



Eli Lilly and Company
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285
U.S.A.

www.lilly.com

Fecha: 9 de abril de 2018

NOTA DE PRENSA

El ensayo en fase 3 REACH-2 con ramucirumab (Cyramza®) logra el objetivo de aumento de supervivencia global en 2ª línea en cáncer de hígado, según informa Lilly

REACH-2 es el primer estudio positivo en fase 3 en carcinoma hepatocelular en una población seleccionada según un biomarcador de mal pronóstico que aparece en aproximadamente la mitad de todos los pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado: niveles elevados de alfa fetoproteína

Indianápolis (Estados Unidos), 9 de abril de 2018. – Eli Lilly and Company ha anunciado los principales resultados del estudio en fase 3 REACH-2 con ramucirumab (Cyramza®) como agente en monoterapia en la segunda línea de tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular, también conocido como cáncer de hígado. El estudio ha alcanzado su objetivo principal de supervivencia global (SG), así como el objetivo secundario de supervivencia libre de progresión (SLP). Ramucirumab ha demostrado un beneficio en supervivencia en cuatro tipos de tumores agresivos y de difícil tratamiento en estudios de fase 3, incluyendo cáncer gástrico y carcinoma hepatocelular como agente en monoterapia.

El perfil de seguridad observado en el estudio REACH-2 fue consistente con los resultados observados previamente para ramucirumab en monoterapia. Los efectos secundarios de grado 3 o superior con una incidencia igual o superior al 5% fueron hipertensión e hiponatremia (bajos niveles de sodio). Los resultados de eficacia y seguridad se presentarán en un próximo congreso médico.

El estudio REACH-2 es el primer estudio con datos positivos en fase 3 en una población seleccionada según un biomarcador. Este estudio ha evaluado el beneficio del tratamiento con ramucirumab en pacientes con carcinoma hepatocelular que no habían tolerado o cuya enfermedad había progresado al tratamiento con sorafenib y que tenían un elevado nivel de alfa fetoproteína, definido como una tasa superior a 400 ng/mL. Aproximadamente la mitad de todos los pacientes con hepatocarcinoma celular tienen un nivel elevado de esta proteína, que además indica un peor pronóstico de la enfermedad, comparado con el resto de la población con hepatocarcinoma celular. Aunque ha habido algunos avances recientes en el tratamiento de este tipo de tumor, todavía existen importantes necesidades no cubiertas en el tratamiento de estos pacientes.

“El cáncer de hígado avanzado es una enfermedad agresiva que tiene mal pronóstico y, en aquellos con niveles elevados de alfa fetoproteína, el pronóstico es incluso peor. La esperanza de vida de estos pacientes tras una primera línea de tratamiento es de solo unos meses si no continúan con una segunda línea de tratamiento. Por este motivo, Lilly es optimista con los resultados del estudio REACH-2 y con el potencial de ramucirumab como tratamiento que aporta un beneficio para los pacientes”, ha señalado el Dr. Levi Garraway, vicepresidente sénior de desarrollo global y asuntos médicos del área de oncología de Lilly.

Con estos resultados positivos, el estudio REACH-2 ha confirmado la hipótesis generada por los resultados del estudio REACH¹, que mostró que un subgrupo pre especificado de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado y niveles elevados de alfa fetoproteína obtuvieron un beneficio en supervivencia en tratamiento con ramucirumab tras una primera línea de tratamiento con sorafenib. Los resultados del estudio REACH-2 demuestran también los esfuerzos y el compromiso de Lilly de ofrecer nuevas opciones de tratamiento a las personas que viven con hepatocarcinoma y tumores gastrointestinales. Además de los estudios en fase 3 REACH y REACH-2, Lilly está evaluando el potencial de ramucirumab combinado con un agente inmunooncológico en una cohorte de pacientes de un estudio en fase 1b y está liderando varios estudios de ramucirumab en otros tumores gastrointestinales, entre los que se incluyen el cáncer gástrico, el colorrectal y el de las vías biliares.

El Dr. Garraway ha añadido que es importante “agradecer a los pacientes, sus cuidadores y los investigadores su apoyo y su participación en el estudio REACH-2”. “Sin su contribución, no habríamos podido lograr este hito, que representa un progreso importante en nuestros esfuerzos por ayudar a las personas que viven con cáncer y, más concretamente, con tumores gastrointestinales”, ha concluido.

Lilly pretende iniciar el proceso de aprobaciones regulatorias a mediados de 2018.

Sobre el estudio REACH-2

El estudio [REACH-2](#) es un estudio global, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo en fase 3 que evalúa el tratamiento con ramucirumab en combinación con el mejor tratamiento de soporte, comparado con el tratamiento con placebo en combinación con el mejor tratamiento de soporte en pacientes con carcinoma hepatocelular que no habían tolerado, o cuya enfermedad había progresado pese al tratamiento con sorafenib y que tenían un elevado nivel de alfa fetoproteína, definido como una tasa superior a 400 ng/mL.

El estudio, que se inició en 2015, ha reclutado a 292 pacientes en 20 países de Norteamérica, Asia, Europa y Latinoamérica. El objetivo principal del estudio REACH-2 es la supervivencia global (SG) y los objetivos secundarios clave incluyeron supervivencia libre de progresión (SLP), tasa de respuesta objetiva (TRO), calidad de vida y seguridad.

El diseño del estudio REACH-2 se basó en los hallazgos del estudio en fase 3 [REACH](#)¹, que evaluó el tratamiento de segunda línea en monoterapia con ramucirumab, en pacientes con en hepatocarcinoma

celular que habían recibido una primera línea de tratamiento con sorafenib. Aunque el objetivo principal de SG del estudio REACH fue favorable para el brazo en tratamiento con ramucirumab, no fue estadísticamente significativo. Sin embargo, en un subgrupo pre especificado de pacientes con niveles elevados de alfa fetoproteína se observó un importante beneficio en supervivencia con mejoras significativas en objetivos secundarios clave y un perfil de seguridad consistente con lo observado previamente con ramucirumab en monoterapia.

Sobre la alfa fetoproteína

La alfa fetoproteína es una glicoproteína que es producida por el hígado en la etapa fetal y también por una variedad de tumores, entre los que se incluyen el hepatocarcinoma celular, el hepatoblastoma y los tumores de células germinales no seminomatosos en los ovarios y los testículos. El nivel de alfa fetoproteína de una persona, medida en nanogramos por mililitro (ng/mL), se evalúa a través de un análisis de sangre. Un nivel inferior a 10 ng/mL se considera generalmente normal en adultos.^{2,3} Se estima que aproximadamente la mitad de las personas con hepatocarcinoma celular avanzado tienen niveles elevados de alfa fetoproteína (igual o superior a 400 ng/mL), un marcador que indica un peor pronóstico comparado con la población general con hepatocarcinoma celular¹.

Sobre el carcinoma hepatocelular

El cáncer de hígado es el sexto tumor en frecuencia en todo el mundo y la segunda causa de mortalidad por cáncer. Cada año se diagnostican aproximadamente 780.000 nuevos casos en todo el mundo y más de 740.000 mueren a causa de esta enfermedad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en Europa, se estima que unas 63.000 personas son diagnosticadas cada año con un cáncer de hígado y que 62.000 morirán por esta causa.⁴

El pronóstico del hepatocarcinoma celular es normalmente muy malo. La cirugía no es una opción para la mayoría de los pacientes con hepatocarcinoma celular avanzado, dado que el tumor ha crecido o ha metastatizado hasta una extensión que no hace factible la resección del tumor. El hepatocarcinoma celular es una enfermedad para la que existen pocos tratamientos sistémicos aprobados y muchos pacientes tienen daños significativos en el hígado que pueden limitar bastante las opciones terapéuticas. Una vez que los pacientes con elevados niveles de alfa fetoproteína entran en la segunda línea de tratamiento, la esperanza de vida es de entre tres y cinco meses si no son tratados¹.

A pesar de los recientes avances en el tratamiento de las enfermedades hepáticas crónicas, se prevé que la incidencia de hepatocarcinoma celular continúe aumentando en las próximas décadas debido a varios factores: el infradiagnóstico de las enfermedades hepáticas crónicas; el incremento en la prevalencia de diabetes, obesidad y enfermedad del hígado graso; los problemas de acceso a los tratamientos para las hepatitis virales y el persistente riesgo de cáncer incluso después de la curación de una hepatitis viral.⁵

Sobre la angiogénesis y la proteína VEGF

La angiogénesis es el proceso de creación de nuevos vasos sanguíneos. En una persona con cáncer, la angiogénesis crea nuevos vasos sanguíneos que dan al tumor su propio aporte de sangre, lo que le permite crecer y diseminarse.

Algunos tumores crean proteínas llamadas VEGF. Estas proteínas se unen a los receptores VEGF de los vasos sanguíneos formando nuevos vasos sanguíneos alrededor de los tumores, permitiendo así su crecimiento. El bloqueo de la unión de las proteínas VEGF a los vasos sanguíneos ayuda a la inhibición del crecimiento del tumor a partir del enlentecimiento de la angiogénesis y la reducción del aporte de sangre que alimenta a los tumores. De los tres receptores VEGF conocidos, el receptor VEGF 2 es el receptor más asociado a la angiogénesis tumoral inducida por VEGF.

Sobre ramucirumab (Cyramza®)

En Europa, ramucirumab está aprobado para su utilización en monoterapia o en combinación con paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastásico (estómago) y pacientes con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, con progresión de la enfermedad tras quimioterapia basada en platino o fluoropirimidina. Además, ramucirumab también está aprobado en combinación con docetaxel para el tratamiento de adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, con progresión de la enfermedad tras quimioterapia basada en platino. Asimismo, también está aprobado en combinación con FOLFIRI para el tratamiento de adultos con cáncer colorrectal metastásico con progresión de la enfermedad durante o después de tratamiento previo con bevacizumab, oxaliplatino y una fluoropirimidina.

En la actualidad, ramucirumab está siendo investigado en un amplio programa de desarrollo clínico que ha reclutado a más de 12.000 pacientes en más de 70 ensayos clínicos alrededor del mundo. Hay varios estudios en marcha y en previsión para investigar el potencial de ramucirumab en combinación con otras terapias anticáncer para el tratamiento de diversos tipos de tumores.

Ramucirumab es una terapia antiangiogénica. Es un antagonista del receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-2, por sus siglas en inglés) que se une específicamente y bloquea la activación del mismo, impidiendo la unión de sus ligandos VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D. Ramucirumab inhibió la angiogénesis en un modelo animal *in vivo*.

Acerca de Lilly Oncología

Durante más de cinco décadas, Lilly se ha dedicado a desarrollar medicamentos innovadores y a apoyar a los pacientes que conviven con cáncer, así como a sus cuidadores. Lilly se encuentra comprometido en seguir construyendo sobre este legado y en continuar mejorando la vida para todos aquellos afectados por el cáncer a lo largo del mundo. Para conocer más sobre el compromiso de Lilly con las personas con cáncer, visite por favor www.lillyoncology.com

Acerca de Lilly

Lilly es un líder global de la atención sanitaria que une pasión con descubrimiento para mejorar la vida de las personas en todo el mundo. Nuestra compañía fue fundada hace más de un siglo por un hombre comprometido a fabricar medicinas de gran calidad que atienden necesidades reales. Hoy seguimos siendo fieles a esa misión en nuestro trabajo. En todo el mundo los empleados de Lilly trabajan para descubrir y ofrecer medicinas que mejoren la vida de aquellos que las necesitan, mejorar la comprensión y el tratamiento de la enfermedad y contribuir a las comunidades a través de la acción social y el voluntariado. Si desea más información sobre Lilly, visítenos en www.lilly.com y www.lilly.com/newsroom/social-channels.

Para más información:

Rocío Chiva/Irene Fernández

Atrevia

Tif. 91 564 07 25

rchiva@atrevia.com / ifernandez@atrevia.com

Sandra Rebollo

Lilly

91 663 50 00

rebollo_sandra@lilly.com

Esta nota de prensa contiene afirmaciones de perspectivas de futuro (tal y como se define este concepto en la Ley de Reforma de Litigios sobre Títulos Privados de 1995) sobre el estudio REACH-2 y ramucirumab como tratamiento potencial para los pacientes con hepatocarcinoma celular y recoge la posición actual de Lilly. Sin embargo, existen riesgos e incertidumbres importantes inherentes al proceso de investigación, desarrollo y comercialización de un fármaco. Entre otras cosas, no puede haber ninguna garantía de que ramucirumab vaya a recibir las aprobaciones regulatorias para hepatocarcinoma celular o de que, de aprobarse, demuestre ser un éxito comercial. Para más información sobre estos y otros riesgos e incertidumbres, por favor, consulte los documentos 10-K y 10-Q más recientes de Lilly enviados a la Comisión Nacional de Valores de Estados Unidos (SEC). A excepción de la información requerida por ley, la compañía no tiene ninguna obligación de actualizar estas declaraciones de futuro después de la fecha de esta nota.

#

¹ Zhu, AP, Park, JO, Ryoo, BK et al. Ramucirumab Versus Placebo as Second-Line Treatment in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy with Sorafenib (REACH): A Randomised, Double-Blind, Multicentre, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7): 859-870.

² Mayo Medical Laboratories. Test ID: AFP Clinical and Interpretive. Available at <http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+interpretive/8162>. Accessed on April 3, 2018.

³ University of Rochester Medical Center. Health Encyclopedia: Alpha-Fetoprotein Tumor Marker (Blood). Available at https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?contenttypeid=167&contentid=alpha_fetoprotein_tumor_marker. Accessed April 3, 2018.

⁴ Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. GLOBOCAN 2012 Fact Sheet, Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available at http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. Accessed on April 3, 2018.

⁵ Venook, AP, Papandreou, C, Furuse, J et al. The Incidence and Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: A Global and Regional Perspective. *The Oncologist* 2010;15(suppl 4): 5-13.