



Lilly S.A.
Avda. de la Industria, 30
28108 Alcobendas (Madrid)
Tel. 91 663 50 00
www.lilly.es

Fecha: 8 de junio de 2023

NOTA DE PRENSA

Lilly presenta nuevos resultados de abemaciclib y pirtobrutinib en la reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) que demuestran su eficacia a largo plazo

- *Nuevos análisis del ensayo de fase 3 monarchE recogen que abemaciclib muestra una eficacia similar en el tratamiento del cáncer de mama HR+ HER2- en estadios iniciales y con alto riesgo de recaída en todos los grupos de edad estudiados y en pacientes que requieren un ajuste de dosis, manteniéndose el beneficio a los cuatro años de seguimiento*
- *A su vez, la calidad de vida general de los pacientes durante el tratamiento con abemaciclib fue similar a la referida con un tratamiento endocrino en monoterapia*
- *En el tratamiento de adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractariedad tratados previamente con inhibidores covalentes de BTK, los datos actualizados del ensayo clínico BRUIN en fase 1/2 siguen demostrando la eficacia duradera y la seguridad de pirtobrutinib*

Madrid, 8 de junio de 2023.- Eli Lilly and Company ha presentado nuevos datos de abemaciclib (Verzenios®), inhibidor de CDK 4/6) y pirtobrutinib, inhibidor reversible de BTK, en la reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) 2023, que acaba de celebrarse en Chicago. Las presentaciones de la compañía incluyeron nuevos análisis del ensayo de fase 3 monarchE basado en el tratamiento con abemaciclib del cáncer de mama con receptores hormonales positivos (HR+) y receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-) en estadios iniciales y con alto riesgo de recaída, y datos actualizados del ensayo clínico BRUIN en fase 1/2 que evalúa el uso de pirtobrutinib en adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractariedad tratados previamente con inhibidores covalentes de BTK.

“Estos datos adicionales de abemaciclib y pirtobrutinib respaldan el papel que cada uno de estos fármacos juega en la mejora de los paradigmas de tratamiento para pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales con alto riesgo de recaída y con linfoma de células del manto en recaída o resistente al tratamiento con inhibidores covalentes de BTK, respectivamente”, defiende el Dr. David Hyman, M.D, director médico de Loxo@Lilly. Añade así mismo que, “los datos maduros de abemaciclib refuerzan su beneficio como tratamiento adyuvante en este tipo de cáncer de mama para los pacientes de cualquier edad. Además, los nuevos resultados revelan que la eficacia

prolongada del fármaco no se ve comprometida por una reducción de la dosis, en el caso de que esta fuera necesaria. También son muy alentadores los resultados del seguimiento a largo plazo de pirtobrutinib dado el potencial que está demostrando de prolongar el tiempo en que los pacientes con linfoma de células del manto se pueden beneficiar de la terapia con inhibidores de BTK”.

Nuevos análisis del ensayo monarchE

En una presentación oral ([Abstract nº 501](#)) se han destacado los resultados de eficacia y seguridad recogidos por edad dentro del estudio de fase 3 monarchE que evalúa el potencial de abemaciclib en combinación con terapias endocrinas para pacientes con cáncer de mama HR+ HER2-, con ganglios positivos y alto riesgo de recidiva. Los [datos de cuatro años de seguimiento](#) comunicados anteriormente ya demostraban que la combinación de este fármaco con una terapia endocrina permite reducir en un 34% el riesgo de recidiva y el riesgo de desarrollar enfermedad metastásica a distancia, siendo el beneficio clínico persistentes y continuado más allá de los dos años de tratamiento. Estos datos respaldan el objetivo de erradicar la micrometástasis o enfermedad mínima residual con el fin de prevenir una recaída incluso después de que las pacientes hayan completado el tratamiento¹.

Así mismo, los nuevos análisis muestran una eficacia similar del tratamiento en todos los grupos de edad y en los pacientes que se sometieron a ajustes de dosis. En concreto, la terapia adyuvante con abemaciclib en combinación con hormonoterapia demostró un beneficio absoluto en la supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS) del 5,9% en pacientes mayores de 65 años (n=850) y del 6,4% en menores de 65 años (n=4.787). Las tasas de acontecimientos adversos también fueron similares entre los diferentes grupos de edad. Así, el 54% de los pacientes de 65 años o más experimentaron acontecimientos adversos de grado 3 o superior, en comparación con el 49% de los pacientes menores de 65 años. Los ajustes de dosis debido a estos efectos adversos fueron más frecuentes en los pacientes de 65 años o más.

El impacto de los ajustes de dosis se evaluó entre todos los pacientes incluidos en monarchE, independientemente de su edad. En este análisis, los pacientes se clasificaron en tres subgrupos de igual tamaño según la intensidad de dosis relativa (RDI) de tratamiento. Los resultados de supervivencia libre de enfermedad invasiva a los cuatro años también fueron similares en todos los subgrupos según intensidad de dosis (grupos de menor intensidad de dosis a mayor: 87,1%, 86,4%, 83,7%), lo que demuestra que el beneficio del tratamiento se mantiene a pesar de las posibles modificaciones de la dosis en los casos necesarios.

También se han presentado datos sobre la calidad de vida de todos los pacientes participantes en el ensayo, analizada al inicio del tratamiento y a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses. A este respecto, las

puntuaciones generales de calidad de vida son similares entre los pacientes bajo abemaciclib y hormonoterapia y los que solo recibieron la terapia hormonal, unas puntuaciones que se mantuvieron estables en todos los grupos de edad durante los dos años de tratamiento con este inhibidor CDK4/6.

En palabras de Erika P. Hamilton, MD, oncóloga médica, directora de Investigación sobre el Cáncer de Mama en el Instituto de Investigación Sarah Cannon e investigadora del ensayo clínico monarchE, *“los resultados de eficacia y seguridad a largo plazo obtenidos en estos análisis adicionales de monarchE demuestran el beneficio de añadir dos años de abemaciclib a la hormonoterapia en el contexto adyuvante y respaldan el posicionamiento de este fármaco como tratamiento de referencia para las personas con cáncer de mama HR+ HER2- con alto riesgo de recaída”*.

Datos actualizados del estudio BRUIN en fase 1/2

Por su parte, en la presentación de un póster ([Abstract nº 7514](#)) se han destacado los datos de eficacia de pirtobrutinib en pacientes con linfoma de células del manto en recaída o refractario tras una mediana de seguimiento de la supervivencia de dos años. Este análisis tiene como fecha de corte de los datos el 29 de julio de 2022, lo que proporciona seis meses adicionales de seguimiento con respecto a los datos publicados previamente en la revista [Journal of Clinical Oncology](#) y [presentados](#) en la reunión anual de la Sociedad Americana de Hematología de 2022.

Los datos recientemente presentados incluyen el análisis de los primeros 90 pacientes reclutados que habían recibido previamente un inhibidor covalente de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). Estos pacientes habían recibido una mediana de tres líneas de tratamiento previas (rango 1-8). Los resultados de eficacia y seguridad fueron consistentes con los datos comunicados previamente. Así, pirtobrutinib demostró una tasa de respuesta global (ORR) del 56,7% (95% CI: 45.8-67.1), una duración media de la respuesta (DOR) de 17,6 meses (95% CI: 7.3-27.2) y una mediana de supervivencia libre de progresión (PFS) de 7,4 meses (95% CI: 5.3-13.3). Las tasas de respuesta fueron consistentes en pacientes con marcadores de alto riesgo, como variantes blastoides/pleomórficas, índice Ki-67 elevado y mutaciones TP53. En la cohorte de seguridad (n=166), los acontecimientos adversos emergentes durante el tratamiento más frecuentes fueron fatiga (31,3%), diarrea (22,3%) y disnea (16,3%).

También se ha presentado un segundo poster ([Abstract nº 7513](#)) que destaca los datos de seguridad clínica en pacientes con otras neoplasias hematológicas de serie B en recaída o refractariedad, incluyendo subtipos aún en fase de investigación en el ensayo BRUIN en fase 1/2. Los resultados en materia de seguridad en estos pacientes, que recibieron tratamiento con pirtobrutinib a largo plazo (≥ 12 meses) están alineados con el perfil de seguridad general del fármaco, sin evidencia de

señales de toxicidad nuevas o que empeoren. En esta cohorte de seguridad a largo plazo (n=326), los acontecimientos adversos más frecuentes, independientemente de su atribución, fueron fatiga (32%), diarrea (31%), COVID-19 (29%), contusión (26%), tos (25%) y dolor de espalda (21%). Con el tratamiento continuado (mediana de 19 meses), las tasas de acontecimientos adversos de especial relevancia, como la fibrilación auricular, se mantuvo baja y no mostró ningún aumento clínicamente significativo, especialmente los grados ≥ 3 .

Sobre el estudio monarchE

[MonarchE](#) es un estudio global de fase 3, aleatorizado, abierto y multicéntrico, que reclutó a 5.637 pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos en estadio temprano con alto riesgo de recaída y con receptores hormonales. El estudio contó con pacientes de más de 600 centros de 38 países. Se trata del único ensayo en terapia adyuvante diseñado para investigar un inhibidor de CDK4/6 en una población de cancer de mama en estadios tempranos de alto riesgo.

La cohorte 1 (n=5.120), población aprobada por la FDA y la EMA, incluyó a pacientes con ≥ 4 ganglios linfáticos axilares positivos, o de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares positivos y al menos una de las siguientes características: enfermedad de grado 3 o tamaño tumoral ≥ 5 cm. La cohorte 2 (n=517), población también aprobada por la FDA, incluyó a pacientes con 1-3 ganglios linfáticos axilares positivos y una puntuación de Ki-67 determinada centralmente de $\geq 20\%$. Los pacientes de cada cohorte fueron aleatorizados para recibir 150 mg de abemaciclib dos veces al día más la hormonoterapia estándar en adyuvancia (cohorte 1, n=2.555; cohorte 2, n=253) o solo la terapia hormonal (cohorte 1, n=2.565; cohorte 2, n=264) durante 2 años. La hormonoterapia tuvo una continuidad de al menos 5 años en los casos en que se considera médicamente relevante. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDSF). De acuerdo con las guías clínicas, la IDSF se define como el tiempo transcurrido antes de la reaparición del tumor de mama, la aparición de un nuevo cáncer o la muerte del paciente.

Sobre el ensayo clínico BRUIN en fase 1/2

El ensayo BRUIN es un estudio clínico en fase 1/2, global y multicéntrico que evalúa por primera vez el tratamiento con pirtobrutinib de pacientes con neoplasias hematológicas que han recibido terapia previamente, incluido el linfoma de células del manto (LCM).

El ensayo clínico incluyó un fase 1 de escalada de dosis, un fase 1b de combinación y un fase 2 de expansión de dosis. El objetivo primario del fase 1 fue evaluar la dosis máxima tolerada y la dosis recomendada para el fase 2. Los objetivos secundarios incluían seguridad, farmacocinética y eficacia preliminar medida a través de la tasa de respuesta global obtenida tras su administración en monoterapia. Por su parte, el objetivo primario del fase 1b fue comprobar la seguridad de su combinación con otros fármacos, y los objetivos secundarios farmacocinética y eficacia preliminar

según la tasa de respuesta global en combinación con otros fármacos. En el caso del ensayo fase 2, el objetivo primario fue la tasa de respuesta global determinada por un comité de revisión independiente. Los objetivos secundarios incluyen la tasa de respuesta global determinada por el investigador, mejor respuesta global (BOR), DOR, PFS, supervivencia media, seguridad y farmacocinética.

Sobre abemaciclib (Verzenio®)

Abemaciclib está aprobado para el tratamiento de personas con cáncer de mama HR+ HER2- en el contexto adyuvante, avanzado o metastásico. Se trata del primer y único inhibidor de CDK4/6 aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales y con alto riesgo de recaída². La National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) recomienda la administración de dos años de abemaciclib junto con la terapia endocrina como opción de tratamiento de primera línea en el contexto adyuvante³.

Los resultados colectivos del programa de desarrollo clínico de Lilly siguen posicionando a abemaciclib como un inhibidor de CDK4/6. En el cáncer de mama en estados iniciales con alto riesgo de recaída, ha demostrado un beneficio persistente y cada vez mayor, más allá del período de tratamiento de dos años analizado en el ensayo monarchE, el único estudio adyuvante diseñado específicamente para investigar un inhibidor de CDK4/6 en una población de alto riesgo⁴. En el cáncer de mama metastásico, también ha demostrado una supervivencia global estadísticamente significativa en el estudio de fase 3 MONARCH 2⁵. Así mismo, abemaciclib ha demostrado tener un perfil de seguridad consistente y generalmente manejable en todos los ensayos clínicos. A esto se suma que, además de en cáncer de mama, Lilly está estudiando la aplicación de abemaciclib en diferentes formas de cáncer de próstata difíciles de tratar.

Abemaciclib es un comprimido oral que se toma dos veces al día y está disponible en concentraciones de 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg. Descubierta y desarrollada por investigadores de Lilly, abemaciclib fue aprobado por primera vez en 2017 y actualmente está autorizado para su uso en más de 90 países de todo el mundo. Para conocer todos los detalles sobre la administración de este fármaco en cáncer de mama HR+ HER2-, consulte la información de [prescripción completa](#).

Sobre pirtobrutinib

Pirtobrutinib, antes denominado LOXO-305, es un inhibidor reversible (no covalente) de la proteína BTK². Es altamente selectivo, lo que significa que es 300 veces más selectivo contra BTK que el 98% de las otras quinasas investigadas en estudios preclínicos⁶. Por su parte, BTK es una diana molecular identificada en numerosos tipos de leucemias de células B y linfomas, incluido el linfoma de células del manto⁷⁻⁸. Es un fármaco oral en cápsulas de 100 o 50mg, para ser administrado a una dosis de 200mg una vez al día, con o sin alimentos, hasta que se documente progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Sobre Lilly

Lilly une el cuidado de la salud con la investigación para crear medicamentos que mejoran la vida de las personas en todo el mundo. Durante casi 150 años, hemos sido pioneros en descubrimientos que cambian la vida y, hoy en día, nuestros medicamentos ayudan a más de 47 millones de personas en todo el mundo. Aprovechando el poder de la biotecnología, la química y la genética, nuestros científicos están avanzando sin descanso en nuevos hallazgos para resolver algunos de los desafíos de salud más importantes del mundo, redefiniendo el cuidado de la diabetes, tratando la obesidad y reduciendo sus efectos más devastadores a largo plazo, avanzando en la lucha contra la enfermedad de Alzheimer, proporcionando soluciones a algunos de los trastornos del sistema inmunológico más debilitantes y transformando los tumores más difíciles de tratar en enfermedades manejables. Con cada paso hacia un mundo más saludable, lo que nos motiva es mejorar la vida de más millones de personas. Eso incluye realizar ensayos clínicos innovadores que reflejen la diversidad de nuestro mundo y trabajar para garantizar que nuestros medicamentos sean accesibles y asequibles. Para obtener más información, visite [Lilly.com](https://www.lilly.com), [Lilly.com/newsroom](https://www.lilly.com/newsroom) y [Lilly.es](https://www.lilly.es).

#

PP-ON-ES-0372

Cautionary Statement Regarding Forward-Looking Statements

Este comunicado de prensa contiene declaraciones prospectivas (como se define ese término en la Ley de Reforma de Litigios de Valores Privados de 1995) sobre abemaciclib como tratamiento para los pacientes con determinado tipo de cáncer y para pirtobrutinib como tratamiento para las personas con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario que previamente han recibido al menos dos líneas de terapia sistémica, incluyendo un inhibidor de la BTK, y refleja las creencias y expectativas actuales de Lilly al respecto. Sin embargo, como con cualquier producto farmacéutico, existen riesgos e incertidumbres sustanciales en el proceso de desarrollo y comercialización. Entre otras cosas, no puede haber garantía de que los resultados futuros de los estudios sean consistentes con los resultados hasta la fecha o que abemaciclib o pirtobrutinib reciban aprobaciones adicionales o que pirtobrutinib sea comercializado de forma exitosa. Para una mayor discusión de estos y otros riesgos e incertidumbres, vea las presentaciones más recientes del Formulario 10-K y el Formulario 10-Q de Lilly ante la Comisión de Bolsa y Valores de los Estados Unidos. Excepto según lo exija la ley, Lilly no asume ninguna obligación de actualizar las declaraciones prospectivas para reflejar eventos posteriores a la fecha de este comunicado.

Referencias:

1. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Jan;24(1):77-90.
2. Verzenio. Prescribing information. Lilly USA, LLC.
3. Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.4.2023. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2023. All rights reserved. Accessed May 30, 2023. To view the most recent and complete version of the guidelines, go online to [NCCN.org](https://www.nccn.org). NCCN makes no

warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way.

4. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Jan;24(1):77-90.
5. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy—MONARCH 2: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):116-124. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4782.
6. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet.* 2021;397(10277):892-901. doi:10.1016/S0140-6736(21)00224-5
7. Hanel W, Epperla N. Emerging therapies in mantle cell lymphoma. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):79. Published 2020 Jun 17. doi:10.1186/s13045-020-00914-1
8. Gu D, Tang H, Wu J, Li J, Miao Y. Targeting Bruton tyrosine kinase using non-covalent inhibitors in B cell malignancies. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):40. Published 2021 Mar 6. doi:10.1186/s13045-021-01049-7