



Eli Lilly and Company

Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285
U.S.A.
+1.317.276.2000
www.lilly.com

El estudio fase 3, RELAY, alcanza el objetivo primario en CPNM metastásico con mutación EGFR

Lilly anuncia que ramucirumab (Cyramza®) mejora la supervivencia libre de progresión en cierto tipo de cáncer de pulmón

- *Este estudio global, aleatorizado y controlado con placebo confirma que ramucirumab, en combinación con erlotinib, retrasa significativamente la progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no microcíticas con mutaciones activadoras en EGFR que no han recibido tratamiento previo.*
- *Las aprobaciones regulatorias se comenzarán a solicitar a nivel global ya durante este año*
- *Este es el segundo ensayo clínico positivo en fase 3 de ramucirumab en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico*

Indianápolis (Estados Unidos), 19 de marzo de 2019 – Eli Lilly and Company (NYSE: LLY) ha informado de que el ensayo clínico fase 3 RELAY con ramucirumab (Cyramza®) ha alcanzado su objetivo principal de supervivencia libre de progresión (SLP), ya que ha demostrado una mejoría estadísticamente significativa en el tiempo que los pacientes han conseguido vivir sin experimentar crecimiento o expansión tumoral tras comenzar con el tratamiento. Este ensayo clínico global, aleatorizado y doble ciego en fase 3 evalúa la combinación de ramucirumab en combinación con erlotinib, comparada con la combinación de placebo con erlotinib, en primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón de células no microcíticas metastásico cuyas lesiones tienen mutaciones activadoras en EGFR.

El perfil de seguridad observado en el estudio RELAY ha sido consistente con lo que ya se había observado previamente. Los efectos secundarios más frecuentes de grado 3 o superior (con una incidencia mayor del 5%) ocurrieron en una tasa más elevada (con una diferencia del 5% o mayor) en el brazo de tratamiento con ramucirumab y erlotinib que en el brazo de tratamiento con placebo más erlotinib y fueron hipertensión, dermatitis acneiforme (un acné parecido a una erupción) y diarrea. Los datos de eficacia y seguridad se presentarán con más detalle en un congreso médico en 2019.

“A pesar de los recientes avances en cáncer de pulmón metastásico de células no microcíticas con mutación en EGFR, el pronóstico de estos pacientes sigue siendo desfavorable, por lo que existe todavía una necesidad de

nuevas opciones de tratamiento para ayudar a los pacientes con esta enfermedad mortal”, ha señalado la Dra. Maura Dickler, vicepresidenta de desarrollo clínico en fases avanzadas en oncología de Lilly.

No existe cura para los pacientes con cáncer de pulmón metastásico. La enfermedad se asocia con bajas tasas de supervivencia y la progresión de la enfermedad por la generación de resistencias a los tratamientos sigue siendo un reto. Muchos pacientes reciben varias líneas de tratamiento y el régimen terapéutico prescrito en la primera línea de tratamiento puede impactar en las opciones en las líneas de tratamiento posteriores. Los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) son actualmente la opción de tratamiento estándar para el cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación en EGFR. Erlotinib, el ITK incluido en el régimen de tratamiento del ensayo RELAY, está reconocido a nivel internacional como un estándar de tratamiento en este tipo de tumores de pulmón.

“Estos resultados nos producen una gran satisfacción, ya que muestran que la combinación de ramucirumab y erlotinib retrasa significativamente la progresión de la enfermedad en este grupo de población. El ensayo RELAY es otro ejemplo del profundo compromiso de Lilly en ofrecer nuevas opciones de tratamientos para los pacientes con cáncer de pulmón”, ha enfatizado la Dra. Dickler. “Nos gustaría dar las gracias a pacientes, investigadores y centros de ensayos clínicos que están participando en el ensayo RELAY y esperamos poder empezar a trabajar pronto con las autoridades regulatorias a nivel global en nuestras solicitudes”. Lilly espera iniciar las solicitudes regulatorias a mediados de 2019.

RELAY es el segundo ensayo clínico fase 3 positivo con ramucirumab en cáncer de pulmón no microcítico metastásico. En el ensayo clínico positivo REVEL, se evaluó la combinación de ramucirumab y docetaxel, en comparación con placebo más docetaxel, en personas con cáncer de pulmón de células no microcíticas metastásico cuyo tumor había progresado durante o después de un tratamiento con quimioterapia basada en platinos para el tratamiento de enfermedad localmente avanzada o metastásica. Se alcanzó tanto el objetivo primario de supervivencia global como los objetivos secundarios clave de supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta. Los resultados del estudio REVEL apoyaron la indicación actual de ramucirumab en segunda línea de tratamiento para el cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico.

Los resultados de estudios fase 3 previos ya completados con ramucirumab han apoyado también aprobaciones en segunda línea de tratamiento en cáncer gástrico y cáncer colorrectal. Basándose en los resultados del estudio REACH-2, Lilly ha presentado solicitudes regulatorias en Estados Unidos, la Unión Europea y Japón para el uso de ramucirumab en segunda línea de tratamiento en pacientes con carcinoma hepatocelular.

Sobre el estudio RELAY

RELAY es un estudio de fase 3 global, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de evaluación de ramucirumab en combinación con erlotinib, comparado con placebo en combinación con erlotinib, como primera

línea de tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico cuyos tumores tienen deleciones en el exón 19 o mutaciones de sustitución en el exón 21 (L858R) del gen EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) y que no han sido previamente tratados. El estudio comenzó en 2015 y ha aleatorizado 449 pacientes de Norteamérica, Europa y Asia. El objetivo principal del estudio RELAY es la supervivencia libre de progresión. Los objetivos secundarios clave incluyen seguridad, tasa de respuesta, supervivencia global y resultados reportados por los propios pacientes (PRO).

Sobre el cáncer de pulmón y las mutaciones EGFR

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad por cáncer en España y es responsable de 22.121 fallecimientos cada año en nuestro país, según el Informe Cifras Cáncer de SEOM.¹ El cáncer de pulmón de células no microcíticas es mucho más común que otros tipos de cáncer de pulmón y supone del 80 al 85% de todos los casos de cáncer de pulmón.² El estadio IV del cáncer de pulmón de células no microcíticas es un tumor de muy difícil tratamiento y su pronóstico es desfavorable.³

EGFR es una proteína que ayuda al crecimiento y división celular. La mutación en el gen EGFR puede causar hiperactividad en esta proteína, lo que puede resultar en la formación de células cancerígenas. Las mutaciones en EGFR pueden ocurrir en el 10-35% de los casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas a nivel global.⁴ Es posible encontrar mutaciones en EGFR activas en un 10-20% de los pacientes caucásicos con adenocarcinoma de pulmón y en más del 40-60% de pacientes asiáticos.^{5,6,7} Independientemente de la etnia, estas mutaciones se encuentran de forma más común en mujeres, no fumadores y en tumores con histología de adenocarcinoma.^{8,9} Las mutaciones activadoras de EGFR más comunes son la deleción del exón 19 y las mutaciones de sustitución del exón 21 (L858R) y están presentes en más del 90% de los tumores con mutación en EGFR.^{6,7}

Sobre ramucirumab (Cyramza®)

En España, Cyramza en combinación con paclitaxel (o en monoterapia en aquellos casos en los que paclitaxel no es apropiado) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica con progresión de la enfermedad tras quimioterapia previa con platino y fluoropirimidina.

Asimismo, Cyramza en combinación con FOLFIRI (irinotecán, ácido folínico y 5-fluorouracilo), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (metastatic colorectal cancer, mCRC, por sus siglas en inglés) con progresión de la enfermedad durante o tras terapia previa con bevacizumab, oxaliplatino y una fluoropirimidina.

Además, Cyramza en combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad tras quimioterapia basada en platino.

Las indicaciones de Cyramza en cáncer colorrectal metastásico y en cáncer de pulmón no microcítico, están aprobadas por las autoridades sanitarias españolas. Actualmente no se dispone aún de la aprobación de las mismas para su financiación por parte del Sistema Nacional de Salud.

En la actualidad, ramucirumab está siendo investigado en un amplio programa de desarrollo clínico que ha reclutado a más de 14.000 pacientes en más de 100 ensayos clínicos alrededor del mundo. Hay varios estudios en marcha de investigación del 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.

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 inducida por VEGF.

Sobre 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.lillyoncologia.com

Sobre 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.es.

Esta nota de prensa contiene afirmaciones de perspectivas de futuro sobre el estudio RELAY y ramucirumab (como se define en la Ley de Reforma de Seguridad Privada y Litigación de 1995) como potencial tratamiento para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutaciones positivas en EGFR, en base a las expectativas actuales de Lilly. Sin embargo, como con cualquier producto farmacéutico, existen riesgos sustanciales e incertidumbres en el proceso de desarrollo y comercialización. Entre otras cosas, no se puede garantizar que ramucirumab recibirá las aprobaciones reguladoras para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico y mutaciones activas en EGFR o que llegue a ser comercializado con éxito. Para más información sobre estos y otros riesgos e incertidumbres, consulte Formulario 10-K de Lilly y el Formulario 10-Q presentados por Lilly ante la Comisión del Mercado de Valores de los Estados Unidos (SEC). En el respeto de la normativa vigente, Lilly no asume ninguna obligación de actualizar declaraciones de futuro.

¹ International Agency for Research on Cancer. 2018 Lung Cancer Fact Sheet. Available at:

<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>. Accessed March 11, 2019.

² American Cancer Society. What is non-small cell lung cancer? Available at: <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-what-is-non-small-cell-lung-cancer>. Accessed March 11, 2019.

³ American Cancer Society. Non-Small Cell Lung Cancer Survival Rates, by Stage. Available at:

<http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-survival-rates>. Accessed March 11, 2019.

⁴ Dong L, Lei D, Zhang H. Clinical strategies for acquired epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor resistance in non-small-cell lung cancer patients. *Oncotarget*. 2017 Sep 8; 8(38): 64600–64606.

⁵ Girard N. Optimizing outcomes in EGFR mutation-positive NSCLC: which tyrosine kinase inhibitor and when? *Future Oncol*. 2018 May;14(11):1117-1132. doi: 10.2217/fon-2017-0636.

⁶ Hirsh V. Turning EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer into a chronic disease: optimal sequential therapy with EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ther Adv Med Oncol*. 2018 Jan 22;10:1758834017753338. doi: 10.1177/1758834017753338.

⁷ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2019: Non-Small Cell Lung Cancer (Version 3). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed March 11, 2019

⁸ Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res*. 2015 Aug 15;5(9):2892-911.

⁹ Ladanyi M, Pao W. Lung adenocarcinoma: guiding EGFR-targeted therapy and beyond. *Mod Pathol*. 2008 May;21 Suppl 2:S16-22. doi: 10.1038/modpathol.3801018.