemplo, presencia de invasión macrovascular, propagación extrahepática, estadio de BCLC, presencia versus ausencia de confirmación histológica del diagnóstico, y tratamiento previo con sorafenib [incluyendo la duración del tratamiento y las razones de la interrupción]), sobre la eficacia del tratamiento. El análisis estadístico primario es realizado solamente en la población de Child-Pugh de Clase A e incluye a todos los pacientes aleatorizados con una puntuación de Child-Pugh de Clase A en el valor de referencia. La supervivencia general, PFS y el tiempo de progresión radiográfica son evaluados por el procedimiento de Kaplan-Meier con un intervalo de confianza (IC) de 95% para el tiempo de la mediana. El análisis primario compara OS observada con Ramucirumab DP (más BSC) versus placebo (más BSC); las 2 ramas son comparadas usando una prueba de rango logarítmico estratificado. La ORR es presentada con un IC de 95% de dos caras, con la mejor respuesta global (clasificada de acuerdo con RECIST v 1.1 o directrices similares) sintetiza por

frecuencia y porcentaje. La ORR en cada grupo de tratamiento es comparada usando la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel ajustada para las variables de estratificación.

Las puntuaciones de FHSI-8 y su cambio con respecto al valor de referencia son sintetizadas de forma descriptiva en cada punto de tiempo de la evaluación. El cambio del valor de referencia en FHSI-8 es comparado para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre Ramucirumab DP y las ramas de placebo. Los datos de EQ-5D son calificados como un índice en el que 0 = muerte y 1 = salud perfecta, usando el algoritmo de ponderación del Reino Unido. Las escalas analógicas visuales (VAS) son califican desde 0 (peor estado de salud imaginable) hasta 100 (mejor estado de salud imaginable).

El seguimiento de la supervivencia es realizado después de la interrupción de la terapia del estudio, cada 2 meses $\pm$ 7 días mientras el paciente esté vivo, pero no más allá de la finalización del estudio. (No es realizado un seguimiento de la supervivencia de los pacientes en el período de prórroga del estudio).

Resultados:

Un total de 565 pacientes, que cumplían todos los criterios de selección, fueron asignados aleatoriamente a las dos ramas de tratamiento. El criterio de valoración primario de eficacia de OS en la rama de ramucirumab DP versus la rama de placebo dio como resultado una mediana de OS de 9,17 meses (IC de 95% = 8,05, 10,64) y 7,62 meses (IC de 95% = 6,01, 9,33) respectivamente. La HR estratificada para este análisis fue de 0,866 (IC de 95% = 0,717, 1,046) con un valor p de rango logarítmico estratificado de $p=0,1391$. Aunque el valor p no alcanzó significación estadística, el valor de HR de 0,866 representa una reducción de 13% en el riesgo de muerte de los pacientes que reciben ramucirumab. Estos resultados indican una tendencia a la mejora de la supervivencia en la rama de ramucirumab en comparación con la rama de placebo.

La mediana de PFS en la rama de ramucirumab DP y en la rama de placebo fue de 2,8 meses (IC de 95% = 2,7, 3,9) y 2,1 meses (IC de 95% = 1,6, 2,7) respectivamente. La HR estratificada para este análisis fue de 0,625 (IC de 95% = 0,522, 0,750) con un valor p de rango logarítmico estratificado de $p<0,0001$. Las tasas de PFS a los 6 y 9 meses para la rama de ramucirumab fueron de 32,1% y 20,7%, respectivamente, y las tasas de PFS a los 6 y 9 meses para la rama de placebo fueron de 12,9% y 8,3%, respectivamente. Estos resultados demuestran que ramucirumab tiene un impacto significativo en PFS, al duplicar y más las tasas de PFS a los 6 y 9 meses en comparación con el placebo.

El tiempo de progresión (TTP) en la rama de tratamiento con ramucirumab DP y la rama de tratamiento con placebo resultó de 3,48 meses (IC de 95% = 2,8, 4,5) y 2,63 meses (IC de 95% = 1,6, 2,8), respectivamente. La HR estratificada para este análisis fue de 0,593 (IC de 95% = 0,487, 0,722) con un valor p de rango logarítmico estratificado de $p<0,0001$. Las tasas de TTP a los 6 y 9 meses para la rama de ramucirumab fueron de 37,0% y 27,0%, respectivamente, y las tasas de TTP a los 6 y 9 meses para la rama de tratamiento con placebo fueron de 14,9% y 10,8%, respectivamente. Estos resultados demuestran que ramucirumab tiene un impacto significativo en el TTP, duplicando y más las tasas libres de progresión a los 6 y 9 meses en comparación con el placebo.

La tasa de respuesta global (respuesta completa + respuesta parcial) en la rama de ramucirumab y en la rama de placebo fue de 7,1% (IC de 95% = 4,6, 10,7) y de 0,7% (IC de 95% = 0,2, 2,5), respectivamente, con un valor p de $p<0,0001$ usando la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel ajustada para los estratos de aleatorización. Estos resultados muestran una mejoría de 10 veces en la ORR de la rama de ramucirumab en comparación con la rama de placebo. Las tasas de control de la enfermedad (respuesta completa + respuesta parcial + enfermedad estable) en la rama de ramucirumab y en la rama de placebo fueron de 56,2% (IC de 95% = 50,4, 61,8) y de 45,7% (IC de 95% = 40,0, 51,6), respectivamente, con un valor p de 0,0110 usando la misma prueba para la tasa de respuesta general.

Los criterios de valoración secundarios PFS, TTP y ORR demuestran el beneficio de ramucirumab DP como tratamiento de segunda línea en pacientes con HCC después de la terapia de primera línea con sorafenib.

Asociación de valor de referencia de alfa-fetoproteína (AFP) y efecto observado de tratamiento para ramucirumab:

Un pronóstico más pobre para los pacientes con HCC está asociado con una elevada AFP, invasión macrovascular y un estadio más alto de enfermedad (es decir, metástasis extrahepáticas), una mayor densidad de los microvasos y una mayor expresión de VEGF. La población elevada de AFP en este ensayo comparte varios de estos factores.

Al evaluar la OS en la rama de placebo, los pacientes con niveles de AFP mayores que 400 ng/ml tienen un peor pronóstico que los pacientes con niveles de AFP menores o iguales que 400 ng/ml. Esto indica que AFP es un factor de pronóstico para OS en pacientes con HCC. Fue realizado un análisis de subgrupos preespecificados en la población de ITT con un valor de referencia de AFP < 400 (310 pacientes) o ≥ 400 ng/ml (250 pacientes). En los pacientes con un valor de referencia de AFP ≥ 400 ng/ml, la mediana de OS en la rama de ramucirumab fue de 7,8 meses, y la mediana de OS en la rama de placebo fue de 4,2 meses. Se observó una mejora inesperada de 3,6 meses. La HR estratificada fue de 0,674 (IC de 95%: 0,508, 0,895; $p=0,0059$), lo que indica una reducción del riesgo de muerte de 32,6%. No fue observada ninguna mejora en la mediana de OS en los pacientes con un valor de referencia de AFP < 400 ng/ml. En los pacientes con un valor de referencia de AFP < 400 ng/ml, la mediana de OS en la rama de ramucirumab fue de 10,1 meses, y la mediana de OS en la rama de placebo fue de 11,8 meses. La HR estratificada

fue de 1,093 (IC de 95%: 0,836, 1,428; $p = 0,5059$). El valor de referencia de AFP y el tratamiento con ramucirumab demostraron una interacción subgrupo por tratamiento significativa en la HR de OS con $p=0,0272$.

Fue realizado un análisis de subgrupos preespecificados de PFS en la rama de ramucirumab DP en las poblaciones de pacientes definidas por un nivel de suero de alfa-fetoproteína (AFP) $\geq$ o <400 ng/ml. En la población con un valor de referencia de AFP ≥ 400 ng/ml, la HR de PFS fue de 0,691 (IC de 95%: 0,530, 0,901) ($p=0,0106$), y en la población con un valor de referencia de AFP <400 ng/ml, la HR de PFS fue de 0,645 (IC de 95%: 0,506, 0,821) ($p<0,0001$). Los resultados comparables de PFS observados en poblaciones de pacientes con un valor de referencia de AFP $\geq$ y <400 ng/ml sugieren que ramucirumab tiene actividad antitumoral independientemente del valor de referencia de AFP.

El beneficio de ramucirumab fue evaluado en forma adicional en las poblaciones de pacientes de Estudio definidas por un valor de referencia de AFP $<$ o $\geq 1,5 \times$ Límite Superior de la Normalidad (ULN). Los niveles ULN de AFP para estos análisis son determinados por separado por cada laboratorio, aunque una AFP de 10 ng/ml es un valor típico para ULN usados por los laboratorios locales en este Estudio. Fue realizado un análisis de HR y de los tiempos de la mediana de supervivencia para evaluar la relación entre el valor de referencia de AFP y los resultados de OS observados.

En pacientes con niveles de AFP $\geq 1,5 \times$ ULN, la mediana de OS en la rama de ramucirumab fue de 8,6 meses (IC de 95%: 7,2, 10,1), y la mediana de OS en la rama de placebo fue de 5,7 meses (IC de 95%: 4,7, 7,0) con una HR estratificada de 0,749 (IC: 0,603, 0,930) y un valor p de rango logarítmico estratificado de $p=0,0088$. Fue observada una mejora de la mediana de OS de 2,9 meses; una mejora de la supervivencia de magnitud similar a la observada en los pacientes con niveles de AFP ≥ 400 ng/ml. Las pruebas de interacción subgrupo por tratamiento para un valor de referencia de AFP $<$ o $\geq 1,5 \times$ ULN con el efecto de tratamiento de OS demostraron un valor p de 0,0372. Los resultados indican que el beneficio de la supervivencia observado en los análisis preestablecidos puede extenderse a los pacientes con un valor de referencia de AFP moderadamente elevada. En pacientes con una AFP $< 1,5 \times$ ULN, la mediana de OS en la rama de ramucirumab fue de 11,6 meses en comparación con 16,4 meses en la rama de placebo. La HR estratificada fue de 1,337 (IC de 95%: (0,874, 2,046)), con un valor p de 0,1789. De este modo, la población definida por un valor de referencia de AFP $<1,5 \times$ ULN identifica el subgrupo con pocas probabilidades de obtener un beneficio de OS a partir del tratamiento con ramucirumab.

Lo que es más sorprendente es que para las poblaciones de pacientes con un valor de referencia de AFP ≥ 10 ng/ml o cualquier otro umbral mayor, la diferencia en la mediana de OS entre las ramas de tratamiento con ramucirumab y con placebo se mantiene en aproximadamente 3 meses, a pesar de que los tiempos de supervivencia absoluta se ven progresivamente reducidos en las poblaciones definidas por el aumento de los umbrales de AFP. Además, para las poblaciones de pacientes con un valor de referencia de AFP ≥ 10 ng/ml o cualquier otro umbral mayor, el valor p asociado con la HR es $p<0,05$ sobre un intervalo de valores de AFP en el que la confianza en los resultados no está limitada por el tamaño de la muestra. Para las poblaciones de pacientes con un valor de referencia de AFP ≥ 10 ng/ml o cualquier otro umbral mayor, las HR están en el intervalo de aproximadamente 0,50 a 0,75, tornándose generalmente más favorables con umbrales crecientes de AFP.

Una mejora robusta y clínicamente significativa de la OS, por la comparación de la rama de ramucirumab con la rama de placebo, fue observada usando ambos valores de umbral de AFP, AFP ≥ 400 ng/ml y AFP $\geq 1,5 \times$ ULN. Esta mejora de la supervivencia fue consistentemente de 3 meses, incluso en la población de pacientes con HCC de mal pronóstico y niveles de valor de referencia de AFP muy elevados (≥ 400 ng/ml). Estos resultados demuestran el consistente valor predictivo de un valor de referencia de AFP elevado para el tratamiento con ramucirumab.

Listado de secuencias

<110> Eli Lilly and Company

<120> THERAPY FOR HCC

<130> X20378

<150> 62/037848

<151> 2014-08-15

<160> 2

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 446

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

ES 2 777 501 T3

<220>

<223> Sintético

<400>

```

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1          5          10          15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
          20          25          30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35          40          45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50          55          60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65          70          75          80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95

Ala Arg Val Thr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
          100          105          110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Leu Pro Leu Ala
          115          120          125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
          130          135          140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145          150          155          160

```

ES 2 777 501 T3

Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser		
				165					170					175			
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu		
			180					185					190				
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr		
		195					200					205					
Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr		
	210					215					220						
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe		
225					230					235					240		
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro		
				245					250					255			
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val		
			260					265					270				
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr		
		275					280					285					
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val		
	290					295					300						
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys		
305					310					315					320		
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser		
				325					330					335			
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro		
			340					345					350				
Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val		
		355					360					365					
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly		
	370					375					380						
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp		
385					390					395					400		
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp		
				405						410					415		
Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His		
			420					425					430				
Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys				
		435					440					445					

<210> 2

<211>214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<400>2

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Ile Gly
1           5           10           15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Asn Trp
          20           25           30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
          35           40           45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Asp Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50           55           60

Ser Gly Ser Gly Thr Tyr Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65           70           75           80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Lys Ala Phe Pro Pro
          85           90           95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
          100          105          110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
          115          120          125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130           135           140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145           150           155           160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
          165          170          175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
          180          185          190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195           200           205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

```

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Ramucirumab para uso en el tratamiento de un tumor hepatocelular, en el que el paciente ha recibido una terapia de primera línea con sorafenib, en el que el paciente tiene un nivel de alfa-fetoproteína en plasma o suero de 10 ng/ml o mayor.
- 2.** Ramucirumab para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, en el que el nivel de alfa-fetoproteína es de 15 ng/ml o mayor.
- 10 **3.** Ramucirumab para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, en el que el nivel de alfa-fetoproteína es de 400 ng/ml o mayor.
- 4.** Ramucirumab para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que ramucirumab es administrado en una dosis de aproximadamente 8 mg/kg.
- 15 **5.** Procedimiento *in vitro* para selección de un paciente con un tumor hepatocelular para el tratamiento con una cantidad terapéuticamente eficaz de ramucirumab, en el que el paciente ha recibido una terapia de primera línea con sorafenib, que comprende realizar un ensayo para detectar la presencia de alfa-fetoproteína en una muestra de plasma o suero tomada del paciente, en el que el paciente es seleccionado para el tratamiento con ramucirumab si la alfa-fetoproteína está presente en la muestra a un nivel de 10 ng/ml superior.
- 20 **6.** Un procedimiento para identificación de un paciente con tumor hepatocelular que reúne los requisitos para recibir tratamiento con ramucirumab, en el que el paciente ha recibido una terapia de primera línea con sorafenib, que comprende realizar un ensayo para detectar la presencia de alfa-fetoproteína en una muestra de plasma o suero tomada del paciente antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de ramucirumab, en el que el paciente reúne los requisitos para recibir tratamiento con ramucirumab si el nivel de alfa-fetoproteína es de 10 ng/ml o mayor.
- 25 **7.** El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-6, en el que el nivel de alfa-fetoproteína es de 15 ng/ml o mayor.
- 8.** El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-6, en el que el nivel de alfa-fetoproteína es de 400 ng/ml o mayor.
- 30 **9.** Una composición farmacéutica que comprende ramucirumab con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de un paciente con un tumor hepatocelular con ramucirumab, en el que el paciente ha recibido una terapia de primera línea con sorafenib, y en el que el paciente tiene un nivel de alfa-fetoproteína en plasma o suero de 10 ng/ml o mayor.
- 10.** La composición farmacéutica que comprende ramucirumab con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el nivel de alfa-fetoproteína es de 15 ng/ml o mayor.
- 35 **11.** La composición farmacéutica que comprende ramucirumab con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el nivel de alfa-fetoproteína es de 400 ng/ml o mayor.

40